

# IMPLICAȚIILE STRESULUI OXIDATIV ÎN MECANISMELE PATOGENETICE ALE HEPATOPATIILOR TOXICE EXPERIMENTALE

## REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand: **Cristian Cezar Login**  
Conducător științific: **Prof. Dr. Adriana Mureșan**

---

Introducere	4
Abrevieri	6
<b>Partea I – Stadiul actual al cunoașterii</b>	
<b>Capitolul 1: Stresul oxidativ și patologia hepatică toxică</b>	8
1.1. Stresul oxidativ și speciile reactive ale oxigenului	8
1.2. Sistemele antioxidante	14
1.3. Stresul oxidativ și patologia digestivă	18
1.4. Implicațiile stresului oxidativ în patologia hepatică	22
1.5. Metode utilizate pentru explorarea stresului oxidativ	26
<b>Partea II – Cercetarea personală</b>	
<b>Capitolul 2: Obiectivele cercetării</b>	29
<b>Capitolul 3: Material și metodă</b>	31
3.1. Animalele utilizate	31
3.2. Explorarea stresului oxidativ	33
3.3. Explorarea funcției hepatice	37
3.4. Examenul histopatologic	38
3.5. Prelucrarea statistică a datelor	38
<b>Capitolul 4: Efectul administrării acute de tetraclorură de carbon asupra balanței oxidanți/antioxidanți în sânge și în țesutul hepatic</b>	40
<b>Capitolul 5: Efectul administrării de vitamina E asupra stresului oxidativ în hepatita acută indusă de CCl<sub>4</sub></b>	57
<b>Capitolul 6: Efectul administrării de chitosan asupra stresului oxidativ în hepatita acută indusă de CCl<sub>4</sub></b>	73
<b>Capitolul 7: Efectul administrării cronice de tetraclorură de carbon asupra balanței oxidanți/antioxidanți în sânge și în țesutul hepatic</b>	88
<b>Capitolul 8: Efectul administrării de vitamina E asupra stresului oxidativ în hepatita toxică indusă prin administrarea cronică de tetraclorură de carbon</b>	109
<b>Capitolul 9: Efectul administrării de chitosan asupra stresului oxidativ în hepatita toxică indusă prin administrarea cronică de tetraclorură de carbon</b>	127
<b>Capitolul 10: Discuții generale</b>	145
<b>Concluzii generale</b>	151
Bibliografie	152

**Cuvinte cheie:** Stres oxidativ, antioxidanți, chitosan, vitamina E, hepatită toxică, CCl<sub>4</sub>

## INTRODUCERE

Afectarea organismului datorată creșterii poluării în mediul ambiant este unanim recunoscută. Ficatul joacă un rol esențial în metabolizarea și epurarea substanțelor toxice care pătrund pe diferite căi în organismul uman. Aceste substanțe toxice pot fi noxe din mediul înconjurător, dar și toxice specifice, prezente în anumite profesii. De asemenea, ficatul poate fi afectat și de consumul excesiv de medicamente.

În acest context, este firesc interesul în creștere pentru cercetări focalizate, pe de o parte, pe efectele și mecanismele stresului oxidativ și, pe de altă parte, pe studii orientate spre identificarea unor modalități de contracarare/diminuare a acestor efecte negative, de identificare a unor substanțe cu rol hepatoprotector. Stresul oxidativ intervine în patologia hepatică [Szanto, 2004]. Ca urmare, reducerea stresului oxidativ se concretizează în diminuarea gravității leziunilor ficatului.

Termenul de „stres oxidativ” a fost introdus de Sies, în 1985, și desemnează totalitatea leziunilor oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului. Stresul oxidativ reprezintă dezechilibrul balanței dintre prooxidanți și antioxidanți, în favoarea primilor, ca urmare a acțiunii exagerate a „agresorului” sau/și reducerii capacității de luptă a „apărătorului” [Tache, 2000].

Generarea stresului oxidativ se datorează, în mare parte, existenței speciilor reactive ale unor elemente chimice. Acestea prezintă un electron nepereche, ceea ce le conferă o mare reactivitate. Au fost identificate *specii reactive ale oxigenului* (SRO), *specii reactive ale azotului* (SRN) și, mai recent, *specii reactive ale sulfului* (SRS), cu roluri importante în procese fiziologice și patologice.

Apărarea antioxidantă se realizează prin intermediul antioxidantilor endogeni, iar în cazul în care aceste mecanisme sunt depășite, prin intermediul celor exogeni. Antioxidanții au rolul de a neutraliza sau de a îndepărta speciile reactive ale oxigenului și azotului și produșii de peroxidare ai moleculelor organice. Este important de semnalat existența unor antioxidanți primari, profilactici, care scad frecvența reacțiilor ce conduc la formarea de radicali liberi și blochează propagarea celor deja formați [Mureșan, 1997; Dejica, 2000, Tache 2006].

*Chitosanul* este un polimer al  $\beta$ -(1-4)-D-glucozaminei obținut prin deacetilarea chitinei care formează exoscheletul crustaceelor marine. Chitosanul este biocompatibil, favorizează transportul medicamentelor polare, dar are dezavantajul de a fi insolubil în apă [Je, 2006]. Efectele pozitive ale chitosanului sunt numeroase, studiile demonstrând rolul său hemostatic, hipoalergenic și antibacterian [Sudharshan, 1992]. În ultimii ani au fost observate și studiate proprietățile sale antioxidante [Qi, 2007; Liu, 2009]. Chitosanul are efecte adjuvante pozitive în terapia fotodinamică utilizată în tratamentul tumorii Walker [Filip, 2008].

Activitatea de epurator al radicalului hidroxil și al anionului superoxid este direct proporțională cu concentrația și gradul de deacetilare a chitosanului [Park, 2004]. De asemenea, capacitate sa antioxidantă este invers proporțională cu greutatea moleculară. Se pare că efectul său antioxidant se datorează capacității de a reacționa cu atomii activi de hidrogen și de a forma macromolecule radical mai stabile [Xing, 2005; Tomida, 2009].

În patologia hepatică toxică chitosanul are rol protector, reducând nivelul stresului oxidativ în hepatocitele embrionare [Xu, 2009] în intoxicațiile cu  $\text{CCl}_4$  [Jeon, 2003] sau după administrarea de izoniazidă și rifampicină [Santhosh, 2007].

Unul dintre cele frecvent folosite modele de hepatită toxică utilizează tetraclorură de carbon ( $\text{CCl}_4$ ) ca agent de producere a hepatitei toxice. Tetraclorura de carbon, un solvent organic cu o largă utilizare, este un cunoscut toxic hepatic, fiind folosit în vechime ca narcotic [Nenișescu, 1980; Avram, 1994].

Tetraclorura de carbon este o substanță liposolubilă care poate traversa membrana hepatocitară. Metabolizarea sa se face la nivel microzomal hepatic de o serie de citocromi p450 cu specificitate de substrat [Farrell, 1994]; consecutiv, apar disfuncții mitocondriale și apoptoză [Tarantino, 2009]. Prin metabolizarea sa,  $\text{CCl}_4$  generează radicali triclorometil  $\text{CCl}_3\cdot$  și peroxitriclorometil ( $\text{OCCl}_3\cdot$ ) [Brattin, 1985; Soni, 2008], care atacă structurile lipidice ale membranelor celulare, inducând peroxidare lipidică [Sundari, 1997].

În funcție de prezența sau absența  $\text{O}_2$ , metabolizarea hepatică a  $\text{CCl}_4$  urmează căi diferite. În cazul în care  $\text{O}_2$  se găsește în concentrația scăzută sau este absent, enzimele citocromului p450 metabolizează întreaga cantitate de  $\text{CCl}_4$ , ducând la formarea de  $\text{CCl}_3\cdot$  care, atunci când depășesc capacitatea antioxidantă a ficatului, atacă structurile lipidice [Farrell, 1994]. În cazul în care există cantități suficiente de oxigen molecular, acesta, pe de o parte inhibă citocromul p450, limitând formarea de radical  $\text{CCl}_3\cdot$  și, pe de altă parte, reacționează cu  $\text{CCl}_3\cdot$ , formând peroxitriclorometil ( $\text{CCl}_3\text{OO}\cdot$ ) [Soni, 2008; Burk, 1984] care poate fi epurat de sistemul antioxidant al glutatationului [Shen, 2009].

Aceste transformări au loc atât în cazul expunerii acute, cât și a celei cronice la  $\text{CCl}_4$ . Însă leziunile hepatice nu se datorează doar formării de radicali liberi derivați ai  $\text{CCl}_4$ , ci și inflamației apărute: examenul histopatologic decelează un infiltrat inflamator bogat în neutrofile. În timpul reacției inflamatorii, neutrofilele produc cantități crescute de anion superoxid care provoacă și el leziuni oxidative [Komatsu, 2002]. Epurarea superoxidului se face de sistemul enzimelor antioxidante SOD, CAT și GPx [Tache, 2001].

Mai multe studii surprind nivele crescute ale malondialdehidei și peroxizilor lipidici ca urmare a administrării acute [Poyrazoglu, 2008; Shen, 2009] sau cronice de  $\text{CCl}_4$  [Login, 2006; Kang, 2008]. Nu doar structurile lipidice sunt afectate, ci și proteinele, având loc carbonilarea lor [Dani, 2008; Maksimchik, 2008].

## **OBIECTIVE GENERALE**

Studiul experimental derulat are ca scop cercetarea implicațiilor stresului oxidativ în patologia hepatică toxică, având următoarele obiective:

1. Realizarea unor modele experimentale de hepatită toxică acută și cronică (expunere la  $\text{CCl}_4$ ) pe care să se poată studia modificările balanței oxidanți-antioxidanți.
2. Studiul efectului administrării acute și cronice de tetraclorură de carbon asupra dinamicii parametrilor stresului oxidativ și apărării antioxidante.

3. Aprecierea efectului administrării de vitamina E asupra stresului oxidativ din patologia hepatică toxică.
4. Aprecierea efectului administrării de chitosan asupra stresului oxidativ din patologia hepatică toxică și compararea cu efectul antioxidantilor uzuali.

## **MATERIAL ȘI METODĂ**

### ***Animalele utilizate***

Studiul s-a desfășurat în centrul de cercetare al Catedrei de Fiziologie a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”. Au fost folosiți 120 șobolani albi, femele, rasa Wistar, cu greutatea medie de  $220 \pm 20$  gr. împărțiți în opt loturi experimentale. Animalele, provenind din Biobaza UMF, după transferul în biobaza Catedrei de Fiziologie, au fost menținute la temperatura camerei de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , cu un ciclu lumină întuneric de 12 ore. Au beneficiat de o alimentație standardizată. Înainte de începerea experimentului, a existat o perioadă de o săptămână pentru aclimatizarea animalelor.

Au fost utilizate două modalități de administrare a tetraclorurii de carbon: acut și cronic. Experimentul acut s-a desfășurat pe 40 de animale împărțite în patru loturi egale. Două loturi au primit terapie antioxidantă timp de șapte zile înaintea expunerii la  $\text{CCl}_4$ . În ziua a șaptea s-a administrat tetraclorură de carbon prin gavaj, în doză unică (3 ml/kgc), nediluată. După 24 de ore, pentru determinarea parametrilor stresului oxidativ și ai funcției hepatice, s-a recoltat sânge din sinusul retroorbital. Animalele au fost sacrificate și s-a recoltat țesut hepatic pentru determinarea parametrilor stresului oxidativ și pentru examen histopatologic.

Pentru experimentul cronic s-au utilizat 80 de animale împărțite în patru loturi egale. Pentru a evita posibilele erori datorate uleiului folosit pentru diluarea  $\text{CCl}_4$ , lotului martor i s-a administrat, prin gavaj, ulei de floarea soarelui în aceeași doză folosită pentru diluarea  $\text{CCl}_4$  (0,9 ml/kg corp prin gavaj, de două ori/săptămână). S-a administrat  $\text{CCl}_4$  25%, 1,2 ml/kg corp, prin gavaj de două ori pe săptămână. S-au administrat antioxidanți 6 zile/săptămână, cu 30 de minute înaintea administrării de  $\text{CCl}_4$ . Vitamina E (Sicomed<sup>®</sup>, fiole a 30 mg/ml) s-a injectat intramuscular în doză de 5 mg/kg corp, iar chitosanul (Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, cu greutatea moleculară medie de 190-310 kDa, cu gradul de acetilare de 75-85%; soluția originală a conținut 1 gr. chitosan/1000 ml acid acetic 0,1% adus, înainte de utilizare, la pH neutru) s-a administrat intraperitoneal, câte 3 mg/kg corp. Animalele au fost alese aleator din loturi și sacrificate la 15 zile și 30 de zile.

Parametrii stresului oxidativ, ai apărării antioxidante și probele hepatice au fost dozate în Laboratorul de Explorare a Stresului Oxidativ al Catedrei de Fiziologie.

### ***Parametrii urmăriți***

Din ser s-au dozat: (1) parametrii stresului oxidativ: malondialdehida totală (nmol/ml) și proteinele carbonilate (nmol/mg proteine); (2) parametrii apărării antioxidante: capacitatea de donor de hidrogen (% inhibiție), ceruloplasmina (mg%), grupările sulfhidril ( $\mu\text{mol/ml}$ ) și glutationul redus (nmol/ml); (3) parametrii ai funcției hepatice: ASAT (U/l), ALAT (U/l) și GGT (U/l). Din lizatul eritrocitar s-au dozat: (1) superoxid dismutaza (U/mg proteină); (2) catalaza (U/mg proteină). Din omogenatul hepatic s-au dozat: (1) parametrii stresului oxidativ: malondialdehida totală (nmol/mg prot.), proteinele carbonilate (nmol/mg prot.); (2) parametrii apărării antioxidante: capacitatea de donor de hidrogen (% inhibiție), grupările sulfhidril ( $\mu\text{mol/mg prot.}$ ) și glutationul redus (nmol/mg prot.).

### ***Prelucrarea statistică***

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a inclus stabilirea tipului de distribuție a rezultatelor: simetria și aplatizarea distribuției, normalitatea distribuției (testele Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk), calculul indicatorilor statistici descriptivi (medie, deviație standard, mediană) și stabilirea semnificației diferențelor dintre loturile comparate; testele inferențiale folosite pentru aprecierea semnificației diferențelor dintre loturi au fost alese pe baza distribuției rezultatelor. Au fost utilizate programele SPSS 13.0 și Medcalc 11.0.

## **REZULTATE ȘI DISCUȚII**

Studiul nostru a urmărit realizarea a două modele de hepatopatie toxică: un model acut și unul cronic de inducere a afectării hepatice prin administrarea de tetraclorură de carbon. Tuturor animalelor folosite în cele două modele experimentale li s-a administrat aceeași cantitate de toxic: 3 ml/kgc. Doza totală administrată animalelor de experiență și modalitatea de administrare au fost aceleași, variabila manipulată fiind modul de dozare/administrare în timp: în modelul acut, întreaga cantitate  $\text{CCl}_4$  a fost administrată într-o singură doză (nediluată), pe când, în modelul cronic, substanța a fost administrată fracționat, în zece doze a câte 0,3 ml/kgc (diluat 1:3 în ulei de floarea soarelui), pe parcursul a 30 de zile. Cercetarea a urmărit, de asemenea, potențialul efect hepatoprotector și antioxidant al administrării vitaminei E și chitosanului pe cele două modele experimentale menționate.

Atât în cazul expunerii acute, cât și al celei cronice, studiul nostru a decelat creșteri semnificative ale nivelului seric al transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT), rezultat al hepatocitolizei. Au fost identificate diferențe semnificative doar în ceea ce privește nivelul ASAT, care înregistrează valori medii mult mai mari în cazul expunerii acute la toxic ( $p=0,008$ ). Rezultatele obținute sunt concordante cu literatura [Poyrazoglu, 2008; Manna, 2006; Wu, 2007]. Diferențele semnificative doar în cazul ASAT se pot explica prin faptul că ASAT este o transaminază specifică care crește în special în leziunile hepatice, pe când se pot observa creșteri ALAT și în cazul leziunilor miocardice sau musculare [Arnaiz, 1995]; astfel, ASAT este un indicator mult mai fidel al gravității leziunilor hepatocitare.

Nivelul seric al transaminazelor corelează cu intensitatea peroxidării lipidelor membranei hepatocitare, leziune ce cauzează eliberarea enzimelor din citosol în sânge [Agarwal, 2006; Gutiérrez, 2009]. Atât administrarea acută, cât și cea cronică produc o severă peroxidare lipidică în țesutul hepatic și în ser, modificări traduse prin creșterea semnificativă statistic a MDA. În cazul administrării cronice, creșterea MDA hepatic precede creșterea serică, sugerând eficiența mecanismelor hepatice antioxidante. Totuși, nu au fost identificate diferențele semnificative între nivelul MDA în funcție de durata expunerii. Rezultatele obținute sunt concordante cu studiile din literatură care și ele citează o creștere semnificativă a MDA hepatic după administrarea acută [Turkey, 2005; Fernández-Martínez, 2007; Nogueira, 2009] sau cronică de  $CCl_4$  [Gutiérrez, 2009]. Se poate constata că, indiferent de durata expunerii, gravitatea leziunilor oxidative este similară, dependentă de doza totală de  $CCl_4$  administrată. Studiile din literatură nu prezintă dinamica serică a produșilor de peroxidare lipidică; MDA seric, prin ușurința recoltării sângelui, ar putea fi un marker mult mai puțin invaziv. Studiul nostru a surprins bune corelații între nivelul seric și hepatic al MDA la sfârșitul experimentului.

Examenul histopatologic a decelat leziuni mult mai grave în cazul expunerii acute, când se observă necroze hepatocitare masive; în cazul expunerii cronice apare doar steatoză și distrofie vacuolară.

Peroxidarea lipidică apărută ca urmare a expunerii la  $CCl_4$  antrenează modificări ale nivelului sistemelor antioxidante hepatice și plasmatic. Literatura citează o scădere a nivelului hepatic al GSH și a expresiei enzimelor antioxidante (SOD, CAT, GPx) [Manna, 2006; Wu, 2007; Hwang, 2009]. Studiul nostru a decelat rezultate similare, surprinzând o scădere a nivelului hepatic al GSH și a grupărilor SH atât în cazul expunerii acute cât și al celei cronice, dinamica sistemelor antioxidante corelând cu cea a peroxidizilor lipidici. Totuși, analiza statistică nu a decelat diferențe între nivelul hepatic al GSH și al grupărilor SH în funcție de durata expunerii la toxic.

În plasmă, însă, expunerea cronică la  $CCl_4$ , comparativ cu expunerea acută, conduce la un consum masiv al glutatationului redus ( $p<0,0001$ ) și a ceruloplasminei ( $p<0,0001$ ) comparativ cu lotul martor. Dimpotrivă, capacitatea de donator de hidrogen ( $p<0,0001$ ), grupările SH ( $p=0,045$ ) și CAT eritocitară ( $p=0,003$ ) au valori semnificativ mai scăzute după expunerea acută.

Pe baza analizei sintetice a rezultatelor obținute, se poate afirma că, deși balanța oxidanți/antioxidanți nu prezintă variații semnificative în funcție de durata expunerii la toxic, totuși, leziunile hepatocitare, traduse prin nivelul seric al ASAT și prin modificările observate la examenul histopatologic, sunt mult mai grave în cazul expunerii acute, depășind capacitatea ficatului de a epura toxicul ingerat.

Dincolo de evidențierea posibilelor diferențe ale efectului toxicului administrat în cele două modele experimentale (acut și cronic) am urmărit impactul administrării prealabile de vitamina E și chitosan asupra stresului oxidativ și gravității afectării hepatice prin evaluarea parametrilor biochimici și a aspectelor morfologice și histologice ale țesutului hepatic.

În patologia hepatică toxică, tratamentul antioxidant are, în general, efecte favorabile. Experimental, antioxidanții se pot administra fie înaintea unei expuneri la toxic, fie în paralel cu expunerea cronică la toxic. Numeroase studii au demonstrat efectul protector al unor antioxidanți uzuali și al multor extracte naturale [Raja, 2007; Kang, 2008; Gowri, 2008]. Cu toate acestea, efectele chitosanului, un produs natural obținut prin deacetilarea chitinei, au fost mai puțin studiate în patologia hepatică toxică. Ca urmare, dintre numeroșii posibili antioxidanți naturali, în acest studiu am evaluat efectele antioxidante și hepatoprotectoare ale chitosanului comparativ cu capacitatea antioxidantă a vitaminei E în condițiile administrării acute și cronice de tetraclorură de carbon.

Analiza rezultatelor studiului surprinde faptul că administrarea prealabilă de vitamina E și chitosan are efecte diferite asupra integrității hepatocitelor și asupra balanței oxidanți/antioxidanți în hepatita toxică acută indusă cu  $CCl_4$ . Rezultatele surprind faptul că tratamentul cu cei doi antioxidanți limitează leziunile hepatocitare determinând o scădere semnificativă a nivelului seric al transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT) și al GGT [Login, 2009].

Cea mai importantă scădere are loc în cazul nivelului seric al ASAT. Acest parametru este singurul care diferențiază semnificativ cele două loturi la care s-au administrat antioxidanți diferiți: valorile medii ale nivelului ASAT sunt semnificativ statistic mai crescute la animalele din lotul protejat cu chitosan, rezultate susținute de datele raportate de literatură [Yonezawa, 2005].

Antioxidanții folosiți în studiul nostru au capacitatea de a reduce peroxidarea acizilor grași la nivelul ficatului. În comparație cu animalele expuse doar la  $CCl_4$ , nivelul MDA scade semnificativ după administrarea ambilor

antioxidanți, însă fără a atinge nivelul lotului martor. Totuși, în ser, deși ambii antioxidanți conduc la scăderea semnificativă a MDA, administrarea de chitosan determină o scădere mult mai importantă a MDA ( $p < 0,0001$ ) în comparație cu vitamina E. Administrarea prealabilă de antioxidanți, pe lângă diminuarea peroxidării lipidice, are și capacitatea de a cruța sistemele antioxidante endogene. Chitosanul oferă o mai bună protecție a rezervelor endogene de ceruloplasmină și GSH ( $p = 0,002$ ). În lizatul eritrocitar, ambii antioxidanți stimulează expresia enzimelor antioxidante, însă nu se decelează diferențe semnificative. Rezultatele obținute sunt în acord cu literatura [Shon, 2002].

Administrați simultan cu expunerea cronică la doze mici de  $CCl_4$ , vitamina E și chitosanul pot avea efecte diferite asupra balanței oxidanți/antioxidanți. Deși ambii antioxidanți au capacitatea de a reduce în dinamică nivelul seric al transaminazelor, niciunul dintre ei nu determină scăderea nivelului seric al ASAT și ALAT astfel încât să atingă valorile medii înregistrate la animalele din lotul martor. Totuși, în condițiile modelului cronic, administrarea de chitosan are un efect hepatoprotector mai bun decât administrarea de vitamina E. După 15 zile de administrare de chitosan, nivelul seric al ASAT atinge valori semnificativ mai mici decât în lotul tratat cu vitamina E ( $p = 0,034$ ) după același interval de timp. Analiza statistică în dinamică a evoluției parametrilor pe parcursul celor 30 de zile ale experimentului indică faptul că nivelul seric al ASAT se menține mai scăzut (comparativ cu lotul căruia i s-a administrat vitamina E) până la sfârșitul experimentului, însă în ziua 30 scăderea ASAT după administrare de chitosan, nu mai diferă semnificativ din punct de vedere statistic față de lotul căruia i s-a administrat vitamina E.

Ambii antioxidanți au capacitatea de a reduce peroxidarea lipidică. Însă nu se decelează diferențe semnificative statistic între administrarea celor doi antioxidanți în privința nivelului hepatic și seric al MDA; totuși, deși nesemnificativ, MDA seric este mai scăzut după administrarea de chitosan; acestei scăderi i se asociază un nivel seric semnificativ mai crescut al GSH ( $p = 0,003$ ). Rezultatele noastre sunt în acord cu puținele studii din literatură privind activitatea antioxidantă a chitosanului în patologia hepatică toxică [Jeon, 2003]. Rezultatele obținute pe parcursul experimentului cronic decelează un efect antioxidant al chitosanului mai bun decât cel al vitaminei E.

În ansamblu, chitosanul, administrat atât înaintea expunerii la  $CCl_4$ , în cazul hepatitei toxice acute, cât și concomitent cu  $CCl_4$ , în cazul hepatitei toxice cronice, are efecte antioxidante și hepatoprotectoare considerabile, semnificativ mai bune decât vitamina E, manifestate mai ales prin cruțarea antioxidantilor serici și epurarea radicalilor liberi, rezultatele noastre susținute și de datele din literatură [Xue, 1998; Kogan, 2004].

## CONCLUZII GENERALE

1. Administrarea de  $CCl_4$  produce hepatocitoliză (crește nivelul seric al ASAT și ALAT). În expunerea acută leziunile au o mai mare gravitate (necroze hepatocitare la examenul histopatologic).

2. Administrarea de  $CCl_4$ , prin intermediul radicalilor liberi prin metabolizarea sa, determină peroxidarea lipidelor la nivelul țesutului hepatic și în ser. În administrarea acută, stresul oxidativ apărut duce la epuizarea antioxidantilor endogeni hepatici. În administrarea cronică nivelul antioxidantilor hepatici scade progresiv, până la epuizare.

3. Corelațiile dintre nivelul seric al transaminazelor, pe de o parte, și nivelul hepatic și seric al produșilor de peroxidare lipidică și al antioxidantilor, pe de altă parte, sugerează implicare stresului oxidativ în apariția hepatocitolizei ca urmare a expunerii la  $CCl_4$ .

4. Administrarea de vitamina E are un efect antioxidant. Vitamina E, folosită atât ca hepatoprotector, în expunerea acută la  $CCl_4$ , cât și administrată în paralel cu expunerea cronică la  $CCl_4$  refacă echilibrul balanței oxidanți/antioxidanți, diminuează gravitatea leziunilor hepatocitare și reduce nivelul seric al transaminazelor.

5. Administrarea de chitosan are un bun efect antioxidant. Chitosanul are capacitatea de a reduce peroxidarea lipidică și de a proteja antioxidantii endogeni, mai ales sistemul glutationului. Leziunile observate la examenul histopatologic sunt discrete.

6. În dozele administrate, în hepatopatia toxică experimentală acută și cronică, chitosanul are un efect antioxidant și hepatoprotector superior vitaminei E.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Agarwal M, Srivastava VK, Saxena KK, Kumar A. Hepatoprotective activity of Beta vulgaris against  $CCl_4$ -induced hepatic injury in rats. *Fitoterapia* 2006 Feb;77(2):91-93.
- Arnaiz SL, Llesuy S, Cutrín JC, Boveris A. Oxidative stress by acute acetaminophen administration in mouse liver. *Free Radic Biol Med* 1995;19(3):303-310.
- Avram M. *Chimie organică I*. Edit. Zecasin București, 1994.

- Brattin WJ, Glende EA Jr, Recknagel RO. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Free Radic Biol Med* 1985;1(1):27-38.
- Burk RF, Lane JM, Patel K. Relationship of oxygen and glutathione in protection against carbon tetrachloride-induced hepatic microsomal lipid peroxidation and covalent binding in the rat. Rationale for the use of hyperbaric oxygen to treat carbon tetrachloride ingestion. *J Clin Invest*. 1984;74(6):1996-2001.
- Dani C, Pasquali MA, Oliveira MR, Umezuru FM, Salvador M, Henriques JA, Moreira JC. Protective effects of purple grape juice on carbon tetrachloride-induced oxidative stress in brains of adult Wistar rats. *J Med Food* 2008;11(1):55-61.
- Dejica D. Stresul oxidativ în bolile digestive. În: D. Dejica (sub red.) Stresul oxidativ în bolile interne. Casa Cărții de Știință, 2000 Cluj-Napoca. p. 337-402.
- Farrell GC. Drug-Induced Liver Disease. Churchill Livingstone, 1994, Edinburgh, 1-60.
- Fernández-Martínez E, Bobadilla RA, Morales-Ríos MS, Muriel P, Pérez-Alvarez VM. Trans-3-phenyl-2-propenoic acid (cinnamic acid) derivatives: structure-activity relationship as hepatoprotective agents. *Med Chem* 2007;3(5):475-479.
- Filip A, Clichici S, Muresan A, Daicovicu D, Tatimir C, Login C, Dreve S, Gherman C. Effects of PDT with 5-aminolevulinic acid and chitosan on Walker carcinosarcoma. *Exp Oncol* 2008;30(3):212-219.
- Gowri Shankar NL, Manavalan R, Venkappayya D, David Raj C. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Commiphora berryi* (Arn) Engl bark extract against CCl<sub>4</sub>-induced oxidative damage in rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46(9):3182-3185.
- Gutiérrez RMP, Solís RV. Hepatoprotective and Inhibition of Oxidative Stress in Liver of *Prostechea michuacana*. *Rec. Nat. Prod* 2009;3(1):46-51.
- Hwang YP, Choi JH, Jeong HG. Protective effect of the *Aralia continentalis* root extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 2009;47(1):75-81.
- Je JY, Kim S K. Reactive oxygen species scavenging activity of aminoderivatized chitosan with different degree of deacetylation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006;14:5989-5994.
- Jeon TI, Hwang SG, Park NG, Jung YR, Shin SI, Choi SD, Park DK. Antioxidative effect of chitosan on chronic carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. *Toxicology* 2003;187(1):67-73.
- Kang KS, Kim ID, Kwon RH, Lee JY, Kang JS, Ha BJ. The effects of fucoidan extracts on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury. *Arch Pharm Res* 2008;31(5):622-627.
- Kogan G, Skorik YA, Zitnanová I, Krizková L, Duracková Z, Gomes CA, Yatluk YG, Krajčovic J. Antioxidant and antimutagenic activity of N-(2-carboxyethyl)chitosan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;201(3):303-310.
- Komatsu H, Koo A, Ghadishah E, Zeng H, Kuhlenkamp JF, Inoue M, Guth PH, Kaplowitz N. Neutrophil accumulation in ischemic reperfused rat liver: evidence for a role for superoxide free radicals. *Am J Physiol* 1992;262(4):G669-G676.
- Liu F, Jiang MZ, Shu XL, Zhang XP. Role of oxidative stress in the pathogenesis of esophageal mucosal injury in children with reflux esophagitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009;11(6):425-428.
- Login C, Chindriș AM, Mureșan A, Tache S, Orășan M, Decea N. Balanța oxidanți-antioxidanți în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>. *Clujul Medical* 2006;3:426-429.
- Login C, Mureșan A, Cătoi C, Clichici S, Oargă M, Filip A et al. The Protective Effect of Chitosan against the Acute Oxidative Liver Injuries Induced by Carbon Tetrachloride. *Bulletin UASMN Vet Med* 2009;1:141-146.
- Maksimchik YZ, Lapshina EA, Sudnikovich EY, Zabrodskaya SV, Zavodnik IB. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine against acute carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats. *Cell Biochem Funct* 2008;26(1):11-8.
- Manna P, Sinha M, Sil PC. Aqueous extract of *Terminalia arjuna* prevents carbon tetrachloride induced hepatic and renal disorders. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:33.
- Mureșan A. Speciile reactive ale oxigenului în patologia clinică. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
- Nenișescu CD. Chimie organică I. Edit. Didactică și Pedagogică București, 1980.
- Nogueira CW, Borges LP, Souza AC. Oral administration of diphenyl diselenide potentiates hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats. *J Appl Toxicol* 2009;29(2):156-164.
- Park PJ, Je JY, Kim SK. Free radical scavenging activities of differently deacetylated chitosan using an ESR spectrometer. *Carbohydrate Polymers* 2004;55(1):17-22.
- Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Metin K, Dagli AF, Yalniz M, Ustundag B. Effect of unfiltered coffee on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Inflammation* 2008;31(6):408-413.
- Qi L, Xu Z, Chen M. In vitro and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles. *Eur J Cancer* 2007;43(1):184-193.
- Raja S, Ahamed KF, Kumar V, Mukherjee K, Bandyopadhyay A, Mukherjee PK. Antioxidant effect of *Cytisus scoparius* against carbon tetrachloride treated liver injury in rats. *J Ethnopharmacol* 2007;109(1):41-47.
- Santhosh S, Sini TK, Anandan R, Mathew PT. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Eur J Pharmacol* 2007;572(1):69-73.

- Shen X, Tang Y, Yang R, Yu L, Fang T, Duan JA. The protective effect of Zizyphus jujube fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *J Ethnopharmacol* 2009;122(3):555-560.
- Shon YH, Park IK, Moon IS, Chang HW, Park IK, Nam KS. Effect of chitosan oligosaccharide on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in mice. *Biol Pharm Bull* 2002;25(9):1161-1164.
- Soni B, Visavadiya NP, Madamwar D. Ameliorative action of cyanobacterial phycoerythrin on CCl<sub>4</sub>-induced toxicity in rats. *Toxicology* 2008 3;248(1):59-65.
- Sudharshan NR, Hoover DG, Knorr D. Anti bacterial action of chitosan. *Food Biotechnol* 1992;6:257-272.
- Sundari PN, Wilfred G, Ramakrishna B. Does oxidative protein damage play a role in the pathogenesis of carbon tetrachloride-induced liver injury in the rat? *Biochim Biophys Acta* 1997;1362(2-3):169-176.
- Szanto P. Stresul oxidativ și antioxidanții în bolile hepatice. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2004.
- Tache S. Antioxidanții endogeni (cap. 1). Capacitatea antioxidantivă a organismului (cap. 2). Stresul oxidativ și antioxidanții în efortul fizic (cap. 6). Îmbătrânirea: antioxidanții endogeni și terapia antioxidantă (cap. 7). În: Dejica D (ed). *Antioxidanții și terapia antioxidantă*. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001, 23-104.
- Tache S. Oxidanții și antioxidanții. În: A. Mureșan, în: A. Mureșan, S. Tache, R. Orăsan (sub red.), *Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice*, ed. Toderescu, Cluj-Napoca, 2006, 1-27.
- Tache S. Speciile reactive ale oxigenului și azotului: formare și consecințe (cap. 1). Stresul oxidativ (cap. 2). În: *Stresul oxidativ în bolile interne*. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000, p. 15-136.
- Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol* 2009;15(23):2817-2833.
- Tirkey N, Pilkhwal S, Kuhad A, Chopra K. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol* 2005;5:2.
- Tomida H, Fujii T, Furutani N, Michihara A, Yasufuku T, Akasaki K, Maruyama T, Otagiri M, Gebicki JM, Anraku M. Antioxidant properties of some different molecular weight chitosans. *Carbohydr Res* 2009;344(13):1690-1696.
- Wu ZM, Wen T, Tan YF, Liu Y, Ren F, Wu H. Effects of salvianolic acid a on oxidative stress and liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(2):115-120.
- Xing R, Liu S, Guo Z. Relevance of molecular weight of chitosan and its derivatives and their antioxidant activities in vitro. *Bioorg Med Chem* 2005;1(13):1573-1577.
- Xu Q, Ma P, Yu W, Tan C, Liu H, Xiong C, Qiao Y, Du Y. Chitooligosaccharides Protect Human Embryonic Hepatocytes Against Oxidative Stress Induced by Hydrogen Peroxide. *Mar Biotechnol (NY)*. 2009 Aug 19.
- Xue C, Yu G, Hirata T, Terao J, Lin H. Antioxidative activities of several marine polysaccharides evaluated in a phosphatidylcholine-liposomal suspension and organic solvents. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998;62(2):206-209.
- Yonezawa LA, Kitamura SS, Mirandola RM, Antonelli AC, Ortolani EL. Preventive treatment with vitamin E alleviates the poisoning effects of carbon tetrachloride in cattle. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005;52(6):292-297.

**I. DATE PERSONALE:**

*Data nașterii:* 11 ianuarie 1979  
*Locul nașterii:* Hunedoara, județul Hunedoara  
*Părinții:* Login Ion și Dorina

**II. STUDII:**

2004-2009 **Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**  
Catedra de Fiziologie - *doctorand*  
1997-2003 **Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**  
Facultatea de Medicină - *licențiat în profilul Medicină, specializarea Medicină generală*  
2003-2007 **Universitatea „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca**  
Facultatea de Psihologie și Științele Educației - *licențiat în psihologie*  
1993-1997 **Colegiul Național „Decebal” Deva, jud. Hunedoara**  
Secția Matematică-Fizică – *bilinvg: limba engleză*  
1989-1993 **Școala Generală Nr. 8 Deva, jud. Hunedoara**

**Cursuri postuniversitare:**

11-18 iunie 2005 Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Catedra de Educație Fizică și Catedra de Fiziologie  
*„Cultura fizică în practica medicinei de familie”*  
20-21 iunie 2005 Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Catedra de Fiziologie  
*„Implicațiile stresului oxidativ în patologia clinică”*  
21-23 noiembrie 2005 Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Catedra de Fiziologie  
*„Interrelații ale stresului oxidativ cu secreția de eritropoietină”*  
23-24 noiembrie 2005 Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Catedra de Biochimie Farmaceutică și Laborator clinic  
*„Mecanismele biochimice ale senescenței”*  
Nov. 2004 – Iulie 2005 Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Catedra de Informatică Medicală  
*„Metodologia cercetării științifice medicale”*  
7–11 Iulie 2008 Școala de Vară Sud-Est Europeană pentru Tineri Neurologi, Eforie Nord  
10 iunie 2008 Cursurile precongres în cadrul celui de *Al II-lea Congres Național de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului*, Bistrița  
5 iunie 2008 Cursurile precongres în cadrul celui de *Al X-lea Congres al Societății Române de Științe Fiziologice*, Cluj-Napoca

**III. ACTIVITATEA PROFESIONALĂ**

01.10.2007 – prezent **Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**  
Catedra de Fiziologie  
*asistent universitar*  
01.01.2005 – 01.10.2007 **Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**  
Catedra de Fiziologie  
*doctorand cu frecvență*  
01.10.2008 – prezent **Autoritatea de Sănătate Publică Cluj**  
*medic rezident medicina muncii*  
01.01.2004 – 31.12.2004 **Spitalul Clinic de Adulți – Clinicile Medicală și Chirurgie III**  
*medic stagiar*

*Activități didactice:* *lucrări practice de fiziologie cu studenții Facultăților de Medicină (anii I și II), Medicină Dentară (anul I) și Asistenți Medicali și ai Facultății de Medicină Dentară, secțiile română, franceză și engleză*

#### IV. ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ

##### 1. Participări la manifestări științifice:

###### A. Manifestări științifice internaționale:

- Simpozionul Internațional „Perspectivele agriculturii în mileniul III”, USAMV, 7-10 octombrie 2009, Cluj-Napoca*
- First Joint Congress of GCNN and SSNN (5th Congress of the Global College of Neuroprotection & Neuroregeneration, 4th Congress of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity), 3-6 martie 2008, București.*
- International Congress „Compete the World”, 30 septembrie – 1 octombrie 2005, Budapesta, Ungaria.*
- Simpozionul Internațional „Teorie și practică în profesionalizarea psihologului școlar/educațional – o provocare pentru mileniul III” – 25-28 septembrie 2006, București.*
- International Seminar „Romanian Scientific Research in the field of Cellular and Tissue Comparative Pathophysiology: between European dream and home reality” – 23-24 noiembrie 2006, Cluj-Napoca.*

###### B. Manifestări științifice naționale:

- A XXIII-a Conferință Națională a Societății Române de Fiziologie, 29-30 iunie 2008, Cluj-Napoca*
- Al X-lea Congres al Societății Române de Științe Fiziologice, 5-7 iunie 2008, Cluj-Napoca*
- Al II-lea Congres Național de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, 10-14 iunie 2008, Bistrița*
- Al XIII-lea Congres Național de Farmacie „O farmacie puternică într-o Românie europeană” – 28-30 septembrie 2006, Cluj-Napoca.*
- A XXI-a Conferință Națională a Societății Române de Științe Fiziologice „Actualități ale cercetării experimentale și clinice în fiziologie” – 11-13 mai 2006, Oradea – Băile Felix.*
- Conferința Națională de Psihologie – 18-21 mai 2006, Cluj-Napoca.*
- Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie – cu participare internațională – 8-11 iunie 2005, Cluj-Napoca*
- A XX-a Conferință Națională a Societății de Științe Fiziologice – 26-28 mai 2005, Sibiu.*
- Simpozionul „Un nou nivel de siguranță în tratamentul cu AINS” – 15 februarie 2007, Cluj-Napoca.*
- Simpozionul „Implicațiile stresului oxidativ în patologia digestivă neoplazică și non-neoplazică” – 4 decembrie 2007, Cluj-Napoca.*
- Simpozionul „Departamentul de explorare a stresului oxidativ – 5 ani de activitate” – 6 decembrie 2006, Cluj-Napoca.*
- Al 2-lea Simpozion de Medicină Psihosomatică, 24-25 februarie 2006, Cluj-Napoca*
- Simpozionul „In memoriam Grigore Benetato – prezent și viitor în fiziologie” – 07 decembrie 2005, Cluj-Napoca.*
- Simpozionul „Strategii de diagnostic și tratament în tulburările anxioase” – 31 mai 2005, Cluj-Napoca*
- Simpozionul „Understanding Cochlear Implants: Preoperative Assessment, Surgery, Rehabilitation” – 28 ianuarie 2005, Deva*

##### 2. Lucrări științifice:

###### A. Colaborare la volume colective:

- Biologie – teste pentru admitere.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2009. ISBN 978-973-693-300-4.
- Biologie – teste pentru admitere.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2008. ISBN 978-973-693-273-1.
- Teste pentru admitere: Biologie – Chimie Organică.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu, M. Bojiță, O. Crișan, M. Coman, M. Dronca. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007. ISBN 973-693-204-4.
- Teste pentru admitere: Chimie Organică – Biologie.** Sub redacția: M. Bojiță, O. Crișan, M. Coman, M. Dronca, A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007. ISBN 973-693-205-2.
- A. Mureșan, **C. Login.** Implicațiile stresului oxidativ în sindromul de ischemie-hipoxie-reperfuzie-reoxigenare. Ischemia cerebrală. În: A. Mureșan, R. Orăsan, S. Tache (sub red.). Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice, Edit. Todescu, Cluj-Napoca, 2006, pp. 76-90. ISBN 978-973-7695-18-5.
- Biologie – teste pentru admitere.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2005. ISBN 973-693-136-0

## B. Lucrări publicate în extenso:

Prim autor:

1. **Login C**, Mureșan A, Cătoi C, Clichici S, Oargă M, Filip A et al. The Protective Effect of Chitosan against the Acute Oxidative Liver Injuries Induced by Carbon Tetrachloride. *Bulletin UASMN Vet Med* 2009;1:141-146.
2. **Login C**, Chindriș AM, Mureșan A, Tache S, Orășan M, Decea N. Balanța oxidanți-antioxidanți în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>. *Clujul Medical* 2006;3:426-429.
3. **Login C**, Băban A, Mureșan A, Decea N, Moldovan R, Login D, Iordache S. Efectul administrării unui extract polifenolic obținut din sâmburi de struguri asupra balanței oxidanți-antioxidanți și orientării spațiale într-un model experimental de apnee de somn. *Clujul Medical* 2009;2:192-196.
4. **Login C**, Mureșan A, Orășan R, Suciuc Ș, David I. Blood Cooper and Ceruloplasmin Changes in Oxidative Stress Induced by Hypobaric Hypoxia. The proceedings of the VI<sup>th</sup> National Congress of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, Edit. med. univ. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 352-355.

Coautor:

1. Filip A, Clichici S, Muresan A, Daicoviciu D, Tatomir C, **Login C**, Dreve S, Gherman C. Effects of PDT with 5-aminolevulinic acid and chitosan on Walker carcinosarcoma. *Exp Oncol* 2008;30(3):212-219.
2. Mureșan A, Suciuc Ș, Ghibu S, Daicoviciu D, Postescu ID, **Login C**. Antioxidant Effects of Polyphenols in Experimental Hypobaric Hypoxia. *Bulletin UASMV Vet Med* 2009;1:160-164.
3. Joantă AE, Șarlea SV, **Login C**, Socaciu C, Decea N, Moldovan R, Damian A, Hippophae Rhamnoides Interferes with Insulin Release via L-type Ca<sup>2+</sup> Channel-Mediated Pathway in Rat Islet β Cells, *Bulletin UASMV Vet Med* 2009;1:207-213.
4. Mureșan A, Suciuc Ș, Mitrea DR, Alb C, **Login C**, Crișan D, Daicoviciu D. Oxidative Stress Implications In Experimental Gastric Ulcer Induced By Indomethacin Buletin USAMV 2008;65:444-449.
5. Mureșan A, Chiș I, **Login C**, Alb C, Suciuc Ș, Filip A, Decea N. In Vivo Studies On Protective Effect Of Exogenous Antioxidants During Normal Gestation. *Buletin USAMV* 2007;64:193-197.
6. Alb C, Alb S, Suciuc Ș, **Login C**, Pârveu A, Decea N. Oxygen And Nitrogen Reactive Species Implications In The Etiopathogenesis Of The Periodontal Disease. *Buletin USAMV* 2007;64:26-30.
7. Cătoi-Galea AF, Tache S, Galea RF, Kubasek K, **Login C**. Reducerea ponderală și evoluția bolilor asociate prin chirurgie bariatrică la pacienți cu obezitate morbidă foști sportivi de performanță versus nesportivi. *Palestrica Mileniului III*, 2007;29:193-198.
8. Doboși Ș, Tache S, **Login C**, Bidian C. The effects of amino-acids and carnitine supplementation on effort capacity. *Palestrica Mileniului III*, 2006;23:45-51.
9. Boboș C, Tache S, Moldovan R, **Login C**. Effects of vitamin A, E and C supplementations on oxidants/antioxidants balance in exercise. *Palestrica Mileniului III*, 2006;25:34-38.
10. Mureșan A, Suciuc Ș, Gagyi C, **Login C**. Rat Erythrocytes Superoxide Dismutase Activity in Acute Exposure to Hypobaric Hypoxia. *Fiziologia (Physiology)* 2005;15:5-7.
11. Filip A, Pop D, Clichici S, Joantă A, Mureșan A, Miu A, **Login C**. Influence of exposure to continue dark and continue light on certain oxidative stress parameters in the brain. *Fiziologia (Physiology)* 2005;4(48):24-28.
12. Bidian C, Boboș C, Tache S, Moldovan R, **Login C**. Influența ozonului asupra capacității de efort fizic. *Palestrica Mileniului III* 2008;31:38-42.
13. Tache S, **Login C**, Doboși Ș, Bidian C. Efectele preparatului Oxy Max (oxigen stabilizat) asupra balanței oxidanți/antioxidanți la sportivii jucători de tenis. The proceedings of the VI<sup>th</sup> National Congress of Pharmacology Therapeutics and Clinical Toxicology, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, Edit. Med. univ. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 342-345.
14. Tache S, Doboși Ș, **Login C**, Bidian C. Efectele preparatului Oxy Max (oxigen stabilizat) asupra capacității de efort la sportivii jucători de tenis. The proceedings of the VI<sup>th</sup> National Congress of Pharmacology Therapeutics and Clinical Toxicology, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, Edit. Med. univ. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 338-341.

## C. Lucrări prezentate la congrese naționale și internaționale:

- Login C**, Doboși Ș, Tache S, Bidian C. Aminoacids Supplementation and Aerobic Capacity in Exercise. *Congresul internațional „Compete the World”*. Secțiunea Medicină Sportivă. 30 septembrie – 1 octombrie 2005, Budapesta, Ungaria.
- Login C**, Mureșan A, Tache S, Chindriș AM, Decea N, Filip A. Possible selenium hepatotoxicity. *Al XIII-lea Congres Național de Farmacie „O farmacie puternică într-o Românie europeană”* – 28-30 septembrie 2006, Cluj-Napoca, Volum de rezumate, p. 170.

- Login C**, Chindriș AM, Tache S, Decea N, Mureșan A. *Implicațiile speciilor reactive ale oxigenului în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>*. A XXI-a Conferință Națională a Societății Române de Științe Fiziologice „Actualități ale cercetării experimentale și clinice în fiziologie” – 11-13 mai 2006, Oradea, Volum de rezumate, p. 69-70.
- Login C**, Tache S, Mitrea DR, Orășan M, Decea N. Efectul administrării de vitamina E și seleniu asupra nivelului NO în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 7-8 decembrie 2006. Volum de rezumate, p. 33-34.
- Login C**, Chindriș AM, Tache S, Daicovicu D, Decea D. Suplimentarea cu seleniu și vitamina E în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub> – și un posibil efect prooxidant? Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 5-9 decembrie 2005. Volum de rezumate, p. 26-27.
- Login D, **Login C**. L'approche cognitif-comportemental dans la psychologie préventive : une programme de prévention de l'anxiété sociale aux enfants. Latini Dies, 29-30 septembre 2007, Cluj-Napoca.
- Tache S, **Login C**, Doboși Ș, Bidian C. Stable Molecular Oxygen and Exercise. Congresul internațional „Compete the World”. Secțiunea Medicină Sportivă. 30 septembrie – 1 octombrie 2005, Budapesta, Ungaria.
- Tache S, **Login C**, Bocu T, Mazilu AM. Impactul stresului psihologic asupra capacității de efort fizic la sportivi. Sesiunea științifică anuală a Departamentului de Cercetări Socio-Umane a Academiei Române, Filiala Cluj-Napoca, 28-29 octombrie 2005. Rezumatele comunicărilor, p. 31-32.
- Login D, **Login C**. Locus of control and emotional problems study in overweight teenagers. Sesiunea științifică anuală a Departamentului de Cercetări Socio-Umane a Academiei Române, Filiala Cluj-Napoca, 28-29 octombrie 2005. Rezumatele comunicărilor, p. 25.
- Bidian C, **Login C**, Leuca V, Tache S. Seleniul și capacitatea de efort. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 5-9 decembrie 2005. Volum de rezumate, p. 24-25.
- Login D, **Login C**, Surugiu S. Sănătate și loc de control. Conferința Națională de Psihologie, Călimănești, 2004.
- Login D, **Login C**, Surugiu S. Obezitate și stres psihosocial. Conferința Națională de Psihologie, Călimănești, 2004.
- Login D, Coadă M, **Login C**, Ene M. Efecte ale excesului tv asupra dezvoltării copilului. Revista SNPCAR 2006;3:59.
- Mureșan A, Tache S, **Login C**, David I, Orășan M. Structuri funcționale fără corespondență anatomică: endoteliul vascular, eritronul. Simpozionul Național „In memoriam Victor Papilian”, 24-26 iunie 2006, Volum de rezumate, p. 8-9.
- David I, Orășan R, **Login C**, Bădilă C. Efficiency Testing for the Solar Shield Creams. Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie – cu participare internațională – 8-11 iunie 2005, Cluj-Napoca, Volum de Rezumate, p. 60, ISBN 973-693-121-8
- Login DV, Coadă M, Ene M, **Login C**. Sindromul TV – O realitate? Efecte ale unui program de reducere a vizionării TV. Conferința Națională de Psihologie, 18-21 mai 2006, Cluj-Napoca, Volum de rezumate, p. 131. ISBN 973-7973-35-6.
- Mureșan A, Orășan R, Tache S, **Login C**. The Involvement of the Oxygen Reactive Species in the Ischemia-Reperfusion-Reoxygenation Syndrome. Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie – cu participare internațională – 8-11 iunie 2005, Cluj-Napoca, Volum de Rezumate, p. 152, ISBN 973-693-121-8.
- Mitrea DR, Orășan DS, Morariu VV, Dorofteiu M, Mureșan A, **Login C**, Daicovicu D. Efectul N-acetil cisteinei asupra șobolanilor expuși câmpului magnetic zero. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 7-8 decembrie 2006. Volum de rezumate, p. 34-35.
- Mitrea DR, Orășan MS, Morariu VV, Mureșan A, Dorofteiu M, Daicovicu D, **Login C**. Efectele seleniului asupra șobolanilor expuși câmpului magnetic zero. A XXI-a Conferință Națională a Societății Române de Științe Fiziologice „Actualități ale cercetării experimentale și clinice în fiziologie” – 11-13 mai 2006, Oradea, Volum de rezumate, p. 66-67.
- Filip A, Clichici S, Mureșan A, Daicovicu D, Suciș S, Orășan R, **Login C**, Dreve S. Efectele terapiei fotodinamice cu acid 5-aminolevulinic și chitosan la șobolani cu tumora Walker. A XXII-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, București, 1-2 iunie 2007.
- Mitrea DR, Orășan MS, Morariu VV, Dorofteiu M, **Login C**, Daicovicu D. Efectul antioxidantilor asupra șobolanilor expuși câmpului magnetic zero. A XXII-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, București, 1-2 iunie 2007.
- Filip A, Mureșan A, Cosgarea R, Clichici S, Tatomir C, Daicovicu D, **Login C**, Dreve S. Cercetări experimentale de terapie fotodinamică cu 5-ALA și chitosan în tumora Walker. Conferința Națională de Dermatologie, Sinaia, 31 octombrie - 3 noiembrie 2007.
- Clichici S, Filip A, Muresan A, Suciș Ș, Daicovicu D, Tatomir D, **Login C**, Joantă A, Ion RM. The Dynamics Of Mmps And Reactive Oxygene Species In Experimental Walker Tumor. 12th

International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, Elba 23-26 Septembrie 2007.

Filip A, Clichici S, Muresan A, Daicoviciu D, Tatomir D, Suciuc Ș, Orăsan R, **Loghin C**, Joantă A, Dreve S. Effects Of Pdt With 5-Aminolevulinic Acid And Chitosan On Mmps Activity In Rats Bearing Walker Carcinoma. 12th International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, Elba 23-26 Septembrie 2007.

#### **E. Recenzii**

Conf. Dr. Pavel Chirilă, Pr. Drd. Mihai Valică – *Spitalul creștin. Introducere în medicina pastorală* (Ed. Christiana, București 2004) – în rev. „Renașterea” Cluj-Napoca, 2005, nr. 2, p. 9.

#### **D. Traduceri:**

Prof. Dr. H. T. Engelhardt jr. – **Fundamentele bioeticii creștine**. Editura Deisis, Sibiu 2005 (în colaborare – traducere din limba engleză), ISBN 973-7859-08-1.

### **3. Membru în colective de granturi de cercetare**

2006 – 2008 *Educația fizică și sportul școlar, universitar și sportul pentru toți, parte integrantă a asistenței primare a stării de sănătate*, grant CNCIS tip A – membru

2006 – 2008 *Biocompozite cu porfirine cu aplicabilitate în terapia fotodinamică a tumorilor maligne cutanate*, grant CEEEX – membru

2008 – prezent Grant PNCDI 2 – nr. 12-131 *Sistem expert de prognoza neinvaziva a afecțiunilor hepatice cronice cu ajutorul parametrilor biologici și de hemodinamica portala* – membru

2008 – prezent Grant PNCDI2 – nr. 42-112 *Evaluarea și modularea biodistributiei și citotoxicității nanotuburilor de carbon cu aplicații biomoleculare* – membru

2008 – prezent Grant PNCDI2 – nr. 42-104 *Fotochemoprotectia prin produși naturali în cancerle epiteliale fotoinduse* – membru

### **4. Asociații profesionale:**

2005 – prezent

Societatea Română de Științe Fiziologice (SRSF)

2005 – prezent

Federation of European Physiological Societies (FEPS)

2005 – prezent

International Union of Physiological Sciences (IUPS)

2008 – prezent

Asociația „Stresul Oxidativ în Medicină”

### **V. LIMBI STRĂINE:**

Engleză – atestat Cambridge CAE, nivel C1

Franceză – atestat DELF, nivel B2

### **VI. UTILIZARE PC:**

*Aplicații Office:* Word, Excel, PowerPoint, Access

*Aplicații analiză statistică:* SPSS, Statview, MedCalc

*Aplicații tehnoredactare:* Adobe InDesign, Adobe Acrobat

# OXIDATIVE STRESS IMPLICATIONS IN THE PATHOGENIC MECHANISMS OF EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

PhD candidate: **Cristian Cezar Login**

Scientific coordinator: **Prof. Dr. Adriana Mureşan**

---

Introduction	4
Abbreviations	6
<b>Ch. 1: Oxidative stress and antioxidants in toxic liver diseases</b>	8
<b>Ch. 2: Aims</b>	29
<b>Ch. 3: Material and method</b>	31
<b>Ch. 4: The effect of the acute exposure to carbon tetrachloride upon the oxidants/antioxidants equilibrium</b>	40
<b>Ch. 5: The antioxidant effect of vitamin E in the acute toxic hepatitis induced with CCl<sub>4</sub></b>	57
<b>Ch. 6: The antioxidant effect of chitosan in the acute toxic hepatitis induced with CCl<sub>4</sub></b>	73
<b>Ch. 7: The effect of the chronic exposure to carbon tetrachloride upon the oxidants/antioxidants equilibrium</b>	88
<b>Ch. 8: The antioxidant effect of vitamin E in the chronic toxic hepatitis induced with CCl<sub>4</sub></b>	109
<b>Ch. 9: The antioxidant effect of chitosan in the chronic toxic hepatitis induced with CCl<sub>4</sub></b>	127
<b>Ch. 10: General discussions</b>	145
<b>General conclusions</b>	151
References	152

**Keywords:** Oxidative stress, antioxidants, chitosan, vitamin E, toxic hepatitis, CCl<sub>4</sub>

## INTRODUCTION

The effect of the increasing environmental pollution on the human body is well-known. The liver plays an important role in the metabolism and during the clearance of the toxic substances which enter the organism. These substances can be environmental toxics but, also, specific toxic substances to some professions. Also, the liver can be injured by the excessive use of medical drugs.

In this context, the interest for researches concerning the effects and the implications of the oxidative stress in liver pathology, and concerning the identification and use of some potential antioxidant substances, capable to protect the liver tissue, increased. The oxidative stress plays an important role in liver pathology [Szanto, 2004]. Therefore, a decrease of the oxidative stress level will reduce the gravity of the liver lesions.

The “oxidative stress” term was introduced by Sies in 1985. It comprises all the oxidative lesions induced to individual cells and the entire human body. The oxidative stress represents an imbalance in the oxidants/antioxidants equilibrium [Tache, 2000]. Mostly, the oxidative stress is due to the reactive oxygen species (ROS) which have an unpaired electron, that gives them a high reactivity.

The antioxidant defense consists of endogenous antioxidants and, when these mechanisms are depleted, the use of some exogenous substances might be useful. The antioxidant substances play an important role in neutralizing and scavenging the reactive oxygen and nitrogen species and the peroxides of the organic molecules. It is important to note that there are some primary, prophylactic antioxidants, which have the capability to decrease the frequency of the reactions that lead to ROS formation or to block the already started reactions [Mureşan, 1997; Dejica, 2000, Tache 2006].

Chitosan is a polymer obtained through the deacetylation of the chitin which forms the exoskeleton of the crustaceans. It is biocompatible, hypoallergenic, but it is insoluble into water [Je, 2006]. It has

many positive effects; the literature suggests its haemostatic and antibacterial effects [Sudharshan, 1992]. Lately, were identified its antioxidant effects [Qi, 2007; Filip, 2008; Liu, 2009].

Its scavenging ability for the hydroxyl and superoxid ions is proportion with its concentration and deacetylation degree [Park, 2004]. Its antioxidant capacity is inversely proportional with its molecular weight. It seems that its antioxidant capacity is due to its capacity to interact with the active hydrogen atoms and to form more stable radicals [Xing, 2005; Tomida, 2009].

In liver pathology, the chitosan has a protective effect, reducing the oxidative stress level in embryonic hepatocytes [Xu, 2009], in CCl<sub>4</sub> intoxications [Jeon, 2003] or after exposure to isoniazid and rifampicine [Santhosh, 2007].

One of the most accessible experimental models of toxic hepatitis uses carbon tetrachloride as inducing agent. CCl<sub>4</sub> is a largely used organic solvent with a very high liver toxicity [Nenişescu, 1980; Avram, 1994].

Carbon tetrachloride is a liposoluble substance capable to pass trough the membrane of the hepatocytes. It is metabolized at microsomal level by some specific p450 cytochroms [Farrell, 1994]; this leads to mitochondrial malfunctions and apoptosis [Tarantino, 2009]. During its metabolism, CCl<sub>4</sub> leads to CCl<sub>3</sub>· and OOCCL<sub>3</sub>· radicals formation [Brattin, 1985; Soni, 2008], which attack the lipids located in the cell membranes, leading to lipid peroxidation [Sundari, 1997].

The hepatic lesions are produced not only by free radicals generated by CCl<sub>4</sub> but also during inflammation, the histopathology findings showing a large number of neutrophils, which produce large quantities of ROS [Komatsu, 2002].

Many published studies have identified increased MDA levels after acute [Poyrazoglu, 2008; Shen, 2009] or chronic exposure to CCl<sub>4</sub> [Login, 2006; Kang, 2008]. Also, the proteins are injured by the produced ROS [Dani, 2008; Maksimchik, 2008].

## AIMS

The purpose of the experimental study was to explore the implication of the oxidative stress in the mechanisms of the toxic liver pathology. The study had the following general aims:

1. To design an experimental model of acute/chronic toxic hepatitis on which to study the changes of the oxidants/antioxidants equilibrium.
2. To study the effect of the acute and chronic exposure to carbon tetrachloride on the oxidants/antioxidants equilibrium.
3. To asses the effects of the vitamin E supplementation in liver toxic pathology.
4. To asses the effects of chitosan supplementation in liver toxic pathology and to compare its with the effect of the classic antioxidant substances (vitamin E).

## MATERIAL AND METHOD

The study took place in the Research center of the Physiology Department of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca. 120 female Wistar rats (medium weight 220±20 gr.) have been used.

We used two experimental models of toxic hepatitis. The acute experiment used 40 rats randomly assigned to four equal groups. Two groups received antioxidant therapy (vitamin E or chitosan) for seven days prior to CCl<sub>4</sub> acute exposure. 24 hours after the exposure blood was taken and the animals have been sacrificed in order to take liver samples. The chronic experiment used 80 rats divided also into four groups. Two groups received antioxidant treatment in the same tame with the CCl<sub>4</sub> chronic exposure. Blood and liver samples have been taken after 15 and 30 days.

The oxidative stress markers and the parameters of the liver function have been assessed in the Oxidative Stress Exploration laboratory of the Physiology Department. The histopathology examination was performed at the University of Veterinary Medicine, Cluj-Napoca.

From the blood we assessed: total malondialdehyde, carbonylated proteins, hydrogen donors capacity, ceruloplasmin, thiol groups, reduced glutathione and the liver enzymes (AST, ALT, GGT). From

the liver tissue we assessed: total malondialdehyde, carbonylated proteins, hydrogen donors capacity, thiol groups, reduced glutathione; and from the red blood cells: SOD and CAT.

The obtained data was organized into a data base and statistically analyzed using SPSS and Med-calc software.

## RESULTS AND DISCUSSIONS

For the two experimental models of toxic hepatitis (acute and chronic), we used the same amount of CCl<sub>4</sub> given as one dose (3 mg/kg, undiluted) or divided in ten doses (diluted with sunflower oil 25%), by gavage. Also, we used two antioxidant substances: vitamin E (5 mg/kg, i.m.) and chitosan (3 mg/kg, i.p.).

As result of both the acute and chronic exposure, the blood level of the liver enzymes (ALT, AST) increased. But we identified significant changes only concerning the AST level, an enzyme specific to the liver cells ( $p=0.008$ ), while ALT can be found also in myocardium and kidneys [Arnaiz, 1995]. These results are in agreement with the literature [Poyrazoglu, 2008; Manna, 2006; Wu, 2007].

The serum level of the liver enzymes correlates with the membrane lipid peroxidation, lesions that allow the release of the enzymes into the blood stream [Agarwal, 2006; Gutiérrez, 2009]. During the chronic exposure, the increase of the liver MDA predates the increase in the serum, result supported by the published papers [Tirkey, 2005; Fernández-Martínez, 2007; Nogueira, 2009; Gutiérrez, 2009] concerning both acute and chronic toxic experimental hepatitis. Even if the biochemical changes are similar after acute and chronic exposure, the histopathology examination revealed much more severe lesions after acute exposure.

Lipid peroxidation leads to changes in the antioxidant defense systems activity both in liver tissue and in serum. The literature shows a decrease in the GSH level and also in the expression of the antioxidant enzymes (SOD, CAT, GPx) [Manna, 2006; Wu, 2007; Hwang, 2009], our results being similar: GSH and SH liver levels decrease after acute and chronic exposure. However, in serum, acute exposure leads to a GSH ( $p<0.0001$ ) and ceruloplasmin ( $p<0.0001$ ) depletion, as compared with the control group, but the hydrogen donors ( $p<0.0001$ ), SH ( $p=0.04$ ) and CAT ( $p=0.003$ ) levels are lower.

Therefore, we can conclude that although the oxidant/antioxidant balance does not demonstrate significant differences related with the duration of the exposure, the hepatocytes' injuries are far more severe after the acute exposure.

Also, we tried to asses using these two experimental models the antioxidant and hepatoprotective effects of the vitamin E and chitosan, by assessing the biochemical parameters of oxidative stress and liver function and the histological changes.

Generally speaking, in toxic liver pathology the antioxidant therapy has positive effects. Experimentally, the antioxidants can be given either prior to an exposure to a toxic substance or in the same time. Many studies have demonstrated the protective effect of some usual and natural antioxidant substances [Raja, 2007; Kang, 2008; Gowri, 2008]. But chitosan, a natural product obtain from the exoskeleton of the see crustaceous, was less studied in relation with toxic liver pathology. Therefore, among the numerous natural substances with antioxidant potential, we assessed the antioxidant and hepatoprotective effects of chitosan and we compared its antioxidant capacity with that of vitamin E in relation with acute and chronic toxic hepatitis induced with carbon tetrachloride.

The results analysis identified that vitamin E and chitosan administration prior to the exposure has different effects on the liver function, hepatocytes integrity and oxidants/antioxidants equilibrium in acute toxic hepatitis. The antioxidant treatment limits the hepatocytes lesions and induces a decrease of the liver enzymes (ALT, AST, GGT) [Login, 2009]. The most important effect concerned the AST. This enzymes is the only one that was significant lower in the chitosan treated rats as compared with those who received vitamin E, results similar to those find in the literature [Yonezawa, 2005].

The used antioxidant substances have the ability also to decrease the lipid peroxidation in the liver. In comparison with the animals exposed only to CCl<sub>4</sub>, MDA level decreases after both antioxidants, but without reaching the level of the control group. In serum, even if both substances decrease the MDA level, chitosan induced a highly significant decrease as compared with vitamin E ( $p<0.0001$ ).

Antioxidant supplementation prior to the exposure also spares the endogenous antioxidant systems. It protects the endogenous reserves of ceruloplasmin and GSH ( $p=0.002$ ). Both antioxidants stimulate the expression of the antioxidant enzymes in the erythrocytes [Shon, 2002].

The antioxidants given in the same time with the toxic, can have different effects on the oxidants/antioxidants equilibrium. Even if both of them are able to reduce the AST and ALT levels, none will induce plasma levels similar to those of the control group. However, during the chronic exposure, the chitosan has a superior effect after two weeks as compared to the control group ( $p=0,03$ ).

Both antioxidants have the capacity to decrease lipid peroxidation. Even if there are not highly significant differences concerning MDA hepatic level, in the serum MDA is lower after chitosan use than after vitamin E treatment. This decrease is related with a higher GSH level ( $p=0.003$ ). Though there are only a few studies in the literature, their results are quite similar [Jeon, 2003]. The results of the chronic experiment suggest that chitosan has a superior antioxidant and hepatoprotective effect as compared with vitamin E.

Therefore, the chitosan, given both before the acute exposure to  $\text{CCl}_4$  or in the same time with the chronic exposure to the toxic substance, has considerable antioxidant properties, far better than those of vitamin E, being capable to scavenge the free radicals both in plasma and in the liver tissue, results which are in agreement with those found in the published studies [Xue, 1998; Kogan, 2004].

## GENERAL CONCLUSIONS

1. Carbon tetrachloride administration induces the destruction of the hepatocytes (ALT and AST plasma levels increase). After the acute exposure the lesions are much more severe (liver necrosis found at the histopathology examination).
2. Carbon tetrachloride, through the free radicals produced during its liver metabolism, induces liver peroxidation both in the liver tissue and in plasma. During the acute exposure, the oxidative stress leads to the depletion of the endogenous liver antioxidants. During the chronic exposure, the antioxidants level in the liver decrease progressively.
3. The correlations between the serum transaminase levels, on one hand, and of the liver and plasma markers of the oxidative stress, on the other, suggest the implication of the oxidative stress in the onset of the liver cells destruction after  $\text{CCl}_4$  exposure.
4. Vitamin E has an antioxidant effect in toxic liver pathology. Both in chronic and acute exposure to  $\text{CCl}_4$ , vitamin reestablish the oxidants/antioxidants equilibrium, decreases the gravity of the liver lesions and reduces the serum level of the liver enzymes (ALT, AST).
5. Chitosan has antioxidant properties. It is capable to reduce lipid peroxidation and to protect the endogenous antioxidant systems, especially the glutathione system.
6. In the used amounts, both in chronic and in acute exposure, the antioxidant effect of the chitosan is superior to that of the vitamin E.

## SELECTED REFERENCES

- Agarwal M, Srivastava VK, Saxena KK, Kumar A. Hepatoprotective activity of Beta vulgaris against  $\text{CCl}_4$ -induced hepatic injury in rats. *Fitoterapia* 2006 Feb;77(2):91-93.
- Arnaiz SL, Llesuy S, Cutrín JC, Boveris A. Oxidative stress by acute acetaminophen administration in mouse liver. *Free Radic Biol Med* 1995;19(3):303-310.
- Avram M. *Chimie organică I*. Edit. Zecasin București, 1994.
- Brattin WJ, Glende EA Jr, Recknagel RO. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Free Radic Biol Med* 1985;1(1):27-38.
- Burk RF, Lane JM, Patel K. Relationship of oxygen and glutathione in protection against carbon tetrachloride-induced hepatic microsomal lipid peroxidation and covalent binding in the rat. Rationale for the use of hyperbaric oxygen to treat carbon tetrachloride ingestion. *J Clin Invest*. 1984;74(6):1996-2001.
- Dani C, Pasquali MA, Oliveira MR, Umezu FM, Salvador M, Henriques JA, Moreira JC. Protective effects of purple grape juice on carbon tetrachloride-induced oxidative stress in brains of adult Wistar rats. *J Med Food* 2008;11(1):55-61.

- Dejica D. Stresul oxidativ în bolile digestive. În: D. Dejica (sub red.) Stresul oxidativ în bolile interne. Casa Cărții de Știință, 2000 Cluj-Napoca. p. 337-402.
- Farrell GC. Drug-Induced Liver Disease. Churchill Livingstone, 1994, Edinburgh, 1-60.
- Fernández-Martínez E, Bobadilla RA, Morales-Ríos MS, Muriel P, Pérez-Alvarez VM. Trans-3-phenyl-2-propenoic acid (cinnamic acid) derivatives: structure-activity relationship as hepatoprotective agents. *Med Chem* 2007;3(5):475-479.
- Filip A, Clichici S, Muresan A, Daicovicu D, Tatomir C, Login C, Dreve S, Gherman C. Effects of PDT with 5-aminolevulinic acid and chitosan on Walker carcinosarcoma. *Exp Oncol* 2008;30(3):212-219.
- Gowri Shankar NL, Manavalan R, Venkappayya D, David Raj C. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Commiphora berryi* (Arn) Engl bark extract against CCl<sub>4</sub>-induced oxidative damage in rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46(9):3182-3185.
- Gutiérrez RMP, Solís RV. Hepatoprotective and Inhibition of Oxidative Stress in Liver of *Prostechea michuacana*. *Rec. Nat. Prod* 2009;3(1):46-51.
- Hwang YP, Choi JH, Jeong HG. Protective effect of the *Aralia continentalis* root extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 2009;47(1):75-81.
- Je JY, Kim S K. Reactive oxygen species scavenging activity of aminoderivatized chitosan with different degree of deacetylation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006;14:5989-5994.
- Jeon TI, Hwang SG, Park NG, Jung YR, Shin SI, Choi SD, Park DK. Antioxidative effect of chitosan on chronic carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. *Toxicology* 2003;187(1):67-73.
- Kang KS, Kim ID, Kwon RH, Lee JY, Kang JS, Ha BJ. The effects of fucoidan extracts on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury. *Arch Pharm Res* 2008;31(5):622-627.
- Kogan G, Skorik YA, Zitnanová I, Krizková L, Duracková Z, Gomes CA, Yatluk YG, Krajcovic J. Antioxidant and antimutagenic activity of N-(2-carboxyethyl)chitosan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;201(3):303-310.
- Komatsu H, Koo A, Ghadishah E, Zeng H, Kuhlenkamp JF, Inoue M, Guth PH, Kaplowitz N. Neutrophil accumulation in ischemic reperfused rat liver: evidence for a role for superoxide free radicals. *Am J Physiol* 1992;262(4):G669-G676.
- Liu F, Jiang MZ, Shu XL, Zhang XP. Role of oxidative stress in the pathogenesis of esophageal mucosal injury in children with reflux esophagitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009;11(6):425-428.
- Login C, Chindriș AM, Mureșan A, Tache S, Orășan M, Decea N. Balanța oxidanți-antioxidanți în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>. *Clujul Medical* 2006;3:426-429.
- Login C, Mureșan A, Cătoi C, Clichici S, Oargă M, Filip A et al. The Protective Effect of Chitosan against the Acute Oxidative Liver Injuries Induced by Carbon Tetrachloride. *Bulletin UASMN Vet Med* 2009;1:141-146.
- Maksimchik YZ, Lapshina EA, Sudnikovich EY, Zabrodskaya SV, Zavodnik IB. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine against acute carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats. *Cell Biochem Funct* 2008;26(1):11-8.
- Manna P, Sinha M, Sil PC. Aqueous extract of *Terminalia arjuna* prevents carbon tetrachloride induced hepatic and renal disorders. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:33.
- Mureșan A. Speciile reactive ale oxigenului în patologia clinică. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
- Nenișescu CD. Chimie organică I. Edit. Didactică și Pedagogică București, 1980.
- Nogueira CW, Borges LP, Souza AC. Oral administration of diphenyl diselenide potentiates hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats. *J Appl Toxicol* 2009;29(2):156-164.
- Park PJ, Je JY, Kim SK. Free radical scavenging activities of differently deacetylated chitosan using an ESR spectrometer. *Carbohydrate Polymers* 2004;55(1):17-22.
- Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Metin K, Dagli AF, Yalniz M, Ustundag B. Effect of unfiltered coffee on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Inflammation* 2008;31(6):408-413.
- Qi L, Xu Z, Chen M. In vitro and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles. *Eur J Cancer* 2007;43(1):184-193.
- Raja S, Ahamed KF, Kumar V, Mukherjee K, Bandyopadhyay A, Mukherjee PK. Antioxidant effect of *Cytisus scoparius* against carbon tetrachloride treated liver injury in rats. *J Ethnopharmacol* 2007;109(1):41-47.
- Santhosh S, Sini TK, Anandan R, Mathew PT. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Eur J Pharmacol* 2007;572(1):69-73.
- Shen X, Tang Y, Yang R, Yu L, Fang T, Duan JA. The protective effect of *Zizyphus jujube* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *J Ethnopharmacol* 2009;122(3):555-560.
- Shon YH, Park IK, Moon IS, Chang HW, Park IK, Nam KS. Effect of chitosan oligosaccharide on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in mice. *Biol Pharm Bull* 2002;25(9):1161-1164.
- Soni B, Visavadiya NP, Madamwar D. Ameliorative action of cyanobacterial phycoerythrin on CCl<sub>4</sub>-induced toxicity in rats. *Toxicology* 2008 3;248(1):59-65.
- Sudharshan NR, Hoover DG, Knorr D. Anti bacterial action of chitosan. *Food Biotechnol* 1992;6:257-272.
- Sundari PN, Wilfred G, Ramakrishna B. Does oxidative protein damage play a role in the pathogenesis of carbon tetrachloride-induced liver injury in the rat? *Biochim Biophys Acta* 1997;1362(2-3):169-176.

- Szanto P. Stresul oxidativ și antioxidanții în bolile hepatice. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2004.
- Tache S. Antioxidanții endogeni (cap. 1). Capacitatea antioxidantă a organismului (cap. 2). Stresul oxidativ și antioxidanții în efortul fizic (cap. 6). Îmbătrânirea: antioxidanții endogeni și terapia antioxidantă (cap. 7). În: Dejica D (ed). Antioxidanții și terapia antioxidantă. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001, 23-104.
- Tache S. Oxidanții și antioxidanții. În: A. Mureșan, în: A. Mureșan, S. Tache, R. Orășan (sub red.), Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice, ed. Toderescu, Cluj-Napoca, 2006, 1-27.
- Tache S. Speciile reactive ale oxigenului și azotului: formare și consecințe (cap. 1). Stresul oxidativ (cap. 2). În: Stresul oxidativ în bolile interne. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000, p. 15-136.
- Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol* 2009;15(23):2817-2833.
- Tirkey N, Palkhwal S, Kuhad A, Chopra K. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol* 2005;5:2.
- Tomida H, Fujii T, Furutani N, Michihara A, Yasufuku T, Akasaki K, Maruyama T, Otagiri M, Gebicki JM, Anraku M. Antioxidant properties of some different molecular weight chitosans. *Carbohydr Res* 2009;344(13):1690-1696.
- Wu ZM, Wen T, Tan YF, Liu Y, Ren F, Wu H. Effects of salvianolic acid a on oxidative stress and liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(2):115-120.
- Xing R, Liu S, Guo Z. Relevance of molecular weight of chitosan and its derivatives and their antioxidant activities in vitro. *Bioorg Med Chem* 2005;1(13):1573-1577.
- Xu Q, Ma P, Yu W, Tan C, Liu H, Xiong C, Qiao Y, Du Y. Chitooligosaccharides Protect Human Embryonic Hepatocytes Against Oxidative Stress Induced by Hydrogen Peroxide. *Mar Biotechnol (NY)*. 2009 Aug 19.
- Xue C, Yu G, Hirata T, Terao J, Lin H. Antioxidative activities of several marine polysaccharides evaluated in a phosphatidylcholine-liposomal suspension and organic solvents. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998;62(2):206-209.
- Yonezawa LA, Kitamura SS, Mirandola RM, Antonelli AC, Ortolani EL. Preventive treatment with vitamin E alleviates the poisoning effects of carbon tetrachloride in cattle. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005;52(6):292-297.

*Date and place of birth:* 11 ianuarie 1979, Hunedoara

*Parents:* Login Ion and Dorina

**STUDIES:**

- 2004-2009      **University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**  
Physiology Department – PhD student
- 1997-2003      **University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**  
Medicine Faculty - MD
- 2003-2007      **University „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca**  
Psychology Faculty – psychologist
- 1993-1997      **„Decebal” National College Deva**

**Other courses**

- 11-18 June 2005      University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
„Cultura fizică în practica medicinei de familie”  
Certificat Nr. 14770/22.06.2005
- 20-21 June 2005      University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
„Implicațiile stresului oxidativ în patologia clinică”  
Certificat Nr. 14726/21.06.2005
- 21-23 Nov. 2005      University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
„Interrelații ale stresului oxidativ cu secreția de eritropoietină”  
Certificat Nr. 1098/28.11.2005
- 23-24 Nov. 2005      University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
„Mecanismele biochimice ale senescenței”  
Certificat Nr. 2551/15.03.2005
- Nov. 2004 – July 2005      University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
„Metodologia cercetării științifice medicale”
- 7–11 July 2008      South-East European Summer School for Young Neurologists, Eforie Nord
- 10 June 2008      Precongres lectures of the 2<sup>nd</sup> National Congress of the Pediatric Psychiatry, Bistrița
- 5 June 2008      Precongres lectures of the 10<sup>th</sup> National Congress of the Romanian Society of Physiological Sciences, Cluj-Napoca

**PROFESSIONAL ACTIVITY**

- 01.01.2005 – present      University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Physiology Department  
*Assisting professor*
- 01.01.2005 – 01.10.2007      University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Physiology Department  
*PhD student*
- 01.10.2008 – present      Cluj County Health Department  
*MD, resident, professional diseases*
- 01.01.2004 – 31.12.2004      Cluj County Hospital, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic  
*MD, intern*

**SCIENTIFIC ACTIVITY**

**Scientific Meetings:**

**International Congresses:**

- Simpozionul Internațional „Perspectivele agriculturii în mileniul III”, USAMV, 7-10 octombrie 2009, Cluj-Napoca*
- First Joint Congress of GCNN and SSNN (5th Congress of the Global College of Neuroprotection & Neuroregeneration, 4th Congress of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity), 3-6 martie 2008, București.*
- International Congress „Compete the World”, 30 septembrie – 1 octombrie 2005, Budapesta, Ungaria.*
- Simpozionul Internațional „Teorie și practică în profesionalizarea psihologului școlar/educațional – o provocare pentru mileniul III” – 25-28 septembrie 2006, București.*

*International Seminar „Romanian Scientific Research in the field of Cellular and Tissue Comparative Pathophysiology: between European dream and home reality” – 23-24 noiembrie 2006, Cluj-Napoca.*

#### **National Congresses:**

*A XXIII-a Conferință Națională a Societății Române de Fiziologie, 29-30 iunie 2008, Cluj-Napoca*  
*Al X-lea Congres al Societății Române de Științe Fiziologice, 5-7 iunie 2008, Cluj-Napoca*  
*Al II-lea Congres Național de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, 10-14 iunie 2008, Bistrița*  
*Al XIII-lea Congres Național de Farmacie „O farmacie puternică într-o Românie europeană” – 28-30 septembrie 2006, Cluj-Napoca.*  
*A XXI-a Conferință Națională a Societății Române de Științe Fiziologice „Actualități ale cercetării experimentale și clinice în fiziologie” – 11-13 mai 2006, Oradea – Băile Felix.*  
*Conferința Națională de Psihologie – 18-21 mai 2006, Cluj-Napoca.*  
*Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie – cu participare internațională – 8-11 iunie 2005, Cluj-Napoca*  
*A XX-a Conferință Națională a Societății de Științe Fiziologice – 26-28 mai 2005, Sibiu.*  
*Simpozionul „Un nou nivel de siguranță în tratamentul cu AINS” – 15 februarie 2007, Cluj-Napoca.*  
*Simpozionul „Implicațiile stresului oxidativ în patologia digestivă neoplazică și non-neoplazică” – 4 decembrie 2007, Cluj-Napoca.*  
*Simpozionul „Departamentul de explorare a stresului oxidativ – 5 ani de activitate” – 6 decembrie 2006, Cluj-Napoca.*  
*Al 2-lea Simpozion de Medicină Psihosomatică, 24-25 februarie 2006, Cluj-Napoca*  
*Simpozionul „In memoriam Grigore Benetato – prezent și viitor în fiziologie” – 07 decembrie 2005, Cluj-Napoca.*  
*Simpozionul „Strategii de diagnostic și tratament în tulburările anxioase” – 31 mai 2005, Cluj-Napoca*  
*Simpozionul „Understanding Cochlear Implants: Preoperative Assessment, Surgery, Rehabilitation” – 28 ianuarie 2005, Deva*

#### **Publications:**

##### **Books (co-author):**

**Biologie – teste pentru admitere.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2009. ISBN 978-973-693-300-4.  
**Biologie – teste pentru admitere.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2008. ISBN 978-973-693-273-1.  
**Teste pentru admitere: Biologie – Chimie Organică.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu, M. Bojiță, O. Crișan, M. Coman, M. Dronca. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007. ISBN 973-693-204-4.  
**Teste pentru admitere: Chimie Organică – Biologie.** Sub redacția: M. Bojiță, O. Crișan, M. Coman, M. Dronca, A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007. ISBN 973-693-205-2.  
A. Mureșan, **C. Login.** Implicațiile stresului oxidativ în sindromul de ischemie-hipoxie-reperfuție-reoxigenare. Ischemia cerebrală. În: A. Mureșan, R. Orăsan, S. Tache (sub red.). Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice, Edit. Todescu, Cluj-Napoca, 2006, pp. 76-90. ISBN 978-973-7695-18-5.  
**Biologie – teste pentru admitere.** Sub redacția: A. Mureșan, R. Orăsan, A.N. Schmidt, B. Szabo, A. Seceleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2005. ISBN 973-693-136-0

##### **Papers – in extenso:**

**Login C,** Mureșan A, Cătoi C, Clichici S, Oargă M, Filip A et al. The Protective Effect of Chitosan against the Acute Oxidative Liver Injuries Induced by Carbon Tetrachloride. *Bulletin UASMN Vet Med* 2009;1:141-146.  
**Login C,** Chindriș AM, Mureșan A, Tache S, Orăsan M, Decea N. Balanța oxidanți-antioxidanți în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>. *Clujul Medical* 2006;3:426-429.  
**Login C,** Băban A, Mureșan A, Decea N, Moldovan R, Login D, Iordache S. Efectul administrării unui extract polifenolic obținut din sâmburi de struguri asupra balanței oxidanți-antioxidanți și orientării spațiale într-un model experimental de apnee de somn. *Clujul Medical* 2009;2:192-196.  
**Login C,** Mureșan A, Orăsan R, Suciș Ș, David I. Blood Cooper and Ceruloplasmin Changes in Oxidative Stress Induced by Hypobaric Hypoxia. The proceedings of the VI<sup>th</sup> National Congress of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, Edit. med. univ. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 352-355.  
Filip A, Clichici S, Muresan A, Daicoviciu D, Tatomir C, **Login C,** Dreve S, Gherman C. Effects of PDT with 5-aminolevulinic acid and chitosan on Walker carcinosarcoma. *Exp Oncol* 2008;30(3):212-219.  
Mureșan A, Suciș Ș, Ghibu S, Daicoviciu D, Postescu ID, **Login C.** Antioxidant Effects of Polyphenols in Experimental Hypobaric Hypoxia. *Bulletin UASMV Vet Med* 2009;1:160-164.

- Joantă AE, Șarlea SV, **Login C**, Socaciu C, Decea N, Moldovan R, Damian A, Hippophae Rhamnoides Interferes with Insulin Release via L-type  $Ca^{2+}$  Channel-Mediated Pathway in Rat Islet  $\beta$  Cells, *Bulletin UASMV Vet Med* 2009;1:207-213.
- Mureșan A, Suciș Ș, Mitrea DR, Alb C, **Login C**, Crișan D, Daicoviciu D. Oxidative Stress Implications In Experimental Gastric Ulcer Induced By Indomethacin *Buletin USAMV* 2008;65:444-449.
- Mureșan A, Chiș I, **Login C**, Alb C, Suciș Ș, Filip A, Decea N. In Vivo Studies On Protective Effect Of Exogenous Antioxidants During Normal Gestation. *Buletin USAMV* 2007;64:193-197.
- Alb C, Alb S, Suciș Ș, **Login C**, Pârva A, Decea N. Oxygen And Nitrogen Reactive Species Implications In The Etiopathogenesis Of The Periodontal Disease. *Buletin USAMV* 2007;64:26-30.
- Cătoi-Galea AF, Tache S, Galea RF, Kubasek K, **Login C**. Reducerea ponderală și evoluția bolilor asociate prin chirurgie bariatrică la pacienți cu obezitate morbidă foști sportivi de performanță versus nesportivi. *Palestrica Mileniului III*, 2007;29:193-198.
- Doboși Ș, Tache S, **Login C**, Bidian C. The effects of amino-acids and carnitine supplementation on effort capacity. *Palestrica Mileniului III*, 2006;23:45-51.
- Boboș C, Tache S, Moldovan R, **Login C**. Effects of vitamin A, E and C supplementations on oxidants/antioxidants balance in exercise. *Palestrica Mileniului III*, 2006;25:34-38.
- Mureșan A, Suciș Ș, Gagyi C, **Login C**. Rat Erythrocytes Superoxide Dismutase Activity in Acute Exposure to Hypobaric Hypoxia. *Fiziologia (Physiology)* 2005;15:5-7.
- Filip A, Pop D, Clichici S, Joantă A, Mureșan A, Miu A, **Login C**. Influence of exposure to continue dark and continue light on certain oxidative stress parameters in the brain. *Fiziologia (Physiology)* 2005;4(48):24-28.
- Bidian C, Boboș C, Tache S, Moldovan R, **Login C**. Influența ozonului asupra capacității de efort fizic. *Palestrica Mileniului III* 2008;31:38-42.
- Tache S, **Login C**, Doboși Ș, Bidian C. Efectele preparatului Oxy Max (oxigen stabilizat) asupra balanței oxidanți/antioxidanți la sportivii jucători de tenis. The proceedings of the VI<sup>th</sup> National Congress of Pharmacology Therapeutics and Clinical Toxicology, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, Edit. Med. univ „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 342-345.
- Tache S, Doboși Ș, **Login C**, Bidian C. Efectele preparatului Oxy Max (oxigen stabilizat) asupra capacității de efort la sportivii jucători de tenis. The proceedings of the VI<sup>th</sup> National Congress of Pharmacology Therapeutics and Clinical Toxicology, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, Edit. Med. univ „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 338-341.
- C. Papers presented at congresses and symposia (abstracts):**
- Login C**, Doboși Ș, Tache S, Bidian C. Aminoacids Supplementation and Aerobic Capacity in Exercise. Congresul internațional „Compete the World”. Secțiunea Medicină Sportivă. 30 septembrie – 1 octombrie 2005, Budapesta, Ungaria.
- Login C**, Mureșan A, Tache S, Chindriș AM, Decea N, Filip A. Possible selenium hepatotoxicity. *Al XIII-lea Congres Național de Farmacie „O farmacie puternică într-o Românie europeană”* – 28-30 septembrie 2006, Cluj-Napoca, Volum de rezumate, p. 170.
- Login C**, Chindriș AM, Tache S, Decea N, Mureșan A. *Implicațiile speciilor reactive ale oxigenului în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>. A XXI-a Conferință Națională a Societății Române de Științe Fiziologice „Actualități ale cercetării experimentale și clinice în fiziologie”* – 11-13 mai 2006, Oradea, Volum de rezumate, p. 69-70.
- Login C**, Tache S, Mitrea DR, Orășan M, Decea N. Efectul administrării de vitamina E și seleniu asupra nivelului NO în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub>. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 7-8 decembrie 2006. Volum de rezumate, p. 33-34.
- Login C**, Chindriș AM, Tache S, Daicoviciu D, Decea D. Suplimentarea cu seleniu și vitamina E în hepatopatia toxică indusă de CCl<sub>4</sub> – și un posibil efect prooxidant? Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 5-9 decembrie 2005. Volum de rezumate, p. 26-27.
- Login D, **Login C**. L'approche cognitif-comportemental dans la psychologie préventive : une programme de prévention de l'anxiété sociale aux enfants. Latini Dies, 29-30 septembre 2007, Cluj-Napoca.
- Tache S, **Login C**, Doboși Ș, Bidian C. Stable Molecular Oxygen and Exercise. Congresul internațional „Compete the World”. Secțiunea Medicină Sportivă. 30 septembrie – 1 octombrie 2005, Budapesta, Ungaria.
- Tache S, **Login C**, Bocu T, Mazilu AM. Impactul stresului psihologic asupra capacității de efort fizic la sportivi. Sesiunea științifică anuală a Departamentului de Cercetări Socio-Umane a Academiei Române, Filiala Cluj-Napoca, 28-29 octombrie 2005. Rezumatele comunicărilor, p. 31-32.
- Login D, **Login C**. Locus of control and emotional problems study in overweight teenagers. Sesiunea științifică anuală a Departamentului de Cercetări Socio-Umane a Academiei Române, Filiala Cluj-Napoca, 28-29 octombrie 2005. Rezumatele comunicărilor, p. 25.

- Bidian C, **Login C**, Leuca V, Tache S. Seleniul și capacitatea de efort. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 5-9 decembrie 2005. Volum de rezumate, p. 24-25.
- Login D, **Login C**, Surugiu S. Sănătate și loc de control. Conferința Națională de Psihologie, Călimănești, 2004.
- Login D, **Login C**, Surugiu S. Obezitate și stres psihosocial. Conferința Națională de Psihologie, Călimănești, 2004.
- Login D, Coadă M, **Login C**, Ene M. Efecte ale excesului tv asupra dezvoltării copilului. Revista SNPCAR 2006;3:59.
- Mureșan A, Tache S, **Login C**, David I, Orăsan M. Structuri funcționale fără corespondență anatomică: endoteliul vascular, eritronul. Simpozionul Național „In memoriam Victor Papilian”, 24-26 iunie 2006, Volum de rezumate, p. 8-9.
- David I, Orăsan R, **Login C**, Bădilă C. Efficiency Testing for the Solar Shield Creams. *Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie* – cu participare internațională – 8-11 iunie 2005, Cluj-Napoca, Volum de Rezumate, p. 60, ISBN 973-693-121-8
- Login DV, Coadă M, Ene M, **Login C**. Sindromul TV – O realitate? Efecte ale unui program de reducere a vizionării TV. *Conferința Națională de Psihologie*, 18-21 mai 2006, Cluj-Napoca, Volum de rezumate, p. 131. ISBN 973-7973-35-6.
- Mureșan A, Orăsan R, Tache S, **Login C**. The Involvement of the Oxygen Reactive Species in the Ischemia-Reperfusion-Reoxygenation Syndrome. *Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie* – cu participare internațională – 8-11 iunie 2005, Cluj-Napoca, Volum de Rezumate, p. 152, ISBN 973-693-121-8.
- Mitrea DR, Orăsan DS, Morariu VV, Dorofteiu M, Mureșan A, **Login C**, Daicoviciu D. Efectul N-acetil cisteinei asupra șobolanilor expuși câmpului magnetic zero. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 7-8 decembrie 2006. Volum de rezumate, p. 34-35.
- Mitrea DR, Orăsan MS, Morariu VV, Mureșan A, Dorofteiu M, Daicoviciu D, **Login C**. *Efectele seleniului asupra șobolanilor expuși câmpului magnetic zero. A XXI-a Conferință Națională a Societății Române de Științe Fiziologice „Actualități ale cercetării experimentale și clinice în fiziologie”* – 11-13 mai 2006, Oradea, Volum de rezumate, p. 66-67.
- Filip A, Clichici S, Mureșan A, Daicoviciu D, Suciuc S, Orăsan R, **Login C**, Dreve S. Efectele terapiei fotodinamice cu acid 5-aminolevulinic și chitosan la șobolani cu tumora Walker. A XXII-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, București, 1-2 iunie 2007.
- Mitrea DR, Orăsan MS, Morariu VV, Dorofteiu M, **Login C**, Daicoviciu D. Efectul antioxidantilor asupra șobolanilor expuși câmpului magnetic zero. A XXII-a Conferința Națională a Societății Române de Științe Fiziologice, București, 1-2 iunie 2007.
- Filip A, Mureșan A, Cosgarea R, Clichici S, Tatomir C, Daicoviciu D, **Login C**, Dreve S. Cercetări experimentale de terapie fotodinamică cu 5-ALA și chitosan în tumora Walker. Conferința Națională de Dermatologie, Sinaia, 31 octombrie - 3 noiembrie 2007.
- Clichici S, Filip A, Mureșan A, Suciuc S, Daicoviciu D, Tatomir D, **Login C**, Joantă A, Ion RM. The Dynamics Of Mmps And Reactive Oxygene Species In Experimental Walker Tumor. 12th International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, Elba 23-26 Septembrie 2007.
- Filip A, Clichici S, Mureșan A, Daicoviciu D, Tatomir D, Suciuc S, Orăsan R, **Login C**, Joantă A, Dreve S. Effects Of Pdt With 5-Aminolevulinic Acid And Chitosan On Mmps Activity In Rats Bearing Walker Carcinoma. 12th International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, Elba 23-26 Septembrie 2007.

#### **Translations:**

- Prof. Dr. H. T. Engelhardt jr. – **Fundamentele bioteicii creștine**. Editura Deisis, Sibiu 2005, ISBN 973-7859-08-1.

#### **RESEARCH GRANTS:**

- 2006 – 2008 *Educația fizică și sportul școlar, universitar și sportul pentru toți, parte integrantă a asistenței primare a stării de sănătate*, grant CNCIS tip A – membru
- 2006 – 2008 *Biocompozite cu porfirine cu aplicabilitate în terapia fotodinamică a tumorilor maligne cutanate*, grant CEEEX – membru
- 2008 – Grant PNCDI 2 – nr. 12-131 *Sistem expert de prognoza neinvazivă a afecțiunilor hepatice cronice cu ajutorul parametrilor biologici și de hemodinamica portala* – membru
- 2008 – Grant PNCDI2 – nr. 42-112 *Evaluarea și modularea biodistributiei și citotoxicității nanotuburilor de carbon cu aplicații biomoleculare* – membru
- 2008 – Grant PNCDI2 – nr. 42-104 *Fotochemoprotectia prin produși naturali în cancerle epiteliale fotoinduse* – membru

**Professional associations:**

- 2005 – Societatea Română de Științe Fiziologice (SRSF)
- 2005 – Federation of European Physiological Societies (FEPS)
- 2005 – International Union of Physiological Sciences (IUPS)
- 2008 – Asociația „Stresul Oxidativ în Medicină”

**V. FOREIGN LANGUAGES:**

- English – Cambridge CAE diploma, level C1
- French – DELF diploma, level B2