

REZUMAT

Teza de doctorat „**Modificări ale reactivității vasculare în funcție de evoluția și stadiile șocului**” este extinsă pe 242 pagini și este structurată în două părți distincte: stadiul cunoașterii și contribuții personale.

Prima parte cuprinde 77 de pagini și este sistematizată în trei capitole, 16 figuri și 4 tabele, în care pe baza datelor din literatura de specialitate se redă sintetic stadiul cunoștințelor actuale privind etiologia, etiopatogenia, profilaxia și terapeuica șocului.

Partea de contribuții personale cuprinde 7 capitole în 165 de pagini, fiind ilustrată de 91 figuri și 15 tabele.

Lucrarea de față se concentrează pe investigarea reactivității mușchiului neted arterial, atât normal cât și patologic, precum și pe identificarea substanțelor farmacologic active care au efect maxim asupra acestuia, în direcția dezvoltării de noi asocieri medicamentoase terapeutice.

Partea de studiu bibliografic este dedicată explorării stadiului actual al cunoașterii în ceea ce privește starea de șoc, tabloul clinic, răsunetul organic și celular al acestuia, metodele de tratament și echilibrare a acestuia.

În partea de contribuții proprii, se realizează mai multe abordări experimentale îndreptate către clarificarea unor aspecte mai puțin cunoscute în ceea ce privește reactivitatea vasculară la arterele de rezistență a mai multor specii de animale. Investigațiile de ordin patologic au fost completate cu cele de natură clinică și histologică.

Speciile de animale luate în studiu au fost: șobolanul (*Rattus rattus*) pisica (*Felis domestica*), câinele (*Canis spp.*) și calul (*Equus caballus*). Motivația alegerii acestor specii a fost complexă, unul dintre multele motive invocate fiind în primul rând adresabilitatea majoră a ultimilor trei specii. Având în vedere că populația canină și felină a animalelor utilitare și de companie este în continuă creștere, prezentarea la veterinar este din ce în ce mai importantă. În ceea ce privește calul, acesta este în continuare un

animal utilitar de mare importanță în economia agrară ceea ce face ca numărul de animale prezentate la medicul veterinar să fie important, iar terapia șocului la cal să fie considerată o prioritate. În sfârșit, șobolanul varietatea *Wistar-Kyoto*, folosită de decenii în majoritatea studiilor de laborator este cel mai disponibil și eficient model în studiul experimental.

Prima parte a studiilor experimentale a fost dedicată investigării reactivității vasculare *in vitro*. Aceasta a fost realizată folosind un ansamblu experimental cu traductori izometrici de forță, cu baie de organ în care fragmentele de organ au fost ținute în condiții quasibiologice. Au fost folosite inele de aortă de șobolan precum și inele arteriale de la animalele luate în studiu, recoltate în special din sectorul splanhnic.

Eforturi deosebite s-au făcut pentru standardizarea experimentelor, având în vedere că arterele respective au fost recoltate de la animale cu diferențe extraordinar de mari în ceea ce privește talia și greutatea. Ca urmare, au fost alese artere de dimensiuni similare cu aorta de șobolan, la care s-au făcut toate referirile ulterioare. Arterele recoltate au fost riguros ajustate pentru a se ajunge la aceeași greutate, la montarea preparatului în ansamblul experimental – așa numitul parametrul de „greutate umedă” (wet-weight). Acesta a fost introdus apoi în formula de calcul cu care s-a realizat parametrul final care a fost folosit pentru aprecierea contractilității, și anume indicele de forță. Acest ultim parametru a fost obținut prin raportarea forței generate de preparat la administrarea de substanțe farmacologic active contractile. Apoi toate rezultatele folosite în întregul studiu au fost exprimate în acest indice de forță, care a avut o valoare numerică obținută prin raportarea forței generate de preparat, măsurată în mN (milinewtoni) și greutatea umedă exprimată în miligrame.

Primul capitol al studiului experimental a fost dedicat generării unei baze de date privind reactivitatea vasculară a preparatelor arteriale normale recoltate de la speciile luate în studiu. Astfel preparatele normalizate recoltate de la diversele specii de animale, au fost montate în băile de organ și au fost supuse testării cu substanțe vasoconstrictoare și vasodilatatoare.

Ca substanțe vasoconstrictoare s-a folosit un analog adrenalinic sintetic, cu efect de stimulare α -adrenergică foarte puternică – fenilefrina. Contractia fenilefrinică fiind cea mai bine caracterizată, a fost folosită ca și contractie de referință față de celelalte preparate contractile. Alte substanțe vasoconstrictoare utilizate au fost: clorura de potasiu (KCl) contractant vascular prin mecanism depolarizant; angiotensina II, hormon rar activ constrictor de importanță majoră în menținerea presiunii arteriale *in vivo* și vasopresină sau ADH, hormon vasoconstrictor și antidiuretic.

Pentru aprecierea relaxării sub efectul factorilor farmacologici vasodilatatori, s-a folosit carbacholul un analog sintetic stabil al acetilcolinei, principalul factor vasorelaxant *in vivo*, precum și inhibitorul de canale de calciu galopamil (D_{600}) cu efect de reducere a contractilității musculare netede prin scăderea aportului de calciu la nivelul aparatului contractil muscular.

În urma investigațiilor prezentate mai sus s-au obținut o serie de rezultate interesante, unele dintre ele fiind premiere în domeniu și care reprezintă elemente de noutate aduse în studiul de față. Ele vor fi prezentate în capitolul final de discuții și concluzii.

Cel de al doilea capitol de "Cercetări personale" al lucrării de față este dedicat investigării reactivității arteriale a animalelor moarte prin șoc. Folosindu-se ca reper rezultatele și tehnicile experimentale detaliate în capitolul 5, s-au realizat aceleași investigații, folosind însă de data aceasta artere recoltate de la animale moarte prin diferite tipuri de șoc. Au fost folosite aceleași substanțe farmacologice ca și în studiul precedent, cu diferența că nu s-au mai folosit substanțe miorelaxante, pentru că o relaxare vasculară excesivă este principala caracteristică patogenetică a comportamentului vascular în șoc. Astfel, s-au obținut informații prețioase asupra comportamentului arterelor din segmentul de rezistență în șoc, dintre care cele mai importante sunt acelea că, gradul de contractilitate este foarte dependent de agentul stimulator. Contractilitatea nativă a arterelor recoltate de la animalele șocate este păstrată aproape de normal, chiar în condițiile în care animalul a sucombat. O altă serie de preparate au demonstrat

reactivității interspecifice aparte, ce vor putea sta la baza dezvoltării de noi modalități de abordare a tratamentului medicamentos al stărilor de șoc.

Capitolul următor prezintă rezultatele experimentărilor pe un model fiziopatologic de șoc care a fost dezvoltat de autor. Ca animale de experiență s-au folosit șobolani *Winstar*, care în cadrul unui protocol deosebit de complex, au fost anesteziați; arterele carotide și venele jugulare au fost cateterizate și cuplate la traductori de presiune, apoi s-a indus o stare artificială de șoc, fie prin hemoragie controlată (șoc hipovolemic), fie prin injectare de LPS (lipopolizahrid bacterian) la șobolan, generând un șoc septic artificial.

Apoi s-au efectuat „manevrele de resuscitare”, fie prin autotransfuzii, fie prin perfuzii cu soluții cristaloides, și s-au administrat substanțe farmacologic active.

S-au obținut de asemenea o serie de rezultate în premieră care vor fi detaliate în capitolul de „Rezultate și concluzii”.

Cele mai importante aspecte sunt cele legate de impactul inhibitorilor de sinteză ai monoxidului de azot asupra reactivității vasculare la animalele șocate, precum și asupra reacțiilor termice determinate de exotoxinele sau endotoxinele bacteriene responsabile pentru producerea șocului septic.

Capitolul opt se ocupă de investigațiile clinice și paraclinice care s-au efectuat în stările de șoc. Tabloul clinic al șocului are anumite caracteristici aparte, ce trebuie să fie detaliate pentru a avea o imagine mai clară a evoluției clinice și terapeutice a șocului. Studiile clinice au fost efectuate în cadrul clinicii Medicale a FMV Iași precum și în cadrul CSV Cristești-Pășcani.

Studiile clinice și paraclinice s-au realizat pe 273 de cazuri din care 18 cai, 182 câini și 72 pisici, în cazul cărora prevalența maximă a fost a șocului hipovolemic urmat de șocul septic, cardiogen și anafilactic. În cadrul acestor tipuri de șoc s-au prezentat aspecte legate de factorii favorizanți, evoluție și abordarea terapeutică.

S-au prezentat rezultatele inspecției (modificările comportamentale), ale examenelor pe aparate și sisteme, precum și rezultatele investigațiilor

paraclinice. Astfel, s-a determinat timpul de sângerare și coagulare, proteinemia și glicemia, lactacidemia și rezerva alcalină. De asemenea, s-a realizat și electrocardiografia, precum și măsurarea sfigmomanometrică a presiunii arteriale.

Ultimul capitol se ocupă de investigațiile morfologice asupra arterelor. Se detaliază histologia arterelor normale și apoi a celor recoltate de la animalele moarte prin șoc. Investigațiile histopatologice au relevat două categorii principale de leziuni: cronice și acute. Vasculopatiile cronice sunt reprezentate de colagenizării în toate tunicile parietale. Vasculopatiile acute, observate la preparatele arteriale recoltate de la animalele moarte prin șoc sunt caracterizate prin descuamare, cuboidizare sau hiperplazie endotelială, liza membranei bazale și a limitantei elastice interne, apariția lacunelor de insudare plasmatică și decolarea intimei; toate aceste modificări constituind baza unor tulburări grave de mecanică vasculară parietală și de hemodinamică.

Concluziile lucrării de față sunt reunite într-un capitol final care prezintă rezultatele întregului studiu experimental:

1. Reacția presională la adrenalină și alți mediatorii adrenergici nu este fidelă pentru rezervele funcționale contractile ale mușchiului neted vascular. Efectul analogilor α -adrenergici ar putea fi benefic doar în prima fază a șocului.

2. Scăderea contractilității mușchiului neted vascular la animalele șocate este mai puțin importantă decât s-ar putea crede, ceea ce demonstrează păstrarea contractilității native.

3. Utilizarea doar a adrenalinei și a derivaților pentru susținerea presiunii arteriale la animalele șocate este insuficientă. Folosirea altor substanțe farmacologic active cu efect contractil ar putea avea efecte benefice asupra tonusului vascular la animalele șocate.

4. Studiile *in vitro* au demonstrat existența unei reactivități vasculare aparte la pisică și câine. Astfel, există o responsivitate angiotensinergică specifică la pisică care poate sta la baza dezvoltării de tratamente individualizate pentru această specie. De asemeni, la câine s-a

observat o responsivitate vasopresinică caracteristică, care poate fi și ea utilizată în dezvoltarea de tratamente individualizate pentru șoc la această specie;

5. Inhibitorii de sinteză a monoxidului de azot endotelial (L-NAME, L-NMMA) au efecte benefice în șocul septic, atât la nivel periferic (vascular), cât și central (efect hipotermizant la nivel hipotalamic); asocierea cu derivați de angiotensină II a avut efecte semnificativ mai puternice în menținerea tonusului vascular la animalele șocate;

6. Investigațiile clinice au condus la diagnosticul a patru tipuri de șoc cu următoarea repartiție procentuală: șocul hipovolemic a fost diagnosticat la 7 cai (39%), 81 câini (44%), 39 pisici (55%); șocul septic a fost diagnosticat la 5 cai (28%), 70 câini (40%) și 21 pisici (29%); șocul cardiogen a fost diagnosticat la 4 cai (22%), 22 câini (12%), 8 pisici (11%); șocul anafilactic a fost diagnosticat la 2 cai (11%), 10 câini (4%), 4 pisici (5%);

7. Studiile au relevat contextul incidențelor ridicate a diferitelor stări de șoc, pe specii. Astfel, numărul mai ridicat de cai afectați de șoc hipovolemic și septic s-a datorat traumatismelor întâlnite frecvent în zonele rurale. Valoarea mai ridicată a numărului de câini afectați de șoc hipovolemic și șoc septic a fost determinată de stări de deshidratare cauzate de gastroenterite infecțioase (sau alte afecțiuni) și datorită accidentelor de stradă. Valoarea mai ridicată a numărului de pisici afectate de șoc hipovolemic a fost determinată de traumatismele severe rezultate în urma accidentelor;

8. Terapia aplicată stărilor de șoc s-a realizat gradual funcție de etiologie, susținerea marilor funcții, faza compensată sau decompensată a șocului. Studiile au dovedit faptul că nu se poate elabora un protocol unic de terapie, datorită particularităților fiecărui tip de șoc. Indiferent de cauza șocului, starea critică a pacientului impune intervenția de urgență, medicul veterinar trebuind să adopte o conduită terapeutică adaptată individual;

9. Având în vedere rezultatele studiului experimental, se poate propune folosirea de „cocteiluri” de susținere hemodinamică, care să

asociaze substanțele cristaloides, derivații de adrenalina, inhibitorii de sinteză ai monoxidului de azot, derivații de angiotensina și vasopresina în terapia șocului în patologia veterinară;

10. Investigațiile histopatologice au relevat două categorii principale de leziuni: cronice și acute, care au ca rezultat importante alterări ale motilității parietale arteriale.