

14. **Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А.** Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб.дело. – 1990. - №8. – С.19-21.
15. **Горбачев В.В., Горбачева В.Н.** Витамины, микро- и макроэлементы. Минск. – 2002. – С.418-433.
16. **Губский Ю.И.** Коррекция химического поражения печени. – Киев, 1989. – 167С. 266 8
17. **Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.** Метод определения активности каталазы // Лабор. дело - 1988.- N1.- С.16-19
18. **Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д.** Активность глутатионзависимых ферментов в биоптате печени при хроническом поражении гепатоцитов // Клин. Лаб.Диагност. – 1998. – №4. – С.16-18.
19. **Шаховская А., Гмошинский И., Васильев А. и др.** О применении органической формы селена в питании гастроэнтерологических больных / Вопросы питания. 2001. №3. С.22-24.

**STUDIUL ASUPRA FUNCȚIEI FICATULUI  
LA GRAVIDELE CU ANTICORPI ANTI-RHESUS**  
**Elena Rîvneac, Elena Fomiciova, Olga Cernetchii, Ana Leancă**  
Catedra Biochimie și Biochimie Clinică  
Catedra Obstetrică și Ginecologie Rezidențiat

**Summary**

*An investigation of the liver function in the pregnant  
with anti-rhesus antibody*

It was investigated the functional state of the liver in the Rh-positive, Rh-negative pregnant with anti-rhesus antibody titre and without it to determinate the possible correlation between the anti-rhesus antibody presence and the liver injury. It was determined the concentration of the albumin, total and direct bilirubin in the serum, the activity of the enzymes alanine-aminotransferase, aspartate-aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase and colinesterase. The results suggest that the materno-fetal Rhesus immunoincompatibility is accompanied by the injury of the hepatic functions in pregnant in the result of some hepatotoxic effects that lead to cholestasis, cytolysis, decreasing of liver proteosynthetic function and excretion of bilirubin.

**Rezumat**

S-a studiat starea funcțională a ficatului la gravidele cu Rh-pozitiv, Rh-negativ cu și fără titru de anticorpi anti-rhesus pentru a depista posibila corelație între prezența anticorpilor anti-rhesus și afectarea stării funcționale a ficatului. A fost determinată concentrația de albumină, bilirubină totală și directă în ser, activitatea serică a alaninaminotransferazei, aspartat-aminotransferazei,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidazei și colinesterazei. Rezultatele obținute demonstrează faptul, că imunoincompatibilitatea materno-fetală după antigenii Rhesus este însoțită de afectarea funcțiilor hepatice la gravide în rezultatul unor efecte hepatotoxice, ce se soldează cu coleastăză, citoliză, scăderea funcției proteino-sintetice și bilirubin-excretorii a ficatului.

Una din problemele esențiale ale obstetricii practice contemporane constituie imunoincompatibilitatea materno-fetală după antigenii eritrocitari Rh(D), care în anumite cazuri poate evolua în icterul hemolitic al fătului și nou-născutului cu diferit grad de gravitate.

Icterul hemolitic se dezvoltă atunci, când anticorpii specifici anti-Rh, produși în sângele mamei Rh-negative ca răspuns la pătrunderea în circulație a eritrocitelor fetale Rh-pozitive, traversează bariera feto-placentară și inițiază distrugerea masivă a hematiilor fetale, provocând

dezvoltarea anemiei, hiperbilirubinemiei, intoxicației și afectarea organelor de importanță vitală a fătului [1].

Anemia declanșează reacții compensatorii: reticulocitoză, eritroblastoză, reactivarea hematopoezei extramedulare din ficat, splină și plămâni, creșterea vitezei de circulație a sângelui. În stadii avansate, anemia conduce la insuficiența pluriviscerală (insuficiența cardiacă anoxică; insuficiența hepatică cu hipoalbuminemie și alterarea factorilor de coagulare; alterări vasculo-capilare; insuficiență renală). Fătul dezvoltă hepato-splenomegalie, nivele crescute de bilirubină, hipoproteinemie și retenție de fluide (edeme generalizate, ascită).

Tabloul descris mai sus face referire la cazul unei afectări masive a eritrocitelor fetale. Dacă afectarea este dramatică, se poate produce moartea intrauterină a fătului, situație denumită anasarca fetoplacentară. Dacă fătul reușește să supraviețuiască până la termen el dezvoltă după naștere icter, situație denumită icterul hemolitic al nou-născutului. El poate fi minor, capacitatea naturală de eliminare a bilirubinei depuse în tesuturi fiind eficientă, sau grav, circumstanță în care bilirubina se depune în nucleii striați situați în creierul copilului, determinând apariția icterului nuclear, boală cu afectare neurologică deosebit de severă [2].

Deseori se consideră că, incompatibilitatea materno-fetală după antigenii rhesus, care poate avea urmări atât de dramatice pentru sănătatea fătului și nou-născutului, este inofensivă pentru femeia gravidă. Totuși, unii cercetători au depistat o anumită corelație între gradul de alloimunizare și incidența afecțiunilor hepatice la gravide [3]. Cu toate acestea, literatura accesibilă nu elucidează elocvent problema urmărilor imunoincompatibilității materno-fetale asupra sănătății mamei, fapt ce nu permite elaborarea unei strategii adecvate în prevenirea și tratamentul consecințelor rhesus-conflictului.

**Scopul** prezentului studiu este de a studia starea funcțională a ficatului la gravidele cu Rh-negativ cu și fără titru de anticorpi anti-rhesus și de a depista posibila corelație între prezența anticorpilor anti-rhesus și afectarea stării funcționale a ficatului.

### Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluse 68 femei gravide, care au fost divizate în 3 loturi:

I lot a inclus 16 femei gravide rhesus-pozitive;

II lot a inclus 42 femei gravide rhesus-negative fără titru de anticorpi anti-rhesus;

III lot a inclus 10 femei gravide rhesus-negative cu titru de anticorpi anti-rhesus.

Condiție pentru includerea pacientelor în loturile de investigație a fost excluderea afecțiunilor hepatice virale – rezultate negative ale testărilor la markerii hepatitelor virale și proba cu timol în limitele normei.

Pentru aprecierea funcției hepatice în toate grupele de femei au fost investigați biochimic următorii parametri serici: cantitatea de albumină, bilirubină totală și directă, activitatea enzimelor alaninaminotransferazei (AlAT), aspartataminotransferazei (AsAT), gama-glutamyltranspeptidazei ( $\gamma$ -GTP) și colinesterazei.

### Rezultate și discuții

Rezultatele investigațiilor biochimice ale parametrilor serici numiți în loturile cercetate sunt incluse în tabelul de mai jos. Tot aici sunt indicate limitele valorilor normale pentru femeile gravide.

	Abumina, g/l	Bilirubina- totala, $\mu$ M/l	Bilirubina- directa, $\mu$ M/l	AlAT, U/l	AsAT, U/l	$\gamma$ -GTP, U/l	Colinesteraza, U/l
<b>Norma</b>	<b>35-52</b>	<b>0-21</b>	<b>0-3,4</b>	<b>0-31</b>	<b>0-31</b>	<b>9-36</b>	<b>3600-9100</b>
<b>I Rh+</b>	36,4	9,56	1,88	20	23,6	15,3	6775
<b>II Rh-</b>	35,9	11,05	2,23	27,6	29,6	20,2	7100
<b>III Rh- titru</b>	34,4	23,1	5,18	34,8	38,6	68,7	7365

Concentrația serică a albuminei la gravidele Rh-pozitive și cele cu Rh-negativ fără titru de anticorpi anti-rhesus este în limitele normei, înregistrând valori de 36,4 g/l și 35,9 g/l respectiv. În lotul gravidelor cu Rh-negativ și titru de anticorpi anti-rhesus se depistează o diminuare a concentrației de albumină serică sub limita de jos a normei, valoarea medie în lot constituind 34,4 g/l (fig.1).

Rezultatele obținute denotă, că la gravidele Rh-negative cu titru de anticorpi anti-rhesus are loc o ușoară diminuare a sintezei proteice în ficat, ce se manifestă prin hipoalbuminemie.

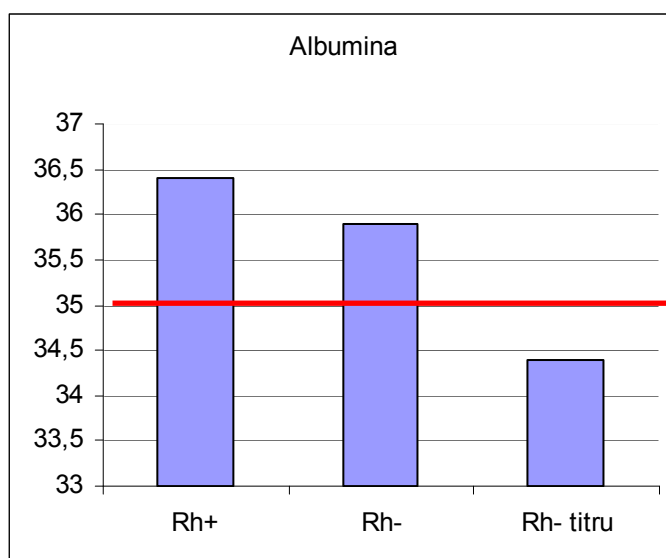


Fig.1. Concentrația albuminei (în g/l) în serul gravidelor cu Rh-pozitiv, Rh-negativ fără titru și Rh-negativ cu titru de anticorpi anti-rhesus. (Linia indică limita de jos a normei)

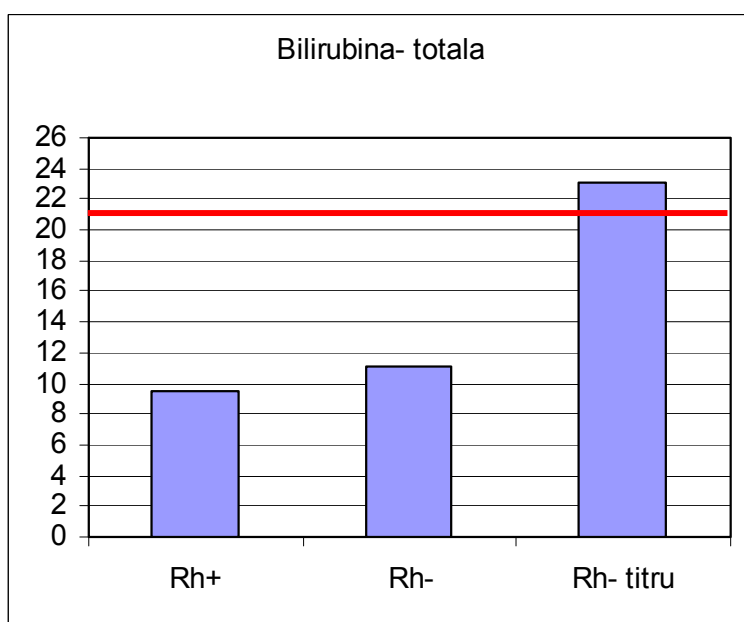


Fig.2. Concentrația bilirubinei totale (în μM/l) în serul gravidelor cu Rh-pozitiv, Rh-negativ fără titru și Rh-negativ cu titru de anticorpi anti-rhesus. (Linia indică limita de sus a normei)

Concentrația bilirubinei totale în serul gravidelor Rh-pozitive și Rh-negative fără titru de anticorpi anti-rezus este în limitele normei, înregistrând valori de 9,56 μM/l și 11,05 μM/l respectiv. În lotul gravidelor cu Rh-negativ și titru de anticorpi anti-rhesus se depistează creșterea valorilor bilirubinei totale peste limita de sus a normei, media pentru lotul respectiv constituind 23,1 μM/l (fig.2). Această valoare reprezintă 241% comparativ cu indicii lotului I și 209% comparativ cu indicii lotului II. Hiperbilirubinemia depistată poate fi rezultatul afectării funcției bilirubin-excretorii a ficatului.

Concentrația bilirubinei directe în serul gravidelor Rh-pozitive și Rh-negative fără titru de anticorpi anti-rezus este în limitele normei. Valorile medii în loturile menționate constituie 1,88  $\mu\text{M/l}$  și 2,23  $\mu\text{M/l}$  respectiv. În lotul gravidelor cu Rh-negativ și titru de anticorpi anti-rhesus (lotul III) s-a determinat o creștere a valorilor bilirubinei directe în ser peste limita de sus a normei, media pentru lotul respectiv constituind 5,18  $\mu\text{M/l}$  (fig.3). Astfel, în lotul III s-a produs o sporire a concentrației de bilirubină directă cu 276% comparativ cu lotul femeilor Rh-pozitive și cu 232% comparativ cu lotul gravidelor Rh-negative fără titru de anticorpi.

Creșterea concentrației de bilirubină directă în ser poate avea loc datorită dischineziei căilor biliare și colestazei.

Activitatea AIAT și AsAt în serul sanguin al gravidelor Rh-pozitive și Rh-negative fără titru de anticorpi anti-rezus este în limitele normei. Valorile medii ale activității AIAT în loturile menționate constituie 20 U/l și 27,6 U/l respectiv, iar activitatea AsAT – 23,6 U/l și 29,6 U/l respectiv. În lotul gravidelor cu Rh-negativ și titru de anticorpi anti-rhesus (lotul III) s-a determinat o creștere a activității aminotransferazelor în ser peste limita de sus a normei, media pentru AIAT constituind 34,8 U/l, iar pentru AsAT – 38,6 U/l (fig.4 și fig.5). Astfel, în lotul III s-a produs o sporire a activității AIAT cu 74% comparativ cu lotul femeilor Rh-pozitive și cu 26% comparativ cu lotul gravidelor Rh-negative fără titru de anticorpi. Activitatea AsAT la gravidele cu titru de anticorpi depășește valorile din lotul I cu 64% și cele din lotul II - cu 30%. Acest fapt denotă prezența unor procese citolitice în parenchimul hepatic, ceea ce se soldează cu eliminarea în circulație a enzimelor citozolice AIAT și AsAT.

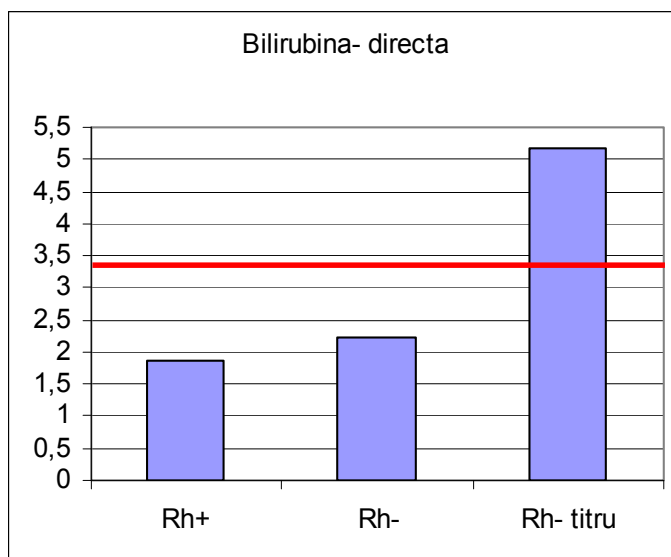


Fig.3. Concentrația bilirubinei directe (în  $\mu\text{M/l}$ ) în serul gravidelor cu Rh-pozitiv, Rh-negativ fără titru și Rh-negativ cu titru de anticorpi anti-rhesus. (Linia indică limita de sus a normei)

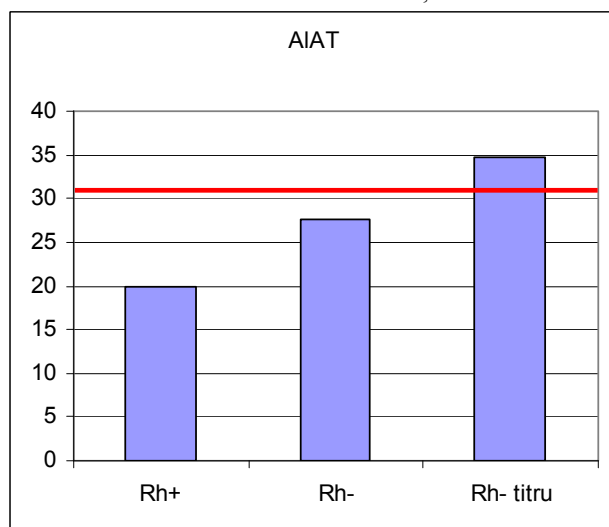


Fig.4. Activitatea alaninaminotransferazei (AIAT) (în U/l) în serul gravidelor cu Rh-pozitiv, Rh-negativ fără titru și Rh-negativ cu titru de anticorpi anti-rhesus. (Linia indică limita de sus a normei)

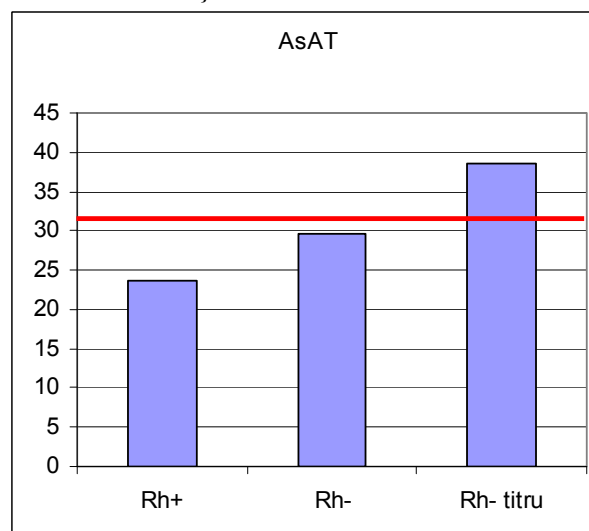


Fig.5. Activitatea aspartataminotransferazei (AsAT) (în U/l) în serul gravidelor cu Rh-pozitiv, Rh-negativ fără titru și Rh-negativ cu titru de anticorpi anti-rhesus. (Linia indică limita de sus a normei)

Activitatea  $\gamma$ -glutamiltranspeptidazei în serul gravidelor cu anticorpi anti-rhesus (lotul III) de asemenea depășește esențial valorile determinate pentru loturile I și II, precum și limita de sus a normei (fig.6). Astfel, enzimactivitatea  $\gamma$ -GTP la gravidele lotului III constituie 68,7 U/l, ceea ce este cu 449% mai mult decât la gravidele Rh-pozitive și cu 340% mai mult decât la gravidele rhesus-negative fără anticorpi anti-rhesus. Sporirea activității  $\gamma$ -glutamiltranspeptidazei în ser este un indicator al hepatotoxicității și colestazei.

Activitatea colinesterazei serice în toate loturile investigate este în limitele normei, deși se observă o ușoară tendință de creștere a activității enzimei în loturile gravidelor cu Rh-negativ, și mai ales în cazul prezenței anticorpilor anti-rhesus (fig.7). Menținerea activității colinesterazei în limitele normei denotă faptul, că procesul de sinteză proteică în ficat la gravidele cu titru de anticorpi anti-rhesus nu este afectat esențial.

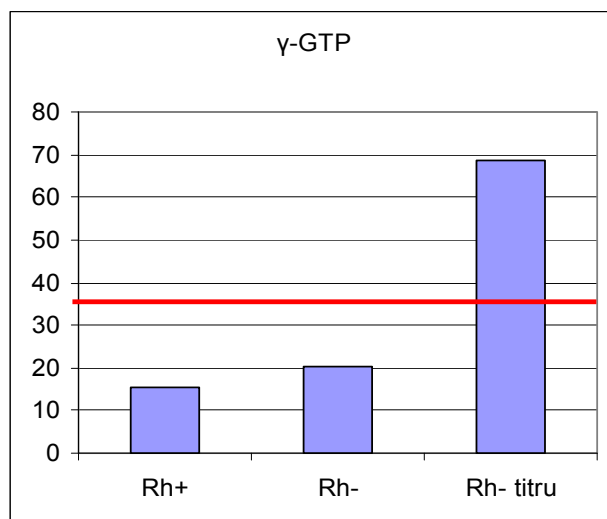


Fig.6. Activitatea  $\gamma$ -glutamiltranspeptidazei ( $\gamma$ -GTP) (în U/l) în serul gravidelor cu Rh-pozitiv, Rh-negativ fără titru și Rh-negativ cu titru de anticorpi anti-rhesus. (Linia indică limita de sus a normei).

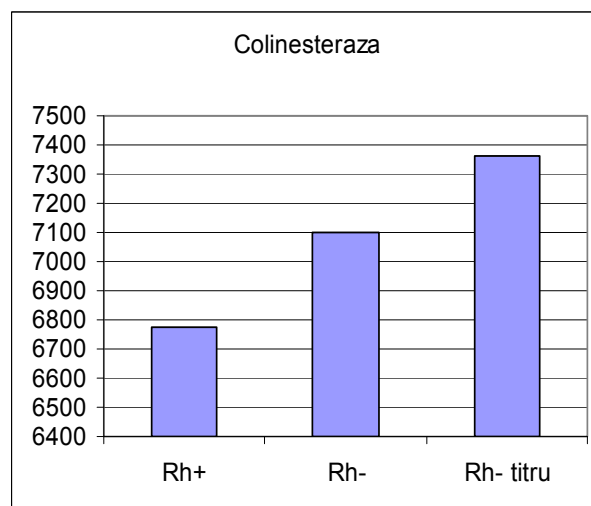


Fig.7. Activitatea colinesterazei (în U/l) în serul gravidelor cu Rh-pozitiv, Rh-negativ fără titru și Rh-negativ cu titru de anticorpi anti-rhesus.

Rezultatele obținute demonstrează faptul, că imuno incompatibilitatea materno-fetală după antigenii Rhesus are repercusiuni importante asupra stării funcționale a ficatului la gravide.

Prezența anticorpilor anti-rhesus este însoțită, în primul rând, de efecte hepatotoxice asupra ficatului gravidelor, precum și de colestază, ceea ce se manifestă prin sporirea semnificativă a activității  $\gamma$ -glutamiltranspeptidazei și concentrației bilirubinei directe în ser. În rezultatul rhesus-conflictului are loc scăderea funcției proteino-sintetice și bilirubin-excretorii a ficatului la gravidele cu titru de anticorpi anti-rhesus, ceea ce se manifestă prin hipoalbuminemie și hiperbilirubinemie. Activitatea sporită a aminotransferazelor în ser denotă modificarea permeabilității membranelor plasmaticice ale hepatocitelor și inițierea unor procese de citoliză.

Cauzele afectării ficatului la gravide în cazul imuno incompatibilității materno-fetale după antigenii Rhesus nu sunt bine studiate. Probabil, acest fapt este determinat de suprasolicitarea ficatului în legătură cu necesitatea detoxicării excesive a produselor activității vitale a fătului, necesitatea intensificării proceselor metabolice în condițiile evoluției icterului hemolitic al fătului.

### Concluzii

1. Imuno incompatibilitatea materno-fetală după antigenii rhesus este însoțită de afectarea funcțiilor hepatice la gravidele Rh-negative cu titru de anticorpi anti-rhesus.

2. Prezența anticorpilor anti-rhesus este însoțită, în primul rând, de efecte hepatotoxice asupra ficatului gravidelor, ce se soldează cu colestază, citoliză, scăderea funcției proteino-sintetice și bilirubin-excretorii a ficatului.

## Bibliografie

1. Geifman-Holtzman, O; Wojtowycz M, Kosmas E, and Artal R "Female allo-immunization with antibodies known to cause hemolytic disease". *Obstetrics and Gynecology*, 1997; 89 (2): 272–275.
2. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev.* 2000; 14: 44–61.
3. Ерицяи Р.Г. «Влияние резус конфликтной беременности на функцию печени и методы коррекции». Международный симпозиум «Актуальные вопросы профилактики гестоза» Москва, 1998.

## MODIFICĂRILE CONȚINUTULUI DIPEPTIDELOR HISTIDINICE ÎN ȚESUTUL MUSCULAR ÎN STRESUL OXIDATIV ȘI INFLUENȚA UNOR REMEDII DE ORIGINE ALGALĂ ȘI COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI

<sup>2</sup>V.Popa, <sup>1</sup>Olga Tagadiuc, <sup>1</sup>V.Gudumac, <sup>2</sup>V.Rudic

<sup>1</sup>Laborator Biochimie USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM

### Summary

*The modification of histidine dipeptide content in muscular tissue in the oxidative stress and the influence of the remedies of algal origin and their combinations with coordinative compounds of copper*

The changes of histidine dipeptide content in skeletal muscle tissue under the influence of coordinative compounds of copper CMT-28 and CMT 67 and BioR in oxidative stress at rats induced by CCl<sub>4</sub> have been studied. Research carried out showed a decrease in the level of carnosine and its derivatives in muscle tissue in the management of duration of CCl<sub>4</sub>. BioR administration in the dose of 1 mg/kg causes a slight decrease in the content carnosine and its derivatives, doubling the dose causes a further decrease these compounds in muscular tissue. Coordinative compounds CMT-28 CMT-67, and their combinations with the remedy BioR, except compound coordinative CMT-67 to restore content that causes carnosine and its derivatives, results in a decrease of these compounds in muscle tissue.

### Rezumat

S-au studiat modificările conținutului dipeptidelor histidinice în țesutul muscular scheletic sub influența compușilor coordinativi ai cuprului CMT-28 și CMT 67, precum și a remediiului BioR la șobolani în stresul oxidativ indus prin administrarea de durată a CCl<sub>4</sub>. Cercetările efectuate au relevat o diminuare a nivelului de carnozina și derivaților săi în țesutul muscular la administrarea de durată a CCl<sub>4</sub>. Administrarea BioR în doza de 1 mg/kg determină o ușoară scădere a conținutului carnozinei și derivaților săi, dublarea dozei determină o scădere mai semnificativă a acestor compuși în țesutul muscular. Compușii coordinativi CMT-28, CMT-67, și combinațiile lor cu remediiului BioR, cu excepția compusului coordinativ CMT-67 care determină restabilirea conținutului carnozinei și a derivaților săi, determină o scădere a acestor compuși în țesutul muscular.

### Actualitatea temei

Una din preocupările ficobiotehnologiei moderne constă în elaborarea tehnologiilor de obținere a preparatelor biologice active pentru medicină și industria farmaceutică din biomasa unor cianobacterii și microalge, cea mai cercetată și valorificată biotehnologic fiind alga cianofită *Spirulina platensis* [6,7]. Printre avantajele biotehnologice demonstrate ale spirulinei putem enumera cheltuielile mici la cultivare, toleranța față de diverși factori, durata scurtă a perioadei de cultivare, productivitatea înaltă și gradul de asimilare înalt de către organismul