

REZULTATELE STUDIILOR EXPERIMENTALE ALE PREPARATULUI MEDICAMENTOS COMBINAT NEAMON-HEPA

Boris Parii, Mihai Todiraș, Sergiu Parii, Vladimir Valica, Liliana Rusnac, Pavel Golovin
Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The results of experimental study of combination drug Neamon-hepa

The aim of the study was the evaluation of efficacy and pharmacological hepatoprotective and antioxidant properties of medicinal product Neamon-hepa administered to laboratory mice with chronic liver injury induced by carbon tetrachloride. The study results showed that Neamon-Hepa treatment neither reduces body weight nor increases liver weight in the mice chronically intoxicated with CCl₄; it alleviates the hepatic injury to a considerable extent which was reflected by the ability of the compound to decrease the activity of aminotransferases, alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase. The antioxidant activity of the drug is evident due to the increase of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activity.

Rezumat

Scopul acestui studiu a fost aprecierea eficacității și a proprietăților farmacologice hepatoprotectoare și antioxidante ale preparatului medicamentos Neamon-hepa la animale de laborator. În rezultatul cercetărilor s-a stabilit ca Neamon-hepa nu a indus acțiune toxică acută în dozele maxime posibile injectate intraperitoneal, iar administrarea cronică a preparatului nu a modificat substanțial parametrii investigați. Neamon-hepa folosit în tratamentul hepatitei toxice induse cu tetraclorură de carbon a demonstrat acțiune hepatoprotectoare marcată. S-a micșorat activitatea transaminazelor, fosfatazei alcaline și lactatdehidrogenazei și nivelul bilirubinei. Totodată preparatul a demonstrat acțiune antioxidantă pronunțată, manifestată prin creșterea activității superoxid-dismutazei, catalazei, glutatationperoxidazei și diminuarea peroxidării lipidice.

Introducere

La etapa actuală în tratamentul și reabilitarea complexă a pacienților ce suferă de afecțiunile ficatului în special ciroza hepatică, sunt utilizate preparate cu rol de stimulare a forțelor de protecție a organismului și care în același timp manifestă și efecte antioxidante, antimicrobiene, antistresorii etc. Printre acestea, sunt de menționat, preparatele policomponente cu conținut de aminoacizi și extracte vegetale, suplimente nutritive cu conținut de microelemente (1,2).

În terapia și reabilitarea complexă a cirozei hepatice și a hepatitelor cronice sunt valorificați compușii chimici ai bioelementelor sau suplimentele lor ce conțin și vitamine, aminoacizi și oligopeptide (4,5). Numărul de surse vegetale cu proprietăți polivalente, concomitent și stimulente, este însă redus. Interacțiunile concurente dintre microelemente, nivelul scăzut de asimilare a lor în cazul suplimentelor cu conținut de acestea, sunt printre cauzele eficienței reduse a utilizării lor cu succes în ameliorarea diverselor situații clinice. Întru soluționarea problemei în cauză, drept oportună poate fi considerată utilizarea remediilor polifuncționale obținute din preparate cu eficiență clinică și inofensivitate bine demonstrate cu efecte polivalente (1,3).

Preparatele medicamentoase combinate presupun asocierea într-un singur preparat comercial a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită, în doză fixă. Ele, conținând în sine substanțe active cu diferită acțiune, au o șansă statistică de succes mai mare, deoarece,

acționând asupra mai multor mecanisme ce intervin în declanșarea stării patologice, cresc probabilitatea de a obține un răspuns terapeutic sporit (3).

Medicamentele combinate posedă o serie de avantaje, astfel, eficiența crescută a efectului terapeutic prin acțiune aditivă sau sinergică, oferă o rată mai bună de răspuns la un număr mai mare din pacienți. Reducerea efectelor secundare rezultată din utilizarea unor doze mai mici de substanțe active cu reacții adverse diferite, crește tolerabilitatea medicației și complianța pacienților la tratament (1,3).

Preparatul medicamentos Neamon-hepa elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu” conține următoarele principii active: aspartatul de arginină, BioR și spironolactona, pentru prima dată propuse sub forma unei combinații fixe de medicamente.

Tratarea animalelor cu tetraclorură de carbon (CCl_4) este unul din cele mai frecvent folosite modele de producere a hepatitei toxice. Traversând membrana hepatocitară și fiind supusă metabolizării enzimaticе, CCl_4 generează radicali liberi, care atacă structurile lipidice ale membranelor celulare, inducând peroxidare lipidică, iar produșii microsomiali generați pe căile polienzimaticе ale citocromului p450 induc disfuncții mitocondriale și apoptoză. Totodată, radicalii liberi se leagă covalent cu macromoleculele formatoare ale acizilor nucleici, afectează metilarea ARN-lui ribosomal cu repercusiuni în sinteza proteică (2).

Scopul studiului aprecierea eficacității terapeutice și a proprietăților farmacologice hepatoprotectoare și antioxidante ale preparatului medicamentos Neamon-hepa la animalele cu hepatită toxică indusă de tetraclorura de carbon.

Materiale și metode

Studiile experimentale au fost efectuate pe animale de laborator (șoricei și șobolani) întreținute în condiții apropiate de cele fiziologic optime. Luând în considerație importanța ritmurilor biologice circadiene, sezoniere etc., la modificarea conținutului, structurii și repartiției componentelor intracelulare ale diferitor țesuturi, experimentele au fost efectuate în condiții standarde, iar materialul de cercetat a fost recoltat la aceeași oră a zilei.

Toxicitatea acută a preparatului Neamon-hepa a fost determinată conform „Recomandărilor metodice pentru studiul toxicității generale a substanțelor farmacologice”, aprobate de Comitetul Farmacologic de Stat al MS din Rusia în 2005. Studiul s-a efectuat pe 105 șoricei de ambele sexe, repartizați în loturi egale a câte 5-6 masculi și 5-6 femele, conform masei corporale. Neamon-hepa s-a administrat: per os (la șobolani) și intraperitoneal (la șobolani și șoricei), în formă de suspensie în volume constante de soluție fiziologică de 0,9% (câte 1-3 ml pentru șobolani și șoricei la injectarea intraperitoneală și câte 3-5 ml pentru fiecare șobolan la administrarea per os). Pentru testarea toxicității acute, inițial, Neamon-hepa s-a administrat pe cale intraperitoneală în doză de 50% din doza utilizată enteral, cu supravegherea ulterioară a animalelor. Au fost supuse observărilor modificările apărute. S-a înregistrat timpul apariției fenomenelor de intoxicație și al decesului animalelor. Vizual s-a determinat tabloul clinic al intoxicației. Animalele decedate din fiecare lot au fost disecate în mod separat pentru efectuarea studiului organelor interne și confirmarea modificărilor obținute în experiență.

Pentru determinarea toxicității cronice au fost folosiți 30 șobolani masculi, în vârstă de 3-4 luni, cu masa corporală de 280-340 grame la inițierea studiului. Șobolanii s-au repartizat în trei grupe, în celule aparte. Lotul intact a fost constituit din 7 animale, grupele experimentale – din câte 8. Neamon-hepa s-a adăugat în hrană (terci). Dozele au fost selectate conform recomandărilor metodice și datelor obținute la determinarea toxicității acute. Șobolanii erau supravegheați până la ingerarea completă a alimentelor. Experiențele au durat 180 zile.

Investigarea acțiunii hepatoprotectoare și antioxidante ale preparatului Neamon-hepa a fost efectuată pe șoricei cu hepatita toxică indusă de CCl_4 .

Modelarea hepatitei cronice a fost efectuată prin administrarea cronică a CCl_4 a câte

1 ml/kg diluat în volum egal cu ulei de susan (Sigma) injectate subcutanat de 2 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni. Neamon-hepa a fost administrat pe parcursul a 25 zile cu apă potabilă. Reiesind din volumul de apă zilnic consumat au fost calculate dozele în următoarea proporție: 10, 50 și 100 mg/kg. În ziua a 5-a de la ultima tratare cu CCl₄ animalele au fost sacrificate. Masa corporală a fost monitorizată săptămânal. După decapitare s-au prelevat rapid sângele și ficatul în întregime, care a fost cântărit, divizat în mai multe fragmente și stocate conform cerințelor protocolare ale parametrilor urmăriți.

Au fost evaluate 9 loturi (câte 9-12 în fiecare): I - martor; II - șoriceii cărora li s-a administrat Neamon-hepa 10 mg/kg; III – șoriceii cărora li s-a administrat Neamon-hepa 50 mg/kg; IV - șoriceii, cărora li s-a administrat Neamon-hepa 100 mg/kg; V - șoriceii, supuși intoxicației du tetraclorură de carbon (CCl₄); VI – șoriceii, cărora li s-a administrat Neamon-hepa 10 mg/kg în cadrul intoxicației cu CCl₄; VII- șoriceii supuși acțiunii preparatului nominalizat în doză de 50 mg/kg în condiții de intoxicație; VIII - șoriceii supuși acțiunii preparatului Neamon-hepa 100 mg/kg în intoxicație; IX – animalele intoxicate cu tetraclorură de carbon, doar ulei de susan.

Studiul biochimic complex a inclus aprecierea:

1. Conținutului proteinei totale.
2. Nivelului alanin-aminotransferazei (ALT), aspartat-aminotransferazei (AST), fosfotazei alcaline (FA) și lactat dehidrogenazei (LDG).
3. Activității enzimelor - cheie ale sistemului antioxidant: superoxidismutazei (SOD), catalazei, glutationperoxidazei (GPX).

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul MS Excel și Student T-test cu stabilirea semnificației diferențelor dintre loturile comparate, $P < 0,05$ fiind considerat semnificativ.

Rezultate și discuții

Evaluarea toxicității acute a preparatului. La administrarea substanței enteral nu s-au constatat modificări în comportamentul șobolanilor și nici decesul lor pe parcursul a 7 zile de observație. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic după metoda Kurber și metoda celor mai mici pătrate și probit – analizei după V. B. Prozorovskii.

Evaluarea toxicității cronice. Toxicitatea cronică a fost determinată pe șobolani (masculi) cu masa corporală între 130 și 140 grame, repartizați în trei loturi: lotul martor din 7 animale și două loturi de studiu a câte 8 animale. Experiențele au durat 30 zile. Pe parcurs nu s-au constatat modificări în comportamentul animalelor din toate loturile.

În decurs de 30 zile animalele din toate loturile au adăugat în greutate, însă în loturile experimentale s-a constatat o creștere mai mare a masei corporale decât în cel martor. Astfel, acest indice s-a majorat la animalele cărora li s-a administrat Neamon-hepa în comparație cu șobolanii din lotul martor.

La examinarea macroscopică a organelor interne nu s-au depistat modificări patologice.

În urma analizei rezultatelor obținute s-a constatat, că la animalele intacte Neamon – hepa în doză de 10, 50 și 100 mg/kg nu modifică masa corporală la sacrificare, masa ficatului, raportul masă ficat/corp și proteina totală.

În intoxicația cu CCl₄ scade masa corporală la sacrificare, masa ficatului crește de 2 ori, raportul masă ficat/corp crește de 3 ori, proteina totală scade cu 20%.

Neamon-hepa în doză de 10 mg/kg are tendința creșterii masei corporale la sacrificare, reducerii masei ficatului, a raportului masă ficat/corp cu 30% și sporirii neesențiale a proteinei totale. La utilizarea capsulelor de Neamon-hepa în doză de 50 mg/kg se constată restabilirea mai pronunțată a masei corpului, ficatului și a proteinei totale comparativ cu administrarea preparatului nominalizat în doză de 10 mg/kg, însă acestea nu ating valorile lotului de control. De menționat, că la administrarea preparatului Neamon-hepa în doză de 100 mg/kg se atestă normalizarea tuturor indicilor ponderali ai șobolanilor, inclusiv și nivelul proteinei totale în ficat până la indicii grupului de control.

Aceasta ne mărturisește faptul, că doza optimă a preparatului Neamon-hepa este de 100 mg/kg pentru restabilirea masei corporale, masei ficatului, raportului masa ficat/masa corporală și proteinei totale.

Un rol important în diagnosticarea hepatitelor și cirozei hepatice îi revine nivelului de transaminaze (ALT și AST), fosfotazei alcaline și a lactat dehidrogenazei.

Două transaminaze prezintă interes clinic: ALT și AST.

Alanin-aminotransferaza este prezentă mai ales în ficat și în rinichi. Nivelul său crește în caz de distrugere a celulelor ficatului – în special, în cursul unei hepatite virale, înainte de apariția icterului - uneori în măsură foarte mare; acest nivel mai crește, însă în proporții mai mici, în cursul altor boli ale ficatului (cancer, ciroza, hepatita toxică cauzată de tetraclorura de carbon, de exemplu, obstrucția biliară etc.) și în cursul infarctului de miocard.

Aspartat-aminotranferaza se află, în principal, în celulele mușchilor striati, ale ficatului și în globulele roșii. Nivelul ei crește în caz de distrugere a celulelor, preponderent, în caz de infarct de miocard și de miopatie. În caz de distrugere a celulelor ficatului, nivelul sanguin de AST crește mai puțin decât cel al ALT.

Testul pentru fosfotaza alcalină este realizat pentru a se stabili concentrația acestei enzime în sânge. Cea mai mare parte a FA este produsă la nivelul ficatului și al oaselor, și în cantități mai mici - de intestine, rinichi și placentă. Unele afecțiuni, precum sunt leziunile celulelor ficatului, pot duce la creșterea concentrației FA din sânge.

Un nivel crescut de LDG poate indica afectarea hepatică și "moartea" celulelor sanguine.

În conformitate cu datele obținute, s-a constatat că Neamon-hepa la animalele intacte nu influențează conținutul transaminazelor, fosfotazei alcaline și lactatdehidrogenazei.

În intoxicația cu CCl₄ crește activitatea tuturor enzimelor studiate de 2-3 ori.

Neamon-hepa la animalele supuse intoxicației cu CCl₄ reduce neînsemnat activitatea acestor fermenți în doză de 10 mg/kg; mai pronunțat se observă această tendință în doză de 50 mg/kg. În serul prelevat de la animalele care au fost tratate cu doza maximală de Neamon-hepa a scăzut de 2 ori nivelul bilirubinei totale, s-a redus de circa 2 ori activitatea enzimelor citolizei ALT și AST. Simultan Neamon-hepa 100 mg/kg a diminuat cu 35% activitatea fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei cu 45% și nivelul colesterolului seric cu circa 30% (tabel 1).

Tabelul 1

Influența preparatului Neamon-Hepa asupra stării funcționale a ficatului la animalele cu și fără intoxicație cu CCl₄

Lotul	Bilirubina totală (μmol/L)	AIAT (U/L)	AsAT (U/L)	FA (U/L)	LDG (U/L)	Colesterol (mmol/L)
I	5,6±0,4	46,6±2,4	107,7±6,4	252,6±11,9	234,7±7,8	1,64±0,12
II	5,4±0,4	45,9±2,2	100,9±7,5	243,7±12,3	231,7±5,2	1,57±0,14
III	5,5±0,4	43,5±3,3	101,7±8,3	240,5±11,7	230,0±4,2	1,59±0,12
IV	5,4±0,5	41,3±2,9	99,3±9,78	226,7±14,5	227,8±3,6	1,60±0,15
V	22,2±0,9 [#]	1348,3±43,2 [#]	1139,7±67,1 [#]	1072,8±59,3 [#]	554,3±15,6 [#]	5,32±0,45 [#]
VI	20,7±0,8	1042,5±28,4 ^{**}	954,1±69,1	914,4±29,1	422,3±20,8 [*]	5,09±0,33
VII	14,8±0,8 ^{**}	771,5±23,9 ^{**}	689,4±52,7 ^{**}	738,7±36,5 ^{**}	346,5±22,3 ^{**}	4,58±0,39 [*]
VIII	10,5±0,7 ^{**}	539,7±18,7 ^{**}	483,3±22,8 ^{**}	691,2±31,7 ^{**}	313,8±15,8 ^{**}	3,72±0,36 ^{**}
IX	6,2±0,8	54,2±3,3	118,5±8,4	289,6±16,5	241,0±11,6	1,95±0,15

Legendă: [#] p<0.001 comparav cu lotul de referință (IX);

^{*} p<0.05 și ^{**} p<0.001 comparativ cu lotul intoxicat cu CCl₄(V).

Peroxidarea lipidică este un mecanism autocatalitic, care conduce la alterarea oxidativă a membranelor biologice. Consecințele dăunătoare ale acestui mecanism sunt legate parțial de formarea produselor reactive aldehydice, care se leagă de moleculele intra- sau extracelulare, formând aducți de tipul malondialdehidei și hidroxinonenalei (6,8). Acest proces se află sub controlul sistemului antioxidant, care, corespunzător, reglează reacțiile lanțului de oxidare (5).

CCl₄ a micșorat activitatea superoxidismutazei, catalazei, glutationperoxidozei cu 40 - 60% și crește reactivitatea acidului tiobarbituric de 3 ori.

În urma cercetărilor s-a determinat ca Neamon-hepa preîntâmpină modificările acestor indici pe fondal de intoxicație cu CCl₄. Rezultate majore au fost constatate, în special, în grupul caruia s-a administrat 100mg/kg de preparat, și sa manifestat prin sporirea activității SOD, catalazei, glutationperoxidozei respectiv cu 65%, 55% și 30% (în comparație cu grupul de control). În același timp tratamentul dozo-dependent cu Neamon-hepa a stabilit micșorarea nivelului ridicat de acid tiobarbituric în ficat și plasmă respectiv cu 90% și 70%. Astfel, peroxidarea lipidică indusă de CCl₄ a fost atenuată în loturile la care s-a administrat Neamon-hepa (tabelul 2).

Tabelul 2

Efectele preparatului Neamon-Hepa asupra enzimelor sistemului antioxidant și a activității acidului tiobarbituric

Grup	SOD (U/mg protein)	Catalaza (U/mg protein)	GPX (U/mg protein)	Acidul tiobarbituric	
				Ficat (μM/g)	Plasma (μM/L)
Lotul de control	25.7±0.96	18.8±0.80	11.1±0.52	0.48±0.05	0.24±0.02
CCl ₄ 1ml/kg	13.3±1.55 [#]	10.8±0.72 [#]	7.4±0.52 [#]	1.27±0.08 [#]	0.62±0.09 [#]
CCl ₄ ± NH10mg/kg	16.8±0.90*	14.2±0.87*	7.9±0.25	1.03±0.06*	0.40±0.08*
CCl ₄ + NH 50 mg/kg	19.4±0.85**	15.8±0.83**	8.9±0.35*	0.84±0.05**	0.36±0.08*
CCl ₄ + NH 100 mg/kg	22.3±1.18**	17.0±0.55**	9.7±0.37**	0.67±0.06**	0.32±0.07**

Legendă: [#] p<0.001 comparav cu lotul control;

* p<0.05 și ** p<0.001 comparativ cu lotul martor intoxicat cu CCl₄.

Studiul efectuat a urmărit investigarea acțiunii preparatului Neamon-hepa administrat atât pe animale intacte, cât și în condițiile alterării cronice a ficatului. Întrebuințarea preparatului Neamon-Hepa timp de 30 zile nu a cauzat careva afecțiuni cu repercusiuni vizibile în dinamica greutății corporale și în starea funcțională a ficatului. Totodată administrarea remedului la animalele cu afectarea cronică a ficatului a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat substanțial hepatomegalia și a augmentat starea funcțională a ficatului exprimată prin reducerea bilirubinei totale, ALT, AST, FA, LDG și colesterolului seric. S-a constatat efectul antioxidant la administrarea preparatului Neamon-hepa care poate preveni stările extreme ale organismului. În acest context se poate de presupus, că utilizarea rațională a acestui preparat poate contribui la menținerea homeostazei organismului, care se manifestă prin sporirea rezistenței generale a organismului, diminuarea procesului de deteriorare celulară și a morbidității în cadrul afecțiunilor hepatice.

Efectele benefice a preparatului Neamon-hepa pot fi atribuite tuturor componentelor și anume aspartatul de arginină, spironolactona și BioR.

Aspartatul de arginină stimulează metabolismul celular, metabolismul ureei, contribuie la neutralizarea și eliminarea amoniacului, stimulează eliminarea hormonului de creștere din hipofiză, reglează nivelul zahărului în sânge și reduce acidoza lactică, determinată de efortul muscular, transferă metabolismul pe calea aerobă (9). Manifestă acțiune nootropă și antiamezică, preîntâmpină modificările metabolice ale aminoacizilor mediatori, crește fosforilarea unui șir de proteine în SNC (4). Componentul aspartat normalizează procesele reglării nervoase. Arginina se folosește în tratamentul și profilaxia encefalopatiei hepatice cauzate de surplusul de amoniac în creier (10, 11).

BioR este un preparat indigen obținut prin extragere și fracționare din biomasa tulpinei algei cianofite *Spirulina platensis (Nordst) Geitl*. Posedă un spectru larg de acțiune: citoprotector, regenerant, hepatoprotector, antiinflamator, hipolipemiant, imunomodulator, antiviral. Manifestă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutationului și menținerea la un nivel optim a echilibrului dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant. Prezența în componența lui

a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr, etc. stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și humorale (4,5).

Spirolactona reprezintă un produs medicamentos diuretic ce economisește potasiul. Este un antagonist specific al aldosteronului, legându-se competitiv cu receptorii acestuia la nivelul tubilor contorți distali. Stimulează excreția ionilor de sodiu și apă în schimbul celor de potasiu, magneziu și hidrogen. Are efect diuretic și antihipertensiv. Spirolactona este unul din cele mai eficiente diuretice ce mențin ionii de kaliu în celule (4, 7).

Preparatul combinat indigen Neamon-hepa a fost conceput ca un medicament cu acțiune polifuncțională în domeniul abordat în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în creier, fapt ce ar contribui la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică. Componentele de bază sunt aspartatul de arginina, spironolactona și BioR-ul care prezintă o formulă de perspectivă datorită potențării efectului hepatoprotector. Produsul policomponent ce posedă un spectru de acțiune multidirecționat este destinat să asigure un efect terapeutic complex. Astfel, Neamon-hepa reprezintă un medicament cu acțiune polivalentă având ca țintă terapeutică acțiuni farmacologice concrete: diuretic cu economisirea potasiului, suplینire de aminoacizi cu neutralizarea amoniacului din organism, precum și efecte generale: imunostimulator, energizant, regenerativ.

Concluzii

1. Neamon-hepa s-a dovedit a fi inofensiv la administrarea enterală în dozele studiate. În cadrul tratamentului cu Neamon-hepa nu se determină reducerea masei corporale și creșterea masei ficatului la animalele intoxicate cronic cu CCl₄.

2. Preparatul Neamon-hepa a demonstrat o acțiune hepatoprotectoare marcată prin micșorarea activității transaminazelor, fosfotazei alcaline și lactatdehidrogenazei.

3. Activitatea antioxidantă a preparatului Neamon-hepa este înaltă, fapt argumentat prin creșterea activității SOD, catalazei și glutatıonperoxidozei.

Neamon-hepa se prezintă în capsule 834 mg N30 în flacoane. Producător ÎCS Eurofarmaco SA. (Chișinău, Republica Moldova).

Bibliografie

1. Parii B., Valica Vl., Rusnac L., Parii S. Some directions of pharmaceutical industry development in Republic of Moldova. Cruierul medical. Nr 1.-2009. P.61-62.

2. B.Parii, M.Todiraș, S.Parii, L.Rusnac, P.Golovin, V.Valica. Efectele protectoare ale remediului autohton Neamon-Hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon. Curierul medical Nr 2-2010, P.31-34.

3. B.Parii, L.Rusnac, M.Todiraș, S.Parii, P.Golovin, V.Valica. Medicamentele autohtone combinate-actualități și perspective. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Nr 1 -2010. P.33-36.

4. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1157 p

5. V.Rudic. Bio R: Studii biomedicale si clinice. Chisinau.2007. 375 p.

6. de Nigris F, Lerman LO, Ignarro SW et al. Beneficial effects of antioxidants and L-arginine on oxidation-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(3): 1420-5.

7. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spirolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003; 39: 187-92.

8. Urtasun R, Conde de la Rosa L, Nieto N. Oxidative and nitrosative stress and fibrogenic response. Clin Liver Dis. 2008; 12(4): 769-90.

9. Vissers YL, Debats IB, Luiking YC, et al. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease. Nutr Res Rev. 2004;17(2): 193-210.

10. Wei CL, Hon WM, Lee KH, et al. Induction of arginase II in livers of bile duct-ligated rats. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63(6): 1043-50.
11. Белоусова Ю.Б., Леонова М.В. Основы Клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Москва. 2002.- 357 стр.

Lucrarea prezentată face parte din cadrul proiectului de inovare și transfer tehnologic „Elaborarea și producția capsulelor cu conținut de Neamon-Hepa și eficiența preparatului în ciroza hepatică”.

INFLUENȚA ULEIULUI DIN SEMINȚE DE STRUGURI ASUPRA STRESULUI OXIDATIV ÎN MUCOASĂ, SUC GASTRIC ȘI SÂNGE LA PACIENȚII CU ULCER DUODENAL

Lilia Podgurschi¹, Victor Ghicavii¹, Doina Barba², Valentina Butorova³
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică¹, Catedra Boli interne № 6²,
Catedra Boli interne № 3³ USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Regesan Influence upon the oxidative Stress in the mucosa, gastric juice and Blood of Duodenal Ulcer Patients

Peptic ulcer patients, who have been added *Regesan* to the classic schemes of treatment, showed a more accelerated decrease of lipids peroxidation established by malonic dialdehyde assessment and increase of the antioxidant system activity established by the assessment of superoxide dismutase and catalase, of the total antioxidant activity (TAA), F factor, both in the gastric mucosa and juice and in the serum and erythrocytes.

Rezumat

Pacienții cu ulcer duodenal, care au suplimentat la schemele clasice de tratament regesanul, au demonstrat o diminuare mai intensă a peroxidării lipidelor apreciat prin determinarea dialdehidei malonice și intensificarea activității sistemului antioxidant apreciat prin determinarea superoxidodismutazei și catalazei, activității antioxidante totale, factorului F, atât în mucoasa gastrică și sucul gastric, cât și în ser și eritrocite.

Actualitatea temei

Ulcerul gastro-duodenal în structura maladiilor tractului digestiv deține unul dintre primele locuri, constituind o problemă majoră medicală și socio-economică. Conform ultimelor date incidența maladiei se află în creștere permanentă. Schemele actuale de tratament ale ulcerului duodenal nu rezolvă problema recidivelor și complicațiilor. De aceea, cercetările în acest domeniu continuie în diverse direcții prin asocierea acestor scheme cu preparate din variate grupe farmacologice ce posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare, antioxidantă etc. La fel și elaborarea medicamentelor noi eficiente, inofensive și puțin costisitoare.

Una din direcțiile prioritare ale farmacoterapiei ulcerului peptic, constituie preparatele medicamentoase gastro- și citoprotectoare, ce accelerează capacitatea de regenerare a defectelor ulceroase ale mucoasei. Datele științifice de ultima oră, relevă, că utilizarea produselor vegetale biologice active asigură efectul farmacologic maxim, contribuind la normalizarea și stimularea proceselor metabolice, majorarea capacităților adaptive ale organismului. Una din grupele de preparate, ce posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare constituie uleiurile vegetale și, în special, uleiul din semințe de struguri.

S-a constatat, că uleiul din semințe de struguri conține multiple substanțe antioxidante cu o activitate foarte înaltă: proantocianide, epicatechine, fitosteroli, care prin acțiunea sa