

Aspecte moleculare în patogenia șocului hemoragic

A. Vișnevschi

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Molecular Aspects of Hemorrhagic Shock Pathogenesis

Hemorrhagic shock (HS) results in the initiation of an inflammatory cascade that is critical for survival following successful resuscitation. This is characterized by local and systemic release of pro-inflammatory cytokines, arachidonic acid metabolites, proteins of the contact phase and coagulation systems, complementary factors and acute phase proteins, as well as hormonal mediators, together defined as systemic inflammatory response syndrome. The immediate response genes iNOS and COX-2 promote the inflammatory response by the rapid and excessive production of nitric oxide (NO) and prostaglandins. The hypoxic transcription inducible factor-1 (HIF-1) may regulate the induction of iNOS during the ischemic phase of shock. NO-dependent NF-κB activation promotes the induction of inflammatory cytokine expression during the reperfusion phase.

Key words: hemorrhagic shock, inflammation, cytokines.

Молекулярные механизмы патогенеза геморрагического шока

Геморрагический шок (ГШ) приводит к инициации воспалительного каскада, который имеет решающее значение для выживания пациентов после успешной реанимации. Ведущими молекулярными патогенетическими механизмами инициации воспалительного каскада являются метаболиты арахидоновой кислоты, факторы свёртывания крови, система комплемента и белки острой фазы, а также гормональные медиаторы, местное и системное высвобождение воспалительных цитокинов, комплекс которых вызывает системный воспалительный синдром. Гены раннего и немедленного реагирования iNOS и COX-2 содействуют воспалительному ответу быстрым и чрезмерным производством окиси азота (NO) и простагландинов. Гипоксический индуцируемый фактор транскрипции - 1 (HIF-1) может регулировать индукцию iNOS в ишемической фазе ГШ. Активация NO-зависимого NF-κB способствует индукции синтеза воспалительных цитокинов в фазе реперфузии.

Ключевые слова: геморрагический шок, воспаление, цитокины.

Decesul pacienților în perioada precoce a șocului hemoragic sau traumatic este determinată de leziunile majore ale sistemului nervos central sau de pierderile masive de sânge. Mortalitatea tardivă este consecința leziunilor secundare ale sistemului nervos sau a răspunsului imun neadekvat [1]. Reacția inflamatoare, indusă de traumatismul mecanic și de hemoragie implică mediatori proinflamatori (citokine, sistemul complement, oxiradicali, eicozanoizi, monoxidul de azot) și celule efectoare (neutrofile, macrofage și celule endoteliale). Acești factori sunt interconectați prin diverse mecanisme și, în ansamblu, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator sistemic (SIS). Prin urmare, răspunsul inflamator sistemic exagerat, cu producerea excesivă a mediatorilor proinflamatori, rezultă în dezvoltarea insuficienței/disfuncției poliorganice (DPO) [2].

În dezvoltarea SIS și a DPO în șocul hemoragic, o importanță deosebită este atribuită răspunsului citokinic. Citokinele sunt proteine solubile produse de un număr mare de tipuri celulare hematopoietice și nonhematopoietice. Acestea sunt esențiale pentru funcția normală a sistemului imun și sinteza lor poate fi perturbată în diferite stări patologice, inclusiv în ȘH. Citokinele sunt implicate în reglarea creșterii, în dezvoltarea și în activarea celulelor sistemului imun și în medierea răspunsului inflamator. În general, diferite citokine au funcții similare, în plus, multe citokine sunt pleiotrope prin faptul că sunt capabile de a acționa asupra mai multor tipuri de celule. Acest pleiotropism 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. O altă clasificare împarte citokinele în citokine imunoreglatoare, care sînt implicate în activarea, creșterea și în diferențierea limfocitelor și a monocitelor, de exemplu interleukina IL-2, IL-4 și factorul beta de transformare a creșterii (TGFβ); citokine proinflamatoare care sunt produse predominant de fagocitele mononucleare, de exemplu IL-1, factorul necrozei tumorale alfa (TNF-α), IL-6 și familia de chemokine ale citokinelor inflamatoare care includ IL-8, proteine chemotactice pentru monocite (MCP)-1, MCP-2, MCP-3, proteine inflamatoare pentru macrofage (MIP)-1a, MIP-1 și citokine care reglează creșterea și diferențierea leucocitelor imature, de exemplu IL-3, IL-7 și factorul de stimulare al coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF). Printre produșii de secreție a monocitelor/macrofagelor se numără enzimele hidrolitice, produși oxidanți, TNF-α, IL-1, -6, -12, -15, și un număr de citokine de chemotactism (chemokine), implicate în orchestrarea răspunsului imun în țesuturi.

Interleukina 10 a fost identificată ca „factor inhibitor al secreției de citochine”. Efectele biologice ale IL-10 pot fi sistematizate în efecte imunopresoare, antiinflamatoare și imunostimulatoare. Efectele antiinflamatoare ale IL-10 se datorează inhibiției altor funcții ale macrofagului, cum este cea a sintezei de citokine proinflamatoare de tipul IL-1, 6, 8, TNF-alfa precum și de radicali liberi ai oxigenului și derivați nitrici, induși de activarea antigenică în cadrul răspunsului inflamator. Efectul inhibitor al IL-10 asupra sintezei citoki-

nelor proinflamatoare are loc la nivel posttranscripțional și necesită stimularea unei ribonucleaze [3].

În șocul hemoragic citokinele proinflamatoare (IL-1; TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18) sunt eliberate în exces. Concomitent cu eliberarea excesivă a citokinelor proinflamatoare, în fazele inițiale ale șocului hemoragic se atestă o amplificare în procesul de sinteză și de eliberare a citokinelor antiinflamatoare (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). Rolul citokinelor antiinflamatoare constă în inhibiția producerii excesive de citokine care posedă efect proinflamator. În condiții fiziologice nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare se află într-un echilibru care menține homeostazia biologică a organismului. Prin urmare, în cazul dereglării acestui echilibru prin producerea crescută de citokine proinflamatoare se dezvoltă SIS, iar, când în organism este un surplus de citokine cu efect antiinflamator, se dezvoltă stări imunosupresive care reduc rezistența organismului față de agenții infecțioși [4]. Atât SIS cât și stările cu imunosupresie dezvoltate în șocul hemoragic pot culmina cu insuficiența poliorganică.

Citokinele proinflamatorii dețin rolul – cheie de mesager intercelular în procesul de inițiere, amplificare și de perpetuare a răspunsului inflamator, local și sistemic. Șocul hemoragic declanșează un răspuns inflamator, caracterizat prin eliberarea sistemică rapidă a factorului necrozei tumorale (TNF- α). Este stabilit faptul că, în cadrul șocului hemoragic, are loc și activarea factorului nuclear-kB (NF-kB) prin mecanismul stresului oxidativ [5]. În ischemie crește sinteza oxiradicalilor care sporesc transcripția NF-kB, rezultând creșterea nivelului de TNF- α . La rândul său, TNF- α stimulează leucocitele polimorfonucleare, care sporesc producția oxiradicalilor care la rândul lor, măresc transcripția NF-kB, astfel inițiindu-se un cerc vicios. Factorul de activare al plachetelor (*platelet-activating factor* (PAF), de asemenea, prezintă nivel crescut în ȘH și poate contribui la creșterea sintezei de TNF- α și de IL-1.

În traumatismele mecanice asociate cu hemoragii masive, producerea în exces a citokinelor proinflamatoare este inițiată și de către monocite și macrofage ca parte integrală a răspunsului fazei acute. TNF- α și IL-1 β posedă efecte similare, dar structura și receptorii celulari pentru acești factori diferă. TNF- α crește sinteza monoxidului de azot și activează ciclooxigenazele (COX), rezultând sporirea nivelului de tromboxani, prostaglandine și a factorului de activare plachetară (PAF). Adițional, TNF- α sporește expresia și eliberarea moleculelor de adeziune, așa ca ICAM-1, E-selectine și crește permeabilitatea celulelor endoteliale. Multiple investigații clinice au demonstrat niveluri crescute în serul sangvin ale TNF- α în stările de septicemie, însă nivelurile crescute ale TNF- α nu sunt în corelație directă cu rata mortalității la acești pacienți. Unii autori au demonstrat existența corelației dintre nivelul seric al TNF- α și severitatea șocului hemoragic, însă aceste rezultate actualmente rămân inconsistente [6]. Zingarelli *et al.* au demonstrat că nivelul seric al TNF- α crește în primele 20 min de șoc hemoragic (fără resuscitare) modelat pe șobolani. Studiile efectuate de Ayala *et al.* indică niveluri crescute ale TNF- α la 30 min de șoc hemoragic cu menținerea nivelului sporit și pe durata de după resuscitare. Multiple studii încearcă să elucideze rolul IL-6 ca mediator proinflamator în șocul he-

moragic. În acord cu rezultatele stabilite se evidențiază faptul că traumatismul/hemoragia induce o creștere semnificativă a IL-6 în serul sangvin. Prin urmare, nivelul sangvin al IL-6 poate fi utilizat ca parametru clinic relevant în aprecierea severității și a pronosticului șocului hemoragic. În funcție de severitatea leziunilor dezvoltate în șocul hemoragic, are loc producerea mediatorilor antiinflamatori. Limfocitele T_H2 și monocitele/macrofage eliberează IL-10, IL-4, IL-13. Rolul-pivot al IL-10 este de a inhiba producerea de către monocite/macrofage a citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-6, IL-8). Administrarea exogenă a IL-10 la animalele cu peritonită septică crește rata supraviețuirii acestora, iar administrarea anticorpilor anti-IL-10 crește mortalitatea animalelor. Ayala A. *et al.* au demonstrat că IL-10 atenuază procesul de producere a mediatorilor proinflamatori de către macrofagele alveolare stimulate de lipopolizaharide.

Sistemul complementului deține un rol important în dezvoltarea reacției inflamatoare în l traumatismele severe [7]. Activarea sistemului complementului se realizează prin trei mecanisme (clasic, alternativ și calea lectinică). În rezultatul activării complementului, se generează peptide cu efecte proinflamatoare C3a, C3b, C4b, și C5b-9; fracțiile C3a, C4a, C5a sunt anafilatoxine și posedă multiple funcții: chemotaxia leucocitară, degranularea fagocitelor, mastocitelor și a bazofilelor, contractia musculaturii netede și creșterea permeabilității vasculare. Studii clinice arată că activarea complementului survine imediat după traumatisme secrete sau după hemoragie și că concentrația plasmatică a C3 și a C3a este în relație directă cu severitatea leziunilor și cu mortalitatea persoanelor în șoc [8]. Un studiu experimental efectuat pe șobolani demonstrează că complementul activat contribuie la progresia hipotensiunii arteriale și la instalarea acidozei metabolice după perioada de reperfuzie în șocul hemoragic. Afectul de reperfuzie este, de asemenea, asociat cu activarea complementului. Radicalii hidroxili, formați în perioada de reperfuzie, de asemenea, activează complementul. Complementul activat poate transforma șocul neprogresiv în unul progresiv prin câteva mecanisme: lezarea directă a celulelor endoteliale, activarea moleculelor de adeziune de către C5a și C5b, după care urmează intensificarea aderenței neutrofilelor la endoteliu [9]. Fracția C5a este implicată în hemotaxia neutrofilelor și în activarea lor, urmat de eliberarea radicalilor de oxigen, a proteazelor, heparinazelor. Prin generarea xantinoxidazei, C5a induce direct eliberarea oxiradicalilor din celulele endoteliale. Complementul activat se leagă de podurile complexului dintre heparan sulfat și superoxidismutază (SOD), astfel inactivând SOD.

În șocul hemoragic are loc creșterea nivelului de prostaglandine în serul sangvin. Prostaglandinele în șocul hemoragic exercită efect dublu: benefic și detrimental. Prostaglandinele (PG) E₂ și I₂ dilată vasele renale și hepatice, astfel sporind perfuzia acestor organe. PGF_{2 α} și A₂ posedă efect vasoconstrictor, PGA₂ sporește agregarea trombocitelor, iar PG I₂ inhibă agregarea plachetară. Tromboxanul A₂ constrictă vasele sangvine și sporește agregarea trombocitelor.

Leucocitele polimorfonucleare, monocitele/macrofagele și celulele dendritice dețin un rol important în stabilirea

răspunsului imun în șocul hemoragic și sunt implicate în dezvoltarea SIS și a DPO. Polimorfonuclearele provoacă leziuni endoteliale și epiteliale prin intermediul moleculelor de adeziune, care cresc permeabilitatea membranei citoplasmice, provocând edem celular. Procesul de lezare a celulelor endoteliale și epiteliale, mediat de neutrofile, actualmente este bine postulat: polimorfonuclearele prin intermediul receptorilor CD11b/CD18, prezenți pe membrană, aderă la endoteliul vascular prin intermediul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) și PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule*) [3]. După adeziunea la endoteliul vascular, leucocitele transmigrează în țesut, procesul fiind mediat de chemotaxine. Leucocitele migrează sunt activate și eliberează numeroase substanțe active inclusiv citokine proinflamatoare (TNF- α și IL-18), proteaze (elastaza și catepsina G), specii reactive de oxigen, leucotriene și factorul de activare plachetar. Există studii clinice care atestă niveluri crescute ale elastazei la pacienții cu șoc traumatic, șoc septic și cu șoc hemoragic. Elastaza posedă capacitatea de a degrada proteine din spațiul extracelular și proteine plasmice importante. Activitatea proteolitică a elastazei este reglată de inhibitori proteazici endogeni așa ca α 1-antitripsina și α 2-macroglobulina. În afara efectului proteolitic, elastaza induce și eliberarea citokinelor proinflamatoare [10].

Enzimele lizozomale eliberate din celule în cadrul ischemiei provoca leziuni celulare secundare, deprimă contractilitatea miocardului și constrictă vasele coronariene. Kininele produc depresia miocardului, vasodilatația și, împreună cu histamina, sporesc permeabilitatea capilarelor. Serotonina produce vasoconstricția. Intensificarea metabolismului anaerob în hipoperfuzia tisulară se soldează cu producerea în exces de acid lactic care posedă efect cardiodepresant. Endotoxinele eliberate din tractul gastrointestinal, datorită creșterii permeabilității barierei, posedă efect vasodilatator și deprimant asupra contractilității miocardului.

Hipoxia celulară din cadrul șocului hemoragic este cauzată de scăderea volumului de sânge circulant. În hipoxie/ischemie celulară, adenosintrifosfatul (ATP) este degradat în adenosindifosfat (ADP) și adenosinmonofosfat (AMP), care este degradat în hipoxantină și xantină. Depleția celulară de ATP contribuie la creșterea permeabilității membranei citoplasmice cu influx intracelular a Na^+ și cu dezvoltarea edemului celular. De asemenea, xantina dehidrogenaza este transformată în xantinoxidază de către proteazele dependente de calciu. Xantinoxidaza catalizează reacția de oxidare a xantinei în acid uric, cu formarea în exces a anionului superoxid (O_2^-) și a peroxidului de hidrogen (H_2O_2) [11].

Importanța majoră în dezvoltarea sindromului inflamator sistemic este atribuită excesului de monoxid de azot (NO) care în combinație cu superoxidul formează radical peroxinitrit (ONOO), cu o toxicitate foarte înaltă, provocând leziuni celulare [12].

NO se formează la transformarea L-argininei în L-citrulină, pe calea șuntată a ciclului ornitinic, sub acțiunea unor enzime specifice denumite nitricoxidsintaze (NOS). Ultimele, în funcție de caracterul biochimic, de localizare cuprind 3 izoforme: NOS1, NOS2 și NOS3. NOS1 (nNOS) a

fost identificată în creier, NOS2 (iNOS), depistată inițial în macrofage, se caracterizează printr-un nivel funcțional activ în procesele inflamatoare. NOS3 (eNOS), identificată inițial în endoteliu, are masa moleculară egală cu 133 kDa, este insolubilă, fiind dispusă numai la nivel membranal. Recent a mai fost descoperită o izoformă cu sediul în mitocondrii (mtNOS), care este Ca^{2+} -dependentă și participă în reglarea respirației mitocondriale, menținerea pH-ului și a potențialului transmembranal mitocondrial [13]. NO rezultă în urma oxidării grupării terminale guanidil-nitrogen a L-argininei.

NO este inactivat prin oxidarea rapidă în nitrit (NO^{2-}) sau nitrat (NO^{3-}), care nu posedă efect vasodilatator în concentrații joase, dar în urma acidifierii mediului NO^{2-} se poate converti iarăși în NO. O altă cale naturală de metabolizare a NO este interacțiunea lui cu anionul superoxid (O_2^-), conducând la formarea peroxinitritului (ONOO). Unele date relatează despre acțiunea benefică antioxidantă a acidului uric, care scindează ONOO, limitând astfel leziunile tisulare și afectarea reactivității vasculare, întrucât această reacție este urmată de eliberare de NO [14]. Expresia iNOS este reglată de către citokine și primar este determinată de sinteza *de novo* a iNOS mRNA și a proteinelor. NO de sine stătător exercită efect bifazic asupra procesului de sinteză al iNOS. Concentrațiile joase de monoxid de azot activează NF- κ B și crește sinteza de iNOS (*feedback* pozitiv). Concentrațiile crescute de NO au efect antitetic, prevenind supraproducerea de monoxid de azot. Eliberarea masivă de NO pe calea inductibilă (de macrofage), care se impune printr-o durată de viață de 10 ori mai mare decât NO format pe calea constitutivă, suprimă esențial sinteza NO-endotelial. Repercusiunile patologice ale tulburării secreției de NO sunt legate de creșterea sau de micșorarea sintezei lui.

Augmentarea sintezei NO în cele mai dese cazuri este datorată majorării NOS-inductibile. Ultima deține 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 cea citotoxică asupra celulelor-țintă, reprezentate de virusuri, bacterii, microorganisme, precum și de celulele oncogene. Ea se realizează în baza interacțiunii între NO și fierul din componența diferitelor 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 inflamatoare regionale, amplificând astfel funcția macrofagelor. TNF- α și IL-1, rezultate în cadrul răspunsului imun celular din focarul inflamator, activează NOS inductibilă în miocitele netede vasculare determinând o sinteză sporită de NO, care servește cauza nemijlocită a manifestărilor colaptoide.

În șocul hemoragic este indusă sinteza nitricoxidsintazei inductibile, cu menținerea de durată a acestea în forma activă și producția excesivă de monoxid de azot, iar activarea NF- κ B dependentă de NO, promovează expresia citokinelor inflamatoare în timpul fazei de reperfuzie. Activarea iNOS în șocul hemoragic poate contribui și la activarea *hipoxia-inducibile*

factor-1 (HIF-1) [15]. Factorul transcripțional al HIF-1 a fost descoperit în hepatocitele supuse hipoxiei. HIF-1 constă dintr-un α / β heterodimer și, în general, se expresează în țesuturile supuse hipoxiei [11]. HIF-1 reglează procesele de adaptare celulară în hipoxie inclusiv eritropoieza, angiogeneza, tonusul vascular și procesele metabolice. HIF-1 este un factor-cheie de reglare a expresiei genelor în țesuturile hipoxice, factorii adiționali de transcripție includ factorul nuclear (NF)- κ B și p53, care modulează răspunsul sistemic în stările hipoxice. Pe de altă parte, unele studii relatează ca NO este factorul-cheie care menține activitatea HIF-1 în stările hipoxice și în inflamație. Este stabilită importanța NO în dezvoltarea leziunilor hepatice în șocul hemoragic, manifestate prin infiltrația leucocitară și prin creșterea locală a nivelului markerilor specifici ai inflamației - IL-1 și TNF- α . Efecte similare dependente de NO au fost demonstrate și în pulmonii animalelor supuse hemoragiei masive. Implicarea monoxidului de azot în patogenia leziunilor celulare din cadrul ȘH este demonstrată și prin faptul că utilizarea inhibitorului NOS (esterului metil NG-nitro-L-arginin (L-NAME)) în ȘH contribuie la reducerea leziunilor în organele de importanță vitală. Efecte similare au fost apreciate și la administrarea *scavenger*-ului (măturător) monoxidului de azot (NOX) la animalele cu ȘH.

Creșterea nivelului de NO în șocul hemoragic este asociată cu formarea excesivă de peroxinitrit (ONOO^-) și cu reducerea activității sistemului antioxidant. În condiții de stres oxidativ prezente în ȘH, monoxidul de azot activează NF- κ B. Monoxidul de azot poate media decompensarea vasculară asociată șocului hemoragic de durată. Reducerea formării NO poate ameliora tonusul vascular și perfuzia organelor de importanță vitală. Szabo *et al.* au demonstrat că în ȘH se formează ONOO^- în exces, care poate activa poli-(ADP-riboza) sintaza (PARS), contribuind la instalarea insuficienței energetice în țesutul vascular.

Prin urmare, șocul hemoragic rezultă în creșterea producerii radicalilor liberi și afectează mecanismele protecției antioxidante. Reducerea capacității antioxidante a organismului se manifestă prin micșorarea nivelului superoxidismutazei, al catalazei, al glutatationperoxidazei, al vitaminei E, al acidului ascorbic și al α -tocoferolului. Reducerea capacității funcționale a sistemului antioxidant face celulele și țesuturile organismului mai susceptibile față de leziunile provocate de stresul oxidativ.

Oxiradicalii formați prin interacțiunea xantinei cu xantinoxidaza, micșorează forța de contracție a ventriculului stâng în experimentele pe inima izolată la iepure, manifestând efecte cardiodepresive. Efectul cardiodepresiv al xantinei/xantinoxidazei este dependent de concentrație, și poate fi contracarat de către superoxidismutază (SOD). Oxiradicalii produc scăderea indicelor care caracterizează funcțiile de bază ale miocardului: debitul cardiac, indexul cardiac și presiunea endodiastolică în ventriculul stâng. Micșorarea contactilității cardiace este asociată cu creșterea rezistenței vasculare periferice atât în circulația mare, cât și în circuitul pulmonar și cu creșterea nivelului de lactat și creatinkinază (CK) în serul sangvin. Superoxidismutaza și catalaza limitează dezvoltarea dereglărilor funcțiilor cardiace și a modificărilor biochimice

în serul sangvin induse de producții metabolizării xantinei. Șocul produce o creștere semnificativă a nivelului CK și lactatului în serul sangvin. Reinfuzia în cadrul șocului hemoragic produce o descreștere a nivelului de lactat și o creștere mai pronunțată a nivelului de CK. Tratamentul cu SOD, catalază, și combinația SOD plus catalază în grupele cu animale supuse șocului hemoragic și reinfuzie, produce o reducere marcantă a nivelului de lactat și de CK.

Scăderea funcției contractile a miocardului în ȘH este direct proporțională cu nivelul oxiradicalilor, fapt stabilit în studii experimentale. La alți factori, care contribuie la depresia miocardului sunt menționați: scăderea presiunii de perfuzie în arterele coronare, leukotrienele, prostaglandinele, factorul depresant al miocardului și supraîncărcarea cu calciu. Hipoperfuzia coronarelor provoacă ischemie cu generarea în exces de xantină și de xantinoxidază, care, la rândul lor, generează oxiradicali. Radicalii liberi ai oxigenului sunt produși și în cadrul procesului de sinteză a leukotrienelor și prostaglandinelor. Excesul de calciu sporește activitatea fosfolipazei A_2 , care contribuie la eliberarea acidului arahidonic din fosfolipidele membranare, cu amplificarea sintezei de leukotriene și prostaglandine [16]. În procesul sintezei leukotrienelor și prostaglandinelor are loc și generarea de oxiradicali. Mecanismele depresiei cardiace induse de oxiradicali, sunt multiple și includ: afectarea substratelor proteice sau a fosfolipidelor membranare, abolirea funcției $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPazei}$, al pompei și canalelor de calciu, a $\text{Ca}^+ - \text{ATPazei}$ din reticulul sarcoplasmatic. Oxiradicalii produc modificări morfologice ale miocitelor cardiace asociate cu creșterea nivelului de Ca^{2+} intracelular și hipercontractilitate. Oxiradicalii generați de xantină și xantinoxidază scad performanța cardiacă datorită dezvoltării edemului și a leziunilor celulare. Peroxidul de hidrogen induce disfuncții contractile cardiace prin inhibiția glicolizei și creșterea nivelului de calciu intracelular. Diminuarea contractilității cardiace de către oxiradicali este asociată cu scăderea activității $\text{Ca}^{++} - \text{ATPazei}$ din reticulul sarcoplasmic și cu captarea calciului ionizat. Studiile pe miocardul izolat au demonstrat, faptul că radicalii hidroxili dereglează contracția/relaxarea mușchilor cardiaci prin mecanismul inhibării activității $\text{Ca}^{++} - \text{ATPazei}$ din reticulul sarcoplasmatic. Aceleași studii au stabilit că antioxidantul Carvedilol previne parțial dezvoltarea disfuncțiilor contractile cardiace. Oxiradicalii produși de xantină și de xantinoxidază scad forța contractilă a inimii perfuzate la șobolani, mecanismul fiind asociat cu scăderea activității $\text{Ca}^{++} - \text{ATPazei}$ din reticulul sarcoplasmatic și acumularea de calciu în hialoplasmă. Efectul general al creșterii concentrației de calciu intracelular este activarea enzimelor celulare: ATP-azel, proteazel, endonucleazel și fosfolipazel. Activarea ATP-azelor celulare contribuie la scindarea rezervelor de ATP, ceea ce reduce rezervele energetice celulare. Activarea proteazelor conduce la inițierea proceselor de autoliză celulară. Activarea fosfolipazelor celulare conduce la scindarea fosfolipidelor membranare cu dezvoltarea ulterioară a leziunilor celulare ireversibile. Un rol important în dezvoltarea leziunilor celulare ireversibile este atribuit tulburării funcțiilor mitocondriale care pot rezulta cu creșterea producerii oxiradicalilor. Oxiradicalii afectează integritatea celulară și a elementelor

contractile, prin aceasta producând disfuncția miocardului, iar dezintegrarea celulară eliberează enzimele CK, CK-MB, dehidrogenaza lactică în circulația sistemică.

Creșterea rezistenței vasculare sistemice și pulmonare poate fi cauzată de efectul direct al radicalilor de oxigen asupra vaselor respective: O_2^- produce contracția mușchilor netezi ai aortei; H_2O_2 produce contracția arterei pulmonare izolate la șobolani și la bovine. O_2^- sporește tonusul vascular bazal prin creșterea concentrației citozolice de Ca^{++} prin mecanismul inhibării transportului calciului și al activității Ca^{++} -ATPazei din reticulul sarcoplasmatic.

Leziunile renale induse de șocul hemoragic la șobolani au fost asociate cu creșterea nivelului dialdehidei malonice (MDA). ȘH modelat pe iepuri a modificat nivelul MDA și activitatea SOD în plasmă. Ciproheptadina administrată în șocul hemoragic a crescut activitatea SOD și a redus nivelul seric al MDA. S-a demonstrat faptul că carența glutatationului amplifică leziunile organelor în ȘH modelat pe șobolani. Rata supraviețuirii la șobolanii cu ȘH crește marcant în cadrul resuscitării cu SOD-PEG (*superoxid dismutase polietilen glicol*). Efectele ȘH și a reinfuziei asupra frecvenței contracțiilor cardiace, a conductanței vasculare totale și celei musculare au fost studiate în condițiile tratamentului cu sau fără Alopurinol (un inhibitor al xantinoxidazei) exclusiv sau în combinație cu catalaza. S-a observat că combinația Alopurinol plus catalaza reduce semnificativ nivelul oxiradicalilor comparativ cu lotul animalelor tratate cu Alopurinolul, fără catalază. Leziunile tractului gastrointestinal din cadrul ȘH modelat pe șobolani sunt asociate cu creșterea nivelului MDA și cu scăderea nivelului de compușii sulfhidrici (-SH) și al activității SOD în țesutul tractului digestiv [16]. Studii recente demonstrează rolul deosebit în dezvoltarea sindromului inflamator sistemic a receptorilor transmembranari *Toll-like* (TLRs), care participă în recunoașterea proteinelor endogene eliberate din celulele lezate [17]. Acești receptori sunt prezenți ubicuitar în celulele imune și celulele care nu aparțin sistemului imun, expresia acestora fiind mediată de microorganisme patogene, citokine și diverși factori stresogeni. În șocul hemoragic din celulele lezate și din matricea extracelulară se eliberează diferite substanțe care pot acționa ca liganzi pentru TLRs. La aceste substanțe se referă fibrinogenul, fibronectina, proteoglicanii, heparan sulfat, speciile reactive de oxigen, elastaza și proteinele de șoc termic (HSP) [17]. Acești liganzi pentru TLRs, descoperiți recent, completează lista liganzilor endogeni care 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.

Receptorii TLRs dețin un rol important în dezvoltarea leziunilor hepatice în șocul hemoragic și în perioada de reperfuzie [19]. Evidențe suficiente sugerează activarea celulelor Kupffer, a polimorfonuclearelor și a celulelor endoteliale, care sunt implicate în patogenia leziunilor hepatice din cadrul șocului hemoragic. Faza inițială a leziunilor hepatice se caracterizează prin activarea celulelor Kupffer, cu producerea excesivă de radicali liberi. Administrarea antioxidantilor și a substanțelor care blochează celulele Kupffer (*Gadolinium*

clorid) ameliorează funcțiile hepatice în șocul hemoragic și în perioada de reperfuzie. În faza următoare ca răspuns la ischemie are loc infiltrarea țesutului hepatic cu leucocite polimorfonucleare care, în combinație cu celulele Kupffer activate, cresc producerea de radicali liberi și de citokine proinflamatoare și pot contribui la instalarea leziunilor hepatice ireversibile (congestie sinusoidală, vacuolizarea citoplasmei hepatocitelor, apoptoză și necroză). Leziunile hepatice inițiază răspunsul imun prin intermediul activării receptorilor TLRs. Studii recente au arătat că expresiile crescute ale TLR2 și TLR4 în hepatocite dețin un rol important în dezvoltarea leziunilor hepatice induse de ischemie/reperfuzie. Studii experimentale ale șocului hemoragic au demonstrat un nivel crescut în serul sangvin al HSP72 care servește ca ligand pentru TLR2 și TLR4, stimulând producerea de citokine de către macrofage. HSP72 (proteine de șoc termic) activează NF- κ B prin interacțiunea cu TLR2 și de TLR4, care rezultă în producerea de către macrofage a *macrophage inflammatory protein 2* (MIP-2) [20]. MIP-2 mediază infiltrația leucocitară a ficatului în cadrul leziunilor de origine ischemică.

Concluzii

1. Șocul hemoragic progresiv este asociat cu un complex de mecanisme moleculare caracterizate prin activarea rapidă a genelor responsabile de sinteza mediatorilor inflamatori care ulterior provoacă leziuni celulare și contribuie la dezvoltarea insuficienței/disfuncției poliorganice.

2. Importanța majoră în dezvoltarea leziunilor celulare și a insuficienței/disfuncției poliorganice în șocul hemoragic este atribuită excesului de NO, rezultat al activării NO-sintazei inductibile. Reducerea formării NO prezintă o țintă viabilă de bază în tratamentul patogenetic complex al șocului hemoragic.

Bibliografie

- Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; vol. 36, 691-709.
- Baue AE., MOF, MODS., and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock*. 2006; vol. 26, 438-449.
- Carol A., Feghali., Timothy M. Wright. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience*. 1997; vol. 2, 12-26.
- 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. *Arch Surg*. 1994; vol. 129, 1172-1178.
- 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), 1055-1066.
- Zingarelli B., Squadrito F., Altavilla D., et. al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute hypovolemic hemorrhagic shock in rats. *Am. J. Physiol*. 1999; vol. 266, H1512-5.
- Arumugam Thiruma V., Eitan Okun., Sung-Chun Tang., John Thundyil. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock*. 2009; vol. 32, nr. 1, 4-16.
- Sharma DK., Sarda AK., Balla SA., et. al. The effect of recent trauma on serum complement activation and serum C3 levels correlated with the injury severity score. *Indian. J. Med. Microbiol*. 2004; vol. 22, 147-52.
- Younger JG., Sasaki N., Waite MD., et. al. Detrimental effects of complement activation in hemorrhagic shock. *J Appl Physiol*. 2001; vol. 90, 441-6.
- Hierholzer Christian., Timothy R., Billiar. Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. *Langenbeck's Arch Surg*. 2001; vol. 386, 302-308.

11. Vajdovich P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemia-reperfusion injury. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008; vol. 38, 31–123.
12. Szabo C., Billiar TR. Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock. *Shock.* 1999; vol. 12, 1–9.
13. Lacza, Z.; Snipes, J.A.; Zhang, J. et al. Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS, or iNOS. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 35, 1217–28.
14. Kavdia M., Tsoukias N.M., Popel A.S. Model of nitric oxide diffusion in an arteriole: impact of hemoglobin-based blood substitutes. *Am. J. Physiol.*, 2002; 282(6), H2245–53.
15. Agani FH., Pichiule P., Chavez JC., and LaManna JC. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia. *J. Biol. Chem.* 2000; vol. 275, 35863–35867.
16. Giannoudis P.V. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury, Int. J. Care Injured.* 2003; vol.34, 397–404.
17. Arumugam TV., Magnus T., Woodruff TM., et. al. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clin. Chim. Acta.* 2006; vol. 374, 33–45.
18. Zedler S., Faist E. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation. *Curr Opin Crit Care.* 2006; vol. 12, 595–601.
19. Adib-Conquy M., Moine P., Asehnoune K., et. al. Toll-like receptor-mediated tumor necrosis factor and interleukin-10 production differ during systemic inflammation. *În. Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2003; vol. 45, 158–164.

Anatolie Vişnevschi, dr., conferențiar
Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205429

Recepționat 14.01.2010

Elemente greco-latine în terminologia medicală

E. Mincu**, L. Lupu*, A. Chiriac**

* Catedra Limbi Moderne, ** Catedra Limba Română și Terminologie Medicală
USMF „Nicolae Testemițanu”

Greco-Latin Elements in the Medical Terminology

The lexical and neological creations formed from the terminological elements illustrate the universal dimension of their creation by savants (differing from the words of the general vocabulary) and demonstrate the specialized knowledge of a supplemental reality, having specific applications in the specialized language (terminology). Terminological neologisms (created from the Greco-Latin elements) are included in the national terminology, which makes possible the easy unification, planning, and normalization of international terminology. The historical investigation of formation of terminology is a difficult work but one that enlarges the understanding and explication of scientific terms used in medicine or other fields. This knowledge makes it possible to assimilate a new term, at first unknown, through the knowledge of the elements of their Greco-Latin origins.

Key words: Greco-Latin terminological elements, etymology, meaning, application.

Греко-латинские элементы в медицинской терминологии

Лексические неологические образования, сформированные на базе терминологических элементов, соответствуют универсальной сознательной креативности ученых. По сравнению со словами из фундаментального словаря, их называют специализированными, набранными знаниями, которые были получены через познание реальности, имея особенное использование в специальной терминологии. Терминологические неологизмы, сформированные учеными на базе греко-латинских элементов, входят в национальную терминологию и автоматически становятся межнациональными. Это обеспечивает унификацию и стандартизацию терминологии. Понимание нового научного термина, на первый взгляд незнакомого, происходит через осознание смысла греко-латинских элементов.

Ключевые слова: греко-латинские терминологические элементы, этимология.

Variabilitatea inter- și interdisciplinară este o nouă forță motrice care generează flexibilitatea semantică a elementelor terminologice. Dinamicitatea și mobilitatea elementelor terminologice permit pătrunderea lor dintr-un domeniu de activitate în altul. Migrația intelectuală inter- / intradisciplinară și hibridarea conceptelor generează diminuarea gradului de specializare strictă a elementelor terminologice, ceea ce lărgiște sfera de utilizare a lor. După capacitatea și posibilitatea de a penetra diverse domenii de activitate, se disting:

a) elemente terminologice **utilizate într-un singur domeniu de activitate:** *aniozo-* < gr. *nosos*, „boală”; se utilizează în medicină, „indiferență sau necunoaștere a bolii”: *anozodiaforie, anozomelie, anozognozie;*

b) elemente terminologice **utilizate în diverse domenii de activitate:** *astero-* < gr. *aster*, „stea”; se utilizează în: astrologie – *astrognozie;* religie – *astrolatrie;* navigație – *astrocompas;* medi-

cină – *astrocit;* botanică – *asteronom;* cosmonautică – *astronaut,* hibridarea disciplinelor *astronomie + fizică = astrofizică* etc.

În acest studiu s-a realizat o analiză complexă a unora dintre cele mai reprezentative **elementele terminologice** (afixoide – echivalent lingvistic - elemente de compunere provenite din unități autosemantice, care dețin o poziție intermediară între cuvânt și afix; statut ce permite beneficierea de caracteristici nominative și structurale), **unități lexicale, preponderent de origine greco-latină care, inițial, aveau un sens lexical plin, iar in statu praesenti sunt elemente de constituire a unui cuvânt compus,** în limba română, arătând valențele semantice ale acestora în funcție de solicitările denominative ale domeniilor de activitate:

Elementul terminologic *cardio/-cardie, -card*

Afioxidul se combină preponderent cu teme savante și nu are o existență autonomă: *carsioptoză, cardiodinie,*