

4. Cabre M., Camps J., Paternain J.L., et al. Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Clin.Exp Pharmacol Physiol*, 2000, V.27,N.9, p.694-699.
5. Casini A., Ceni E., Salzano R., et al. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide. *Hepatology* 1997, 25:361-67.
6. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. Investigații biochimice. Elaborare metodică. Micrometode. Vol. II. Ch.: Elena V.I. SRL, 2010. 104 p.
7. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică / Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O., Sardari V., Rîvneac E., Andronache L., Știrba O., Pantea V., Popa V. Sub red. Valentin Gudumac; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.: S.n., 2012 (Tipogr. „Tehnica-Info”). – 162 p.
8. Hong Yan Li et al. Advanced oxidation protein product accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol.*, 2007, N.18, p.528-538
9. Olinescu R. Radicali liberi în fiziopatologia umană. București, 1994, 215 p.
10. Știrba O. Influența polizaharidelor sulfatate asupra indicilor sanguini în condiții fiziologice la șobolani. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2011, 4(32), 123-127.

**MODIFICĂRILE INDICILOR METABOLISMULUI ADENILIC
ÎN HEPATOPATIA EXPERIMENTALĂ ȘI SUB INFLUENȚA UNOR
COMPUȘI BIOLOGIC ACTIVI AUTOHTONI**

Olga Tagadiuc, Veronica Sardari, Olga Știrba, Lilia Andronache
Laboratorul științific Biochimie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

***Adenylate metabolism changes in experimental hepatopathy
and under the influence of some local biologically active compounds***

It was established that in experimental toxic hepatopathy (HP) induced by long term administration of CCl₄, the activity of the adenylate cycle enzymes: adenylate deaminase (AMP-ase), adenosine deaminase (ADA-ase) and 5-nucleotidase in the liver and spleen were significantly increased. Administration of local biologically active compounds – CMD-8, CMJ-23, sulphated polysaccharides from *Spirulina platensis* (SPS) and BioR Fe-Se, maintained the adenylate cycle enzymes activity in the liver tissue of intoxicated animals at high values similar to those recorded in animals with HP. BioR Fe-Se, CMD-8 and CMJ-23 reduced the former increased activity of AMP-ase, ADA-ase and normalized the activity of 5-nucleotidase in the spleen tissue of rats with experiential HP.

Rezumat

S-a stabilit că, în hepatopatia experimentală (HPE) toxică indusă prin administrarea de durată a CCl₄, are loc creșterea semnificativă a activității enzimelor ciclului adenilic: adenilatdeaminazei (AMP-azei), adenzindezaminazei (ADA-zei) și 5'-nucleotidazei (5-ND) în ficat și splină. Administrarea compușilor biologic activi autohtoni – CMD-8, CMJ-23, polizaharide sulfatate din *Spirulina platensis* (PSS) și BioR Fe-Se, menține activitatea enzimelor ciclului adenilic în țesutul hepatic al animalelor intoxicate la valori sporite, similare celor înregistrate în lotul de animale cu HP. Remediu BioR Fe-Se și compușii CMD-8 și CMJ-23 reduc activitatea anterior sporită a AMP-azei, ADA-zei și normalizează activitatea 5-nucleotidazei în țesutul lienal al șobolanilor cu HP experimentală.

Actualitatea

Printre multiplii factori, care reglează intensitatea proceselor metabolice în organism, un loc deosebit revine nucleotidelor adenilice, angajate în realizarea unor funcții extrem de diverse [16]. Reglarea metabolismului nucleotidelor adenilice în țesuturi este realizată de sisteme fermentative a căror enzime-cheie sunt adenilatdezaminaza (AMP-aza, EC 3.5.4.6.), adenozindezaminaza (ADA-aza, EC 3.5.4.4) și 5'-nucleotidaza (5'-ND, EC 3.1.3.5). Aceste enzime controlează nivelul de AMP și adenzină în celulă, astfel fiind implicate în reglare proceselor energo-dependente din celule [6, 18, 19, 20].

AMP-aza este esențială pentru protejarea și menținerea stării energetice a celulelor și reglarea pool-ului nucleotidelor purinice în un șir de țesuturi. Sunt cunoscute mai multe tipuri de izoenzime ale AMP-azei în funcție de țesut și etapă la mamifere, pentru om fiind specifice trei – M (musculară), L (hepatică) și E (eritocitară), care permit adaptarea acestei ramuri metabolice la necesități. [12, 16]. ADA-aza este esențială pentru realizarea răspunsului imun și carențele acestei enzime se manifestă prin limfopenie și imunodeficit datorat acumulării substanțelor toxice și hiperactivareareceptorilor adenzinici, [2, 4, 5, 8].

Receptorii adenzinici A1, A2A, A2B și A3 mediază numeroase căi de semnalizare intracelulară. Astfel, prin intermediul lor poate fi modulată nivelul intracelular de AMPc, A1 și A3 inducând descreșterea lui, iar A2A și A2B măbind conținutul AMPc prin activarea adenilatciclazei. Receptorii A1 și A3, de asemenea, induc activarea fosfatidilinozitol 3 kinazei și proteinkinazei C. Datorită exprimării largi a acestor receptori adenzina poate modula reacțiile immune, funcțiile celulelor endoteliale, activitatea sistemului endocrine, cancerogeneza, boli cornice pulmonare, etc. [7, 9, 14, 21, 23].

Totodată, datele privind rolul enzimelor metabolismului nucleotidelor adenilice în patologia hepatică, sunt incomplete și deseori contradictorii [1, 6, 20]. Nu există nici informație exhaustivă referitor la influența compușilor biologic activi autohtoni asupra indicilor sistemului adenilic în condiții fiziologice și diverse stări patologice, inclusiv, maladiile ficatului [11, 15].

Scopul cercetării a fost elucidarea particularităților metabolismului nucleotidelor adenilice și importanța lor patogenică în hepatopatia experimentală și a mecanismelor de acțiune a unor compuși biologic activi (CBA) autohtoni noi, precum și argumentarea eficienței utilizării lor în profilaxia și tratamentul maladiilor ficatului.

Materiale și metode

Hepatopatia experimentală (HPE) a fost indusă la animalele de laborator prin metoda clasică de injecții subcutate bisăptămânale a soluției de 50% de tetraclorură de carbon (CCl₄) în ulei de măsline în doză de 3 ml/kg masă corporală în decurs de 60 zile.

Medicația hepatopatiei experimentale s-a efectuat cu CBA autohtoni (baze Schiff noi și combinațiile lor cu metale tri-d) CMD-8 și CMJ-23 și unele remedii de origine cianobacteriană – polizaharide sulfatate din *Spirulina platensis* (PSS) și BioR Fe-Se. CBA autohtoni au fost elaborați la Catedra de Chimie anorganică a USM sub conducerea academicianului Aurelian Gulea, iar remediile de origine cianobacteriană – în Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM sub conducerea academicianului Valeriu Rudic.

Activitatea biologică a compușilor menționați mai sus a fost evaluată în experiențe pe un lot de 40 șobolani albi masculi cu masa 160-80 g, divizați în 7 loturi. Lotul martor a inclus 6 animale, întreținute la un regim obișnuit alimentar de vivariu, cărora zilnic li se injecta intramuscular soluție fiziologică. Animalelor din loturile experimentale 2-7 li s-a administrat intramuscular sol 50% CCl₄, 3 ml/kg masă corp bisăptămânal, pe parcursul a 60 de zile. Lotul 2 l-au format animalele cu HPE netratată, cărora în decursul a 14 zile li s-a injectat i/m soluție fiziologică. Animalele din loturile 3-7 au fost supuse tratamentului cu, respectiv, CMD-8, CMJ-23, PSS și BioR Fe-Se.

Toate preparatele menționate, cu excepția remediei PSS, au fost administrate i/m timp de 28 zile, doza zilnică constituind 100 nmol/kilocorp. Remediu cianobacterian PSS a fost diluat în

bulion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doza de 50 mg/kg, timp de 28 zile.

După 24 de ore de la ultima administrare a remediilor testate, animalele au fost sacrificate sub narcroză ușoară cu eter sulfuric și prelevate ficatul și splina. Toate operațiile s-au executat în mediu glacial.

Pentru dozarea indicilor biochimici țesutul hepatic și lienal a fost supus omogenizării în soluția tampon fosfat 0,1 M (pH 7,4), ce conținea 1 mM EDTA, astfel ca diluția finală a omogenatului să constituie 1:10. Pentru distrugerea completă a membranelor celulare omogenatul a fost prelucrat cu triton X-100 în concentrația finală de 0,1%. Ulterior, omogenatele tisulare au fost supuse centrifugării timp de 15 min la 3000 tur/min, iar supernatantul a fost transferat în eprubete curate și până la examinare păstrat în congelator la -40°C . Întreg procesul de preparare a omogenatelor tisulare s-a executat în condiții regulamentare pentru aprecierea activității enzimatică.

În țesutul hepatic și lienal au fost apreciate activitatea enzimelor ciclului nucleotidelor adenilice – adenilatdezaminazei (AMP-azei), adenozindezaminazei (ADA-azei) și 5-nucleotidazei, conform metodelor descrise anterior [10, 13, 15].

Toate procedeele de determinare a activității enzimelor și a conținutului de substanțe au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „N Testemițanu” (aviz din 20 iunie 2011).

Rezultate și discuții

Studiile efectuate atestă, că în ficatul animalelor cu HPE crește semnificativ activitatea atât a dezaminazelor (ambele cu cca 40%, $p < 0,05$), cât și a 5'-nucleotidazei (74%, $p < 0,05$), ce demonstrează activarea ambelor mecanisme de metabolizare a nucleotidelor adenilice – "adenozinic" și "neadenozinic". Modificările stabilite pot fi apreciate drept o reacție de compensare a dereglărilor induse de noxa hepatotropă în organismul agresat, orientată spre menținerea echilibrului energetic și nucleotidic, care la rândul lor, asigură procesele de protecție și reparație în hepatocite (tab. 1).

Tabelul 1

Modificările activității enzimelor ciclului adenilic în țesutul hepatic la animalele cu hepatopatie experimentală și la administrarea CBA (nM/s.g.proteină)

Lotul de studiu	AMP-aza	ADA-za	5'-nucleotidaza
Martor	132,8±14,8 (100%)	167,5±17,3 (100%)	59,1±6,4 (100%)
CCl ₄	186,0±15,6* (140%)	235,8±17,1* (141%)	102,9±13,1** (174%)
CCl ₄ +PSS	207,0±15,9** (156%)	252,6±18,3** (151%)	170,7±12,8***## (289%)
CCl ₄ +Bior Fe-Se	223,8±19,6** (169%)	218,5±19,8* (130%)	84,4±9,9* (145%)
CCl ₄ +CMD-8	226,4±15,7** (171%)	269,8±17,2* (161%)	63,5±6,1# (107%)
CCl ₄ +CMJ-23	214,8±16,1** (162%)	190,7±16,6 (114%)	61,8±5,7# (105%)

Notă: Valori procentuale comparativ cu lotul martor.

Diferențe semnificative față de:

a) lotul martor: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

b) lotul cu hepatopatie experimentală (CCl₄): # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Administrarea preparatelor autohtone testate menține activitatea enzimelor ciclului adenilic în țesutul hepatic la valori sporite, similare celor înregistrate în lotul de animale cu patologia modelată. Excepție constituie acțiunea pe care o exercită CBA. Astfel, CMD-8 micșorează activitatea 5'-nucleotidazei până la nivelul identificat la animalele martor, iar CMJ-23 exercită acțiune similară asupra activității ADA-azei și 5'-nucleotidazei.

Studii precedente au stabilit că, procesele inflamatoare și fibrotice afectează semnificativ structura și proprietățile enzimelor ciclului adenilic, ce are repercusiuni negative asupra funcționalității lor și se manifestă prin dereglări pregnante ale proceselor metabolice energodependente în hepatocite [16, 24, 25]. Astfel, menținerea la valori sporite a activității enzimelor studiate de către CBA autohtoni și remediile de origine cianobacteriană reprezintă un complex de mecanisme compensatoare, care întrețin la nivel suficient intensitatea metabolismului nucleotidelor adenilice, schimbul energetic și alte funcții ale ficatului pe fondul intoxicării cu CCl₄ și poate contribui la menținerea și/sau restabilirea integrității structural-funcționale a organului

Rezultatele obținute (tab. 2) relevă că, și în țesutul lienal al animalelor intoxicate cu CCl₄ se amplifică veridic activitatea AMP-azei (33%, p<0,05), ADA-azei (35%, p<0,05) și a 5'-nucleotidazei (55%, p<0,01). Se remarcă prevalența inducerii funcționalității 5'-nucleotidazei comparativ cu cea a dezaminazelor, fapt ce atestă activarea mai puternică a căii "adenozinice" de metabolizare a nucleotidelor în intoxicația severă cu CCl₄.

Tabelul 2

Modificările activității enzimelor ciclului adenilic în țesutul lienal la animalele cu hepatopatie experimentală și la administrarea CBA (nM/s.g.proteină)

Lotul de studiu	AMP-aza	ADA-za	5'-nucleotidaza
Martor	161,5±11,7 (100%)	203,3±15,6 (100%)	74,6±5,3 (100%)
CCl ₄	215,1±17,2* (133%)	273,5±24,7* (135%)	115,7±10,5** (155%)
CCl ₄ +PSS	198,6±14,7* (115%)	220,4±12,5 (108%)	110,9±7,4** (149%)
CCl ₄ + Bior Fe-Se	166,2±12,8 [#] (103%)	191,5±14,9 [#] (94%)	82,2±5,7 [#] (110%)
CCl ₄ +CMD-8	126,9±10,7 ^{##} (79%)	225,1±13,6 (111%)	90,4±12,4 (121%)
CCl ₄ +CMJ-23	137,8±11,2 ^{##} (85%)	188,5±14,9 [#] (93%)	92,8±6,4* (124%)

Notă: Valori procentuale comparativ cu lotul martor.

Diferențe semnificative față de:

a) lotul martor: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001;

b) lotul cu hepatopatie experimentală (CCl₄): # – p < 0,05; ## – p < 0,01.

Preparatele studiate exercită acțiune diferită asupra activității enzimelor ciclului adenilic în HPE toxică. Astfel, activitatea AMP-azei este diminuată de remediul cianobacterian BioR Fe-Se până la valorile de referință, iar de CBA – sub nivelul specific animalelor-martor (CMD-8 cu 21%, iar CMJ-23 cu 15%). Toți compușii testat readuc activitatea ADA-zei la capacitatea funcțională inițială, specifică șobolanilor din lotul-martor. Activitatea 5'-nucleotidazei este diminuată până la valori apropiate martorului de BioR Fe-Se și CMD-8, pe când micșorarea indusă de CMJ-23 este mai puțin concludentă, activitatea enzimei menținându-se cu 24% (p<0,05) peste cel martor.

Dat fiind faptul că adenzina este implicată în reglarea funcțiilor vasculare și tubulare renale (micșorează rata filtrării glomerulare, este mediator al mecanismului ce coordonează rata

filtrării glomerulare cu transportul tubular, inhibă eliberarea reninei și stimulează transportul NaCl în tubii proximali etc.) [22], acțiunea remediilor de origine cianobacteriană și CBA testați asupra activității enzimelor ciclului nucleotidelor adenilice atestă implicarea lor în modularea nivelului acestor nucleotide și, indirect, a proceselor metabolice și funcțiilor rinichilor în intoxicația de durată cu CCl₄.

Astfel, modificările metabolismului nucleotidelor adenilice ale ficatului și splinei relevate în actualul studiu, pot constitui o verigă patogenică importantă în dezvoltarea răspunsului metabolic, funcțional și structural al organismului în hepatopatia experimentală indusă prin intoxicația severă cu CCl₄.

În țesutul hepatic al animalelor cu HPE toxică compușii biologic activi și remediile de origine cianobacteriană cercetate contribuie la menținerea activității enzimelor ciclului adenilic la valori sporite, similare celor înregistrate în lotul de animale cu patologia modelată, cu excepția CMD-8, care micșorează activitatea 5'-nucleotidazei până la nivelul de referință, și CMJ-23 care exercită acțiune similară asupra activității ADA-azei și 5'-nucleotidazei.

În țesutul lienal al animalelor cu HPE toxică se atestă capacitatea remediei cianobacterian BioR Fe-Se de a normaliza activitatea enzimelor metabolismului adenilic, a ambilor CBA de a diminua pregnant activitatea AMP-azei, normaliza funcționalitatea ADA-azei și a induce o tendiță de scăderea a capacității catalitice precedent sporite a 5'-nucleotidazei.

Modificările activității enzimelor ciclului adenilic constituie, posibil, una din reacțiile de adaptare a organismului, orientată spre optimizarea conținutului nucleotidelor adenilice și a coraporturilor dintre diferite tipuri ale acestor compuși și metaboliții lor (AMP, IMP, adenzină, inozină), care va asigura cu resurse energetice și plastice procesele reparatorii tisulare. Nu se exclude, că hiperfuncția enzimelor ciclului adenilic este determinată de acțiunea activatorilor respectivi sau suspendarea acțiunii inhibitorilor enzimelor și, de asemenea, de transformarea reciprocă a diverselor variante conformaționale ale fermentilor.

Concluzii

1. Activitatea enzimelor-cheie ale metabolismului adenilic – adenilatdezaminazei, adenzindezaminazei și a 5'-nucleotidazei, crește pregnant, statistic concludent, în țesutul hepatic și lienal la animalele cu hepatopatie experimentală toxică, relevând activarea ambelor mecanisme de metabolizare a nucleotidelor adenilice – "adenozinic" și "neadenozinic".
2. Testarea acțiunii remediilor cianobacteriene și a CBA autohtoni asupra activității enzimelor metabolismului adenilic în organele șobolanilor intoxicați cu CCl₄, a relevat acțiunea lor selectivă, care se manifestă prin influențe modulatorie diferite în ficat și splină ale preparatelor studiate, precum și efecte distincte asupra enzimelor individuale.

Bibliografie

1. Apasov S.G., Blackburn M.R., Kellems R.E., et al. Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signaling. *J Clin Invest.* 2001;108(1):131-141.
2. Arredondo-Vega F.X., Santisteban I., Daniels S., et al. Adenosine deaminase deficiency: genotype-phenotype correlations based on expressed activity of 29 mutant alleles. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1049-1059.
3. Blackburn M.R., Kellems R.E. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Advances in Immunology.* 2005;86:1-41.
4. Blackburn M.R., Thompson L.F. Adenosine Deaminase Deficiency: Unanticipated Benefits from the Study of a Rare Immunodeficiency. *J Immunol.* 2012;188:933-935.
5. Cassani B., Mirolo M., Cattaneo F., et al. Altered intracellular and extracellular signaling leads to impaired T-cell functions in ADA-SCID patients. *Blood.* 2008;111:4209-4219.

6. Cristalli G., Costanzi S., Lambertucci C., et al. Adenosine deaminase: Functional implications and different classes of inhibitors. *Medicinal Research Reviews*. 2001,21(2):105-128.
7. Fredholm B.B., Irenius E., Kull B., Schulte G. Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Biochemical Pharmacology*.2001;61(4):443-448.
8. Gaspar H.B., Aiuti A., Porta F., Candotti F., Hershfield M.S., et al. How I treat ADA deficiency. *Blood*. 2009;114:3524-3532.
9. Gessi S., Merighi S., Sacchetto V., Simioni C., Borea P.A. Adenosine receptors and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011;1808(5):1400-1412.
10. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. Investigații biochimice. Elaborare metodică. *Micrometode*. Vol. II. Ch.: Elena V.I. SRL, 2010. 104 p.
11. Gulea A., Poirier D., Pahonțu E., et al. Inhibitori ai leucemiei mieloide umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide. Brevet de invenție MD3890, 2009. BOPI, 2009:4;35.
12. Hancock C.R., Brault J.J., Terjung R.L. Protecting the cellular energy state during contractions: role of AMP deaminase. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2006;57(suppl 10):17-29-
13. Lu J., Grenache D.G. Development of a rapid, microplate-based kinetic assay for measuring adenosine deaminase activity in body fluids. *Clin.Chim.Acta*. 2012;9(413):19-20.
14. Martin D.S., Bertino J.R., Koutcher J.A. ATP depletion + pyrimidine depletion can markedly enhance cancer therapy: fresh insight for a new approach. *Cancer Research*.2000;60(24):6776-6783.
15. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică. Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O., Sardari V., Rîvneac E., Andronache L., Știrba O., Pantea V., Popa V. Sub red. Valentin Gudumac; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Ch.: S.n., 2012 (Tipogr. „Tehnica-Info”). 162 p.
16. Morisaki T., Sabina R.L., Holmes E.W. Adenylate deaminase. A multigene family in humans and rats. *J. Biol. Chem*. 1990;265:11482-11486.
17. Moriwaki Y., Yamamoto T., Higashino K. Enzymes involved in purine metabolism - a review of histochemical localization and functional implications. *Histology and histopathology*. 1999,14(4):1321-1340.
18. Ogasawara N., Goto I., Yamada Y., Watanabe T. Distribution of AMP-Deaminase Isozymes in Rat Tissues. *Eur. J. Biochem*. 1978; 87:297-304.
19. Palou A., Remesar X., Arola L.I., Aklemany M. Adenylate Deaminase Activity in the Tissues of the Rat During its Breeding Cycle. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 1983;91(1)51-54.
20. Reuter H, Burgess L.J, Carstens M.E, Doubell A.F. Adenosine deaminase activity – more than a diagnostic tool in tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*. 2005;16:143-147.
21. Sperlách B., Erdélyi F., Szabó G., Vizi E.S. Local regulation of [³H]-noradrenaline release from the isolated guinea-pig right atrium by P2X-receptors located on axon terminals. *British Journal of Pharmacology*. 2000;131(8):1775-1783.
22. Vallon V., Mühlbauer B., Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev*. 2006;86:901-940.
23. Vass G., Horváth I. Adenosine and adenosine receptors in the pathomechanism and treatment of respiratory diseases. *Curr Med Chem*. 2008;15(9):917-22.
24. Viollet B., Foretz M., Guigas B., Horman S., Dentin R, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J Physiol*. 2006;574: 41-53.

25. Yang S., Lin H., Diehl A.M. Fatty liver vulnerability to endotoxin-induced damage despite NF-kappaB induction and inhibited caspase 3 activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:G382-392.

Cercetarea a fost efectuată în cadrul realizării Proiectului instituțional 11.817.09.07F „Identificarea mecanismelor biochimice ale acțiunii compușilor biologic activi autohtoni și argumentarea folosirii lor în profilaxia și tratamentul unor boli hepatice, renale, osteopatii și imunodeficite” (2011-2014).

**INFLUENȚA UNOR COMPUȘI BIOLOGIC ACTIVI NOI
ASUPRA PRINCIPALILOR INDICI AI METABOLISMULUI GLUCIDIC
ÎN HEPATOPATIA EXPERIMENTALĂ**

Veronica Sardari, Olga Tagadiuc, Olga Știrba, Lilia Andronache, Valentin Gudumac
Laboratorul științific Biochimie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Influence of some new biologically active compounds on the main indicators of carbohydrate metabolism in experimental hepatopathy

The experimental toxic hepatopathy (HP) was modeled by long term administration of CCl₄. It was established that CCl₄ caused pronounced disorders of carbohydrate metabolism manifested by the increased level of the metabolites – lactate, pyruvate and malate, and changes in tissue enzyme activity – the increased activity of lactate dehydrogenase (LDH) and the reduction of the functionality of the main dehydrogenases of the Krebs cycle – NADP-dependent malate dehydrogenase (NADP-MDH), NADP-dependent isocitrate dehydrogenase (ICDH-NADP) and succinate dehydrogenase (SDH). The administration of local biologically active compounds (BAC) – CMD-8, CMJ-23 and CMJ-33, of *Spirulina Platensis* sulphated polysaccharides (SSP) and of the remedy BioR Fe-Se in the toxic HP exerted important influences both on the evolution of metabolites content changes and on the activity of the investigated enzymes. The tested BAC succeeded to reduce the intensity of the toxic effects of CCl₄ on hepatocytes by inducing a tendency of normalization and even by restoring to normal levels of the carbohydrate metabolites content, as well as of the functionality of studied cellular enzymes.

Rezumat

Pe animale de laborator s-a modelat hepatopia (HP) toxică prin administrarea de durată a CCl₄. S-a stabilit că CCl₄ a provocat tulburări pronunțate ale metabolismului glucidic care s-au manifestat prin creșterea nivelului de metaboliți – lactat, piruvat și malat și modificări ale activității enzimelor tisulare – creșterea activității lactatdehidrogenazei (LDH) și reducerea funcționalității principalelor dehidrogenaze ale ciclului Krebs – malatdehidrogenazei NADP-dependente (MDH-NADPd), izocitrat dehidrogenazei NADP-dependente (ICDH-NADPd) și succinatdehidrogenazei (SDH). Administrarea compușilor biologic activi (CBA) autohtoni – CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33, polizaharidelor sulfatate din spirulină și a remediei BioR Fe-Se în HP toxică a exercitat influențe importante atât asupra modificărilor conținutului de metaboliți, cât și a dinamicului de activitate a enzimelor investigate. CBA luați în studiu au reușit să reducă intensitatea efectelor toxice ale CCl₄ asupra hepatocitelor prin tendința de normalizare și chiar readucerea la valori normale a nivelului de metaboliți glucidici, precum și a funcționalității enzimelor celulare studiate.