

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.

Actualitatea

Bolile ficatului reprezintă un capitol dificil al medicinei contemporane. Structurile hepatice reacționează în mod diferit la diverse agresiuni (hipoxice, toxice, infecțioase etc.). În raport cu tipul și gradul agresiunii, sectorul hepatocitar înregistrează perturbări patobiochimice și patomorfologice importante care determină trecerea din hepatocitele afectate în plasmă a metaboliților, diferitor constituenți biochimici celulari.

Studiul aprofundat al proceselor biochimice, mecanismelor de reglare care participă la menținerea homeostaziei celulare este o direcție de mare actualitate a biochimiei funcționale a ficatului. De rând cu proteinele și lipidele, glucidele reprezintă componenți chimici indispensabili ai tuturor celulelor, acestora revenindu-le funcții importante în organismul uman [4]. Rolul modificărilor metabolismului glucidic în instalarea patologiei țesutului hepatic este reflectat într-un șir de publicații clasice [1, 9, 10, 11]. Ele accentuează necesitatea aprofundării cercetării acestei ramuri metabolice, determinată de rolul glucidelor în menținerea homeostaziei organismului.

Ciclul Krebs (ciclul acidului citric, ciclul acizilor tricarboxilici) joacă un rol reglator central în organism. Acesta este un proces complex, multienzimatic, care furnizează echivalente energetice și plastice, cofactori pentru căi biosintetice majore. În ciclul Krebs funcția metabolică de bază este asociată cu o serie secvențială de procese moleculare – deprotonarea acizilor organici catalizată de diverse dehidrogenaze – izocitrat dehidrogenaza, α -cetoglutarat dehidrogenaza, succinat dehidrogenaza, malat dehidrogenaza, care sunt enzime reglatoare metabolice ce determină procesele energetice și activitatea funcțională a organismului animal [5, 7, 12, 13].

Intensitatea ciclului citrat condiționează viteza celor mai diverse reacții de biosinteză, a proceselor de creștere și dezvoltare a celulelor și organelor, de transport și de reparație și multor altor aspecte ale activității vitale. Aceasta explică interesul major al savanților pentru explorarea diverselor aspecte ale metabolismului energetic. Este cunoscut că, cele mai complete cunoștințe despre intensitatea metabolismului energetic se obțin în rezultatul analizei concomitente a activității enzimelor angajate în metabolismul energetic și a conținutului de metaboliți transformați prin acțiunea acestora.

Reieșind din cele menționate, am considerat, că studiul particularităților metabolismului glucidic și energetic ar putea sugera puncte de reper pentru diagnosticul precoce, urmărirea evoluției și tratamentul oportun al dereglărilor metabolice specifice patologiei hepatice.

În studiile științifice cu referință la problema în cauză lipsesc datele ce relevă modificările enzimelor glicolitice, dehidrogenazelor ciclului Krebs, metaboliților glucidici la administrarea unor compuși biologic activi (CBA) autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale tri-d) și remediilor de origine cianobacteriană în hepatopatiile experimentale toxice.

Elucidarea aspectelor noi ale mecanismelor de acțiune ale CBA autohtoni asupra metabolismului glucidic este actuală și de perspectivă pentru diversificarea arsenalului de remedii eficiente, necesare pentru corecția dereglărilor ce apar în afecțiunile hepatice, precum și în alte patologii.

Scopul cercetării constă în elucidarea particularităților metabolismului glucidic și a importanței lui patogenice în hepatopatiile experimentale, evaluarea mecanismelor de acțiune a unor compuși biologic activi (CBA) autohtoni noi – CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33, polizaharidelor sulfatate din spirulină (PSS) și a remediei BioR Fe-Se asupra proceselor metabolice în hepatopatii, argumentarea eficienței aplicării lor în hepatologie, optimizarea metodelor de diagnostic biochimic pentru urmărirea eficienței tratamentului aplicat.

Materiale și metode

Hepatopatia (HP) experimentală a fost indusă la animalele de laborator (șobolani) prin metoda clasică de injectări subcutate bisăptămânale a soluției de 50% de tetraclorură de carbon (CCl_4) în ulei de măsline în doză de 3 ml/kg masă corporală în decurs de 60 zile.

Medicația hepatopatiei experimentale a fost efectuată prin utilizarea CBA autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale tri-d) și unor remedii de origine cianobacteriană. În studiu s-au utilizat compușii: CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33 [3]. Remediile de origine cianobacteriană – polizaharidele sulfatate din spirulină (PSS) și BioR Fe-Se au fost elaborate în Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM sub conducerea academicianului V. Rudic.

Activitatea biologică a compușilor nominalizați mai sus a fost evaluată în experiențe pe un lot de 40 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160-180 g, divizați în 7 loturi a câte 5-6 animale în fiecare. Primul lot – martorul, a fost constituit din 6 animale, întreținute la un regim obișnuit alimentar de vivariu și cărora li se injecta intramuscular soluție fiziologică în decursul a 28 zile. Animalelor din loturile experimentale 2-7 li s-au administrat subcutanat sol 50% CCl₄, 3 ml/kg masă corp bisăptămânal, pe parcursul a 60 de zile. Cel de-al doilea lot l-au format animalele cu (HP) experimentală, cărora în decursul a 28 zile li se injecta i/m soluție fiziologică. Animalele din loturile 3-7 au fost supuse tratamentului cu CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33, PSS și remediul cianobacterian BioR Fe-Se.

Toate preparatele menționate, cu excepția remediului PSS, au fost administrate i/m timp de 28 zile, doza zilnică constituind 100 nmol/kilocorp pentru CMD-8, CMJ-23, CMJ-33 și BioRFe-Se. Remediul 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 prelevat ficatul. Toate operațiile s-au executat în mediu glacial.

Pregătirea materialului pentru dozarea indicilor biochimici s-a efectuat în modul următor. Țesutul hepatic destinat pentru investigațiile biochimice, a fost supus omogenizării. În calitate de mediu de suspensie a fost utilizată 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 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 enzimice.

În țesutul hepatic s-a determinat conținutul de metaboliți ai glicolizei și ai ciclului Krebs (lactat, piruvat, malat, α -cetogluarat), activitatea lactatdehidrogenazei (LDH), precum și a celor mai importante dehidrogenaze ale ciclului Krebs – izocitratdehidrogenaza NADP-dependență (ICDH-NADP), succinat dehidrogenaza (SDH), malatdehidrogenaza NADP-dependență (MDH-NADP), conform metodelor descrise anterior [8].

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 (Hybrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

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

Rezultate și discuții

Rezultatele de evaluare a conținutului de metaboliți ai glicolizei și ai ciclului Krebs în țesutul hepatic al animalelor cu HP experimentală și la administrarea CBA autohtoni sunt expuse în statistica tabelului 1.

Astfel, nivelul metaboliților glucidici în ficatul animalelor de experiență crește veridic în HP indusă de administrarea CCl₄ și anume: lactatul hepatic se majorează cu 26% ($p < 0,05$), piruvatul depășește cu 31% ($p < 0,05$) și nivelul malatului crește cu 36% ($p < 0,05$) față de valorile atestate în lotul martor. În același timp experiențele noastre relevă o tendință de diminuare a α -cetogluaratului în HP experimentală. Astfel, creșterea conținutului de produși metabolici ai glicolizei (lactatul, piruvatul) și ciclului Krebs (malatul) denotă intensificarea intensității acestor

proces, constituind o reacție compensatoare de adaptare a organismului, ce tinde să asigure cu energie țesutul hepatic intoxicat cu CCl₄.

Tabelul 1

Conținutul de metaboliți ai glicolizei și ai ciclului Krebs în țesutul hepatic al animalelor cu HP experimentală și la administrarea unor CBA autohtoni (mM/g.țesut)

Nr/o	Grupurile de studiu	Lactat	Piruvat	Malat	α-ceto-glutarat
1	Martor	3,90±0,20 (100%)	0,48±0,03 (100%)	1,12±0,13 (100%)	0,13±0,01 (100%)
2	CCl ₄	4,92±0,39* (126%)	0,63±0,04* (131%)	1,52±0,05* (136%)	0,10±0,02 (77%)
3	CCl ₄ + PSS	4,47±0,34 (115%)	0,57±0,06 (119)	1,49±0,11* (133%)	0,16±0,01* [#] (123%)
4	CCl ₄ + BioR Fe-Se	3,60±0,19 [#] (92%)	0,53±0,07 (110%)	1,23±0,13 (110%)	0,14±0,01 (108%)
5	CCl ₄ +CMD-8	4,34±0,41 (111%)	0,58±0,13 (121%)	1,10±0,02 ^{###} (98%)	0,11±0,02 (85%)
6	CCl ₄ +CMJ-23	4,20±0,23 (108%)	0,61±0,16 (127%)	1,48±0,11* (132%)	0,17±0,01* [#] (124%)
7	CCl ₄ +CMJ-33	3,67±0,09 (94 %)	0,50±0,6 (104 %)	1,21±0,13 (108%)	0,14±0,01 (108%)

Notă: Diferențe statistic semnificative față de lotul martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;
- diferență statistic semnificativă față de lotul cu CCl₄, $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

Utilizarea compușilor PSS, CMD-8 și CMJ-23 conduce la o tendință de creștere a conținutului de lactat și piruvat față de nivelul relevat în lotul-martor, exceptând doar remediul BioR Fe-Se, care reduce concludent statistic conținutul lactatului cu 27% ($p < 0,05$) față de animalele cu HP și manifestă o tendință de devansare a nivelului de piruvat față de parametrii de referință. Reducerea lactatului și tendința de majorare a piruvatului de către BioR Fe-Se poate fi explicată, probabil, prin orientarea reacției reversibile de la lactat cu formarea piruvatului și includerea sa ulterioară în glicoliza aerobă. De menționat că doar compusul CMJ-33 manifestă proprietatea de a readuce conținutul tuturor metaboliților glicolizei la nivelul animalelor intacte.

În ceea ce privește metabolitul ciclului Krebs – α-cetoglutaratului, compușii PSS și CMJ-23 reușesc să sporească sugestiv statistic conținutul lui cu 60%-70% ($p < 0,05$) față de indicii animalelor intoxicate, asigurând cu energie țesutul hepatic alterat. Necesitățile energetice sporite sunt acoperite prin accelerarea ciclului Krebs. Totodată la administrarea compușilor–CMD-8, CMJ-33 și BioR Fe-Se se constată normalizarea conținutului principalilor metaboliți ai ciclului Krebs – malatului și α-cetoglutaratului.

Astfel, majoritatea CBA testați s-au dovedit a fi apti să amelioreze starea funcțională a ficatului, intoxicat cu CCl₄ prin efectul lor pozitiv asupra metabolismului glucidic.

Pentru elucidarea mecanismului de acțiune a CBA testați, de asemenea au fost efectuate estimări la nivel de enzime (tabelul 2).

Am cercetat în hepatopatia experimentală acțiunea CBA testați asupra celor mai importante dehidrogenaze anabolice ale ciclului Krebs - malatdehidrogenaza NADP-dependentă (MDH-NADP_d) și izocitratdehidrogenaza NADP-dependentă (ICDH-NADP_d). Dehidrogenazele NADP-dependente se găsesc atât în mitocondrii cât și în citoplasmă, iar după activitatea lor se poate judeca despre intensitatea proceselor biosintetice din celulă.

Rezultatele obținute relevă o scădere evidentă a enzimozității ICDH-NADP_d și MDH-NADP_d la animalele cu HP cu 30% ($p < 0,01$) și 25% ($p < 0,05$), respectiv, vis-a-vis de valorile existente în lotul martor. Acest fapt indică, posibil, o intensitate redusă a proceselor anabolice în HP experimentală. În același timp, medicația cu compușii PSS, CMD-8 și CMJ-23 menține

starea funcțională a ICDH-NADPd la cote reduse similar celor ale animalelor supuse intoxicației cu CCl₄. Sub influența BioR Fe-Se și CMJ-33 se decelează o tendință de activizare a enzimei nominalizate, la valori totuși mai reduse, versus indicii înregistrați în lotul martor.

Concomitent, la administrarea CMJ-23 se relevă o estompare, cu 18% ($p < 0,05$), a potențialului funcțional al MDH-NADPd, în raport cu nivelul inițial. Menționăm că la administrarea compușilor PSS, BioR Fe-Se, CMD-8 și CMJ-33 se înregistrează o tendință de restabilire a enzimozității ICDH-NADPd. Activizarea dehidrogenazelor NADP-dependente ale ciclului Krebs sub acțiunea compușilor nominalizați, înregistrată în cercetările noastre la animalele cu HP, este expresia efectului lor anabolic, NADPH+H⁺ deținând funcții anabolice se include în sinteza diversilor biopolimeri și substanțe biologic active (acizi grași, colesterol, hormoni steroizi, acizi nucleici, fosfolipide).

Tabelul 2

Influența CBA asupra activității ICDH-NADPd și MDH-NADPd în țesutul hepatic al animalelor cu HP experimentală și la administrarea unor CBA autohtoni.

Nr/o	Grupurile de studiu	ICDH-NADPd, (nmol/s.g.)	MDH-NADPd, (nmol/s.g.)	SDH, (nmol/s.g.)	LDH, (mmol/s.g)
1	Martor	22,0±1,42 (100%)	62,5±3,38 (100%)	92,4±4,82 (100%)	3,4±0,82 (100%)
2	CCl ₄	15,3±1,35** (70%)	47,1±3,95* (75%)	53,6±3,98*** (58%)	6,5±0,67* (191%)
3	CCl ₄ + PSS	14,5±1,23** (66%)	58,4±3,67 (93%)	57,8±5,17** (63%)	4,8±0,52 (141%)
4	CCl ₄ + BioR Fe-Se	18,7±1,56 (85%)	56,9±4,43 (91%)	71,9±5,84 [#] (78%)	5,9±0,67* (174%)
5	CCl ₄ +CMD-8	14,8±2,11* (67%)	59,2±3,54 (95%)	54,2±6,54** (59%)	4,7±0,60 (138%)
6	CCl ₄ +CMJ-23	15,3±1,63* (70%)	51,5±2,86* (82%)	68,9±5,26 [#] (75%)	4,1±0,42 [#] (121%)
7	CCl ₄ +CMJ-33	17,8±1,24 (81%)	57,4±3,83 (92%)	55,7±3,93*** (60%)	5,4±0,52* (159%)

Notă: Diferențe statistic semnificative față de lotul martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;
- diferență statistic semnificativă față de lotul cu CCl₄, $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

Testarea biochimică a spectrului de enzime glicolitice, permite precizarea locului de angajare a procesului și profunzimea leziunilor organice. S-a stabilit că dozele toxice de CCl₄ provoacă tulburări pronunțate ale metabolismului glucidic despre care mărturisesc reducerea funcționalității SDH cu 42% ($p < 0,001$) și creșterea activității LDH cu 91% ($p < 0,05$).

Diminuarea evidentă a enzimozității SDH la animalele intoxicate cu CCl₄ este o dovadă a reducerii intensității ciclului Krebs. Creșterea elocventă a activității LDH la animalele cu HP reflectă, probabil, accelerarea intensității glicolizei anaerobe, fiind orientată spre compensarea carenței energetice celulare în țesutul hepatic afectat.

Administrarea bioremediului BioR Fe-Se și compusului CMJ-23 a reușit să reducă concludent deficitul de enzimozitate a SDH indus de CCl₄ cu 34% ($p < 0,05$) și, respectiv 29% ($p < 0,05$). Activizarea SDH sub influența acestor remedii, ar putea anihila diminuarea pO₂, favorizând astfel sistemul de transport al electronilor și al protonilor; și deci are un caracter compensator-adaptiv.

Remediul BioR Fe-Se practic nu a influențat asupra gradului de creștere a LDH, iar CMJ-23 a condus la atenuarea gradului de inducție a LDH cu 37% ($p < 0,05$) în raport cu animalele cu HP. La utilizarea compușilor PSS, CMD-8 și CMJ-33 s-a produs tendința de normalizare a excesului de LDH cu 26%, 28% și 17%, respectiv, față de animalele cu patologia indusă și practic menține enzimozitatea SDH la cote reduse similar celor atestate în HP.

Astfel, administrarea CBA diminuează valoric modificările spectrului de enzime glicolitice induse de intoxicația cu CCl_4 . CBA autohtoni manifestă o acțiune normalizantă asupra nivelului activității majorității enzimelor glicolitice, previne sau reduce substanțial creșterea conținutului de produși intermediari ai metabolismului glucidic în țesutul hepatic. Probabil, în acest caz nu are loc doar atenuarea unor transformări biochimice și amplificarea altora, ci intervine și comutarea alternativă a căilor metabolice. Modificările relevate pot fi apreciate ca manifestări ale proceselor de adaptare în menținerea homeostazei celulare optime.

Concluzii

1. Hepatopatia experimentală (HP) indusă prin intoxicația cu tetraclorură de carbon provoacă tulburări pronunțate ale metabolismului glucidic, care se manifestă prin creșterea nivelului metaboliților glucidici – lactatului, piruvatului și malatului, și modificări ale activității enzimelor tisulare – creșterea activității LDH și reducerea funcționalității principalelor dehidrogenaze ale ciclului Krebs – ICDH-NADP_d, MDH-NADP_d și a SDH.
2. Administrarea compușilor biologic activi (CBA) autohtoni – PSS, BioR Fe-Se, CMD-8, CMJ-23, CMJ-33 în HP experimentală induce influențe importante atât în evoluția modificărilor conținutului de metaboliți, cât și asupra dinamicului de activitate a enzimelor investigate. CBA luați în studiu reușesc să reducă intensitatea efectelor toxice ale CCl_4 asupra hepatocitelor prin tendința de normalizare și chiar readucerea la valori normale a nivelului metaboliților glucidici, precum și a funcționalității enzimelor celulare studiate.

Bibliografie

1. Abdel-Hamid N.M, Ramadan M.F, Amgad S.W. Glycoregulatory Enzymes as Early Diagnostic Markers during Premalignant Stage in Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Prevention*, 2013;1(2):14-19.
2. Beckner M.E, Stracke M.L, LA L. & Schiffmann E. Glycolysis as primary energy source in tumor cell chemotaxis. *J Natl Cancer Inst*, 1990;82:1836-1840.
3. Gulea A., Poirier D., Pahonțu E., Țapcov V., Bejenari N., Roy J. Inhibitori ai leucemiei mieloide umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide. Brevet de invenție MD3890, 2009. BOPI, 2009:4;35.
4. Harris R.A Glycolysis, Overview. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. 2004;2:266-271.
5. Kil I.S., Lee Y.S., Bae Y.S., Huh T.L, and Park J.W. Modulation of NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase in aging. *Redox Report.*, 2004;9(5):271–277.
6. Lee J.H., Yang E.S., and Park J.W. Inactivation of NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase by peroxy nitrite: implications for cytotoxicity and alcohol-induced liver injury. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003;278(51):51360–51371.
7. Lee S.M, Koh H.J, Park D.C, Song B.J, Huh T.L, Park J.W. Cytosolic NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radic Biol Med.*, 2002;32:1185–1196.
8. 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.
9. Patney N.L., Sumanbala Pachori. A Study of Serum Glycolytic Enzymes and Serum B Hepatitis in relation to Liv.52 therapy. *The Medicine and Surgery*. 1986;XXVI:4-9.
10. Sillero A., Sillero M. A.G., And A. Sols. Regulation of the Level of Key Enzymes of Glycolysis and Gluconeogenesis in Liver. *European J. Biochem*. 1969;10:351-354.
11. Singha B.N, Braj R. Singhb B.K., et al. Potential chemoprevention of N-nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by polyphenolics from *Acacia nilotica* bark. *Chemico-Biological Interactions*. 2009;181:20-28.

12. Yang E.S., Richter C., Chun J.S., Huh T.L., Kang S.S., and Park J.W. Inactivation of NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase by nitric oxide. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002;33(7): 927–937.
13. Young Park S., Lee S.M., Woo Shin S., and Park J. W. Inactivation of mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase by hypochlorous acid. *Free Radical Research*, 2008;42(5):467–473.

**ACTIVITATEA HIDROLAZELOR LIZOZOMALE RENALE
ÎN INTOXICAȚIA CU ETILENGLICOL ȘI INFLUENȚA UNOR
COMPUȘI BIOLOGICI ACTIVI AUTOHTONI**

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

Summary

*The activity of renal lysosomal hydrolases in ethylene glycol intoxication
and the influence of some new local biologically active compounds*

The influence of some new local biologically active compounds (BAC) on renal lysosomal hydrolases (RLH) in ethylene glycol (EG) poisoning was investigated. The tested BAC demonstrated a pronounced tropic effect on lysosomes, influencing in different ways the activity of RLH and modifying the functional status of lysosomal apparatus. The complex compounds – CMD-4, CMD-8 and CMJ-23, remedies BioR and BioR-Ge significantly reduced the functionality of cathepsins B, H and of elastase. CMJ-23 decreased the activity of cathepsin G, β-glucosidase, arylsulfatases A, B and C, which showed the high responsiveness of these hydrolases to the action of BAC. CMD-8 increased the activity of cathepsin D, β-glucosidase and of N-acetyl-β-D-glucosaminidase. The remedy BioR normalized the activity of elastase, while BioR-Ge increased the acid phosphatase. The increased activity of RLH in the administration of the tested BAC, can be considered as a reaction of compensation-adaptation of the body, aimed to enhance the biodegradation of damaged molecules resulted from the toxic action of EG and of its metabolic products.

Rezumat

S-a cercetat influența unor compuși biologici activi (CBA) autohtoni noi asupra activității hidrolazelor lizozomale renale (HLR) în intoxicația cu etilenglicol (EG). CBA testați au demonstrat un lizozomotropism pronunțat, fiind capabili să influențeze în mod diferit activitatea HLR și să modifice starea funcțională a aparatului lizozomal. Compușii complecși – CMD-4, CMD-8 și CMJ-23, remediile BioR, BioR-Ge au redus pregnant nivelul funcțional al catepsinelor B, H și elastazei. CMJ-23 a diminuat activitatea catepsinei G, β-glucozidazei, arilsulfazelor A, B și C., fapt ce a demonstrat sensibilitatea înaltă a acestor hidrolaze la acțiunea CBA. CMD-8 a majorat activitatea catepsinei D, β-glucozidazei și N-acetil-β-D-glucozaminidazei. Remediul BioR a normalizat enzimoactivitatea elastazei, iar BioR-Ge a crescut fosfataza acidă. Intensificarea activității HLR la administrarea CBA cercetate, poate fi apreciată ca o reacție compensatoare de adaptare a organismului, ce tinde să intensifice biodegradarea moleculelor defectuoase ce se formează în rezultatul acțiunii toxice a EG și a produșilor lui de metabolizare.

Actualitatea

Patologiile renale continuă să rămână una din cele mai dificile probleme ale medicinei contemporane atât în aspectul diagnosticului și tratamentului, cât și în aspectul elucidării mecanismelor intime, moleculare ale apariției și dezvoltării lor, cunoașterea cărora este indispensabilă diversificării abordărilor terapeutice și profilactice.