

2. Lowe G. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *British Journal of Haematology*. 2008;140:488–495.
3. Prandoni P. Venous thromboembolism and atherosclerosis: is there a link? *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl. 1):270–275.
4. Van der Hagen P, Folsom A, Jenny N, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1903–1908.
5. Reich L, Folsom A, Key N, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1909–1913.
6. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006;4:734–742.
7. Squizzato A, Romualdi E, Ageno W. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1925–1927.
8. Glynn R, Danielson E, Fonseca F, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1851–1861.
9. Grady D, Wenger N, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:689–696.
10. Ray J, Mamdani M, Tsuyuki R, et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2001;161:1405–1410.
11. Lacuta K, Le Gala G, Abalaic J, et al. Differential associations between lipid-lowering drugs, statins and fibrates, and venous thromboembolism: role of drug induced homocysteinemia? *Thrombosis Research*. 2008;122(3):314–319.
12. Doggen C, Lemaitre R, Smith N, et al. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2004;2:700–701.
13. Ramcharan A, van Stralen K, Snoep J, et al. HMG-CoA-reductase inhibitors, other lipid lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:514–520.
14. Sorensen H, Horvath-Puho E, Sogaard K, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:521–528.
15. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor V a initiation. *Circulation*. 2001;103:2248–2253.
16. Khemasuwan D, Chae Y, Neagu S, et al. Statin use may reduce the occurrence of venous thromboembolism: a study in patients with atherosclerotic disease. *CHEST*. 2009;4:598.
17. Khemasuwan D, Tangthanakanond K, Pomerantz S, et al. Statins decrease the incidence of venous thromboembolism: retrospective study in patients with solid organ tumor. *CHEST*. 2008;134:8003S.
18. Smeeth L, Douglas I, Hall A, et al. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;67:99–109.
19. Doggen C, Smith N, Lemaitre R, et al. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1–6.

**Alexandru Grosu, doctorand**  
 Laboratorul Cardiomiopatii și Miocardite  
 Institutul de Cardiologie  
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29/1  
 Tel.: 256162  
 E-mail: g.alexir@gmail.com

**Recepționat 11.03.2010**

## Efectele protectoare ale remedului autohton neamon-hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon

B. Parii, M. Todiraș, S. Parii, L. Rusnac, P. Golovin, V. Valica

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemițanu”

### The Protective Effects of Local Drug Neamon-Hepa on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury

The aim of this study was to assess the hepatoprotective activity of a new drug Neamon-Hepa in carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) induced chronic liver damage for 3 weeks. The Neamon-Hepa treatment produced a normalizing effect on body weight and liver/body-weight ratio, significantly lowering alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, lactatdehidrogenase activity and serum cholesterol level. These findings suggest that Neamon-Hepa exhibits potent hepatoprotective effects in mice treated with CCl<sub>4</sub>.

**Key words:** liver diseases, chronic hepatitis, Neamon-Hepa, hepatoprotective remedies, CCl<sub>4</sub>.

### Гепатозащитное действие препарата Неамон-Непа при гепатите индуцированным четыреххлористым углеродом

Целью данного исследования являлось изучение гепатозащитного действия нового препарата Неамон-Непа при гепатите индуцированным четыреххлористым углеродом (CCl<sub>4</sub>) в течении 3-х недель. Лечение препаратом Неамон-Непа привело к нормализации массы тела и нормализации индекса массы печень/тело, определило значительное понижение аланин и аспартат аминотрансфераз, алкалинфосфатазы, общего билирубина, активности лактатдегидрогеназы и уровня холестерина в плазме. Эти показатели указывают на выраженное гепатозащитное действие препарата Неамон-Непа на мышей после воздействия CCl<sub>4</sub>.

**Ключевые слова:** печени болезни, гепатит хронический, Неамон-Непа, протекторные средства, CCl<sub>4</sub>.

## Introducere

Deși incidența hepatitelor virale în RM a scăzut considerabil, în bună parte datorită implementării Programelor Naționale [1], totuși, în ultimii ani, se atestă o creștere succesivă a letalității, cauzate de ciroza hepatică, care depășește aproximativ de trei ori indicii similari din țările Europei și ex-sovietice. Prin urmare, implementarea în practica medicală a inovațiilor contemporane pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice, este de o actualitate deosebită.

În prezent, în terapia și reabilitarea complexă a pacienților cu ciroză hepatică sunt utilizate preparate imunotrope cu rol de stimulare a forțelor de protecție a organismului și normalizare a statusului imun modificat al bolnavilor, care totodată promovează 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.

Preparatul autohton Neamon-Hepa a fost conceput ca un remediu 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 arginina, spironolactona și BioR-ul, care prezintă o formulă de perspectivă datorită potențării efectului hepatoprotector.

Indiferent de factorul etiologic, care afectează ficatul, citoliza hepatocitelor este considerată ca fiind sindromul patomorfologic de bază. Tratarea animalelor cu tetraclorură de carbon (CCl<sub>4</sub>), este unul din cele mai frecvent folosite modele de producere a hepatitei toxice. Traversând membrana hepatocitară și fiind supusă metabolizării enzimatică, CCl<sub>4</sub> generează radicali liberi, care atacă structurile lipidice ale membranelor celulare, inducând peroxidare lipidică, iar produșii microzomali, generați pe căile polienzimatică ale citocromului p450, induc disfuncții mitocondriale și apoptoză. Totodată radicalii liberi se leagă covalent cu macromoleculele formatoare ale acizilor nucleici, afectează metilarea ARN-lui ribozomal cu repercusiuni în sinteza proteică [2,3].

Scopul cercetării constă în investigarea eficacității preparatului Neamon-Hepa la animale de laborator cu hepatită toxică, indusă de tetraclorura de carbon.

## Obiectivele cercetării

1. Determinarea influenței preparatului Neamon-Hepa asupra evoluției masei corporale și a ficatului în cadrul intoxicației acute cu CCl<sub>4</sub>.

2. Evaluarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa asupra stării funcționale a ficatului la animalele cu și fără intoxicație cu CCl<sub>4</sub>.

## Materiale și metode

Animale de laborator: experimentele au fost efectuate pe 56 șoareci de laborator (linia C57/Bl6), masculi cu vârsta de 12 săptămâni și greutatea corporală de 27-30 gr, la inițierea studiului. Ciclurile lumină/întuneric de 12 ore, temperatura 250°C și umiditatea relativă a aerului 60% au fost menținute cu ajutorul instalației „Scantainer” (Scanbur LTD, Danemarca), în care au fost plasate cuștile cu animale pe tot parcursul ex-

perimentului. Regimul alimentar standard pentru șoareci de laborator (ssniff M-Z), echilibrat în proteine, glucide, lipide, minerale și vitamine a fost administrat sub formă de granule și apa ad libitum.

Administrarea Neamon-Hepa: pentru tratarea animalelor de laborator s-au folosit capsulele Neamon-Hepa (lot experimental), produse la întreprinderea farmaceutică „Eurofarmaco” SA. Conținutul unei capsule (834 mg) a fost diluat inițial în 4,2 ml etanol (pentru a asigura solubilitatea spironolactonei), apoi adăugat la apa potabilă (2500 ml pentru Neamon-Hepa 100 mg/kg). Doza de Neamon-Hepa administrată a fost calculată reieșind din volumul mediu de apă băută zilnic, care a fost aproximativ de 0,3 ml/gr masă corporală. Animalele au fost tratate cu Neamon-Hepa în dozele 10, 50 și 100 mg/kg pe tot parcursul experimentului cu înlocuirea zilnică a lichidului băut.

Modelarea hepatitei toxice și colectarea probelor: animalele au fost tratate permanent cu CCl<sub>4</sub> (Sigma) 1 ml/kg, diluat în volum egal cu ulei de susan (Sigma), administrat subcutanat de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni. În ziua a 5-a de la ultima tratare cu CCl<sub>4</sub>, animalele au fost sacrificate. Masa corporală a fost monitorizată săptămânal. După decapitare au fost rapid prelevate sângele și ficatul în întregime, care a fost cântărit, divizat în mai multe fragmente, și stocate conform cerințelor protocolare ale parametrilor urmăriți.

Din ser s-au dozat: activitatea AlAT, AsAT, FA și bilirubina totală, evaluate cu ajutorul sistemului Beckman Synchron LX (Beckman Coulter, Villepinte, France); LDH apreciată prin metoda Bergmeyer & Bernt.

### Loturile experimentale:

- I – lot martor (n = 6);
- II – tratat cu Neamon-Hepa 10 mg/kg (n = 6);
- III – tratat cu Neamon-Hepa 50 mg/kg (n = 6);
- IV – tratat cu Neamon-Hepa 100 mg/kg (n = 6);
- V – intoxicat cu CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg (n = 6);
- VI – intoxicat cu CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg + tratat cu Neamon-Hepa 10 mg/kg (n = 6);
- VII – intoxicat cu CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg + tratat cu Neamon-Hepa 50 mg/kg (n = 6);
- VIII – intoxicat cu CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg + tratat cu Neamon-Hepa 100 mg/kg (n = 6);
- IX – tratat cu ulei de susan (lot de referință pentru loturile intoxicate) (n = 6).

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 obținute

### Efectele remediei Neamon-Hepa la animalele intacte

Pe parcursul tratamentului cu remediu Neamon-Hepa (loturile II-IV) n-au fost observate schimbări esențiale în comportamentul animalelor și în dinamica greutății corporale. Determinarea greutății ficatului la sacrificare a stabilit, că raportul dintre masa ficatului și masa corporală nu diferă la animalele tratate cu Neamon-Hepa de cele netratate (lotul

I) (tab.1). Investigarea nivelului seric al enzimelor citolizei arată o ușoară diminuare ne semnificativă ale ALAT, AsAT, precum și ale fosfatazei alcaline și bilirubinei totale la animalele tratate cu Neamon-Hepa, îndeosebi la cele, care au consumat doza 100 mg/kg (tab.2). Totodată s-a constatat, că preparatul nu modifică concentrațiile serice ale colesterolului și lactatdehidrogenazei.

Tabelul 1

**Influența tratamentului cu Neamon-Hepa în dinamica masei corporale și a ficatului la animale cu și fără intoxicație**

Lotul	Masa corp. inițială (gr)	Masa corp. la sacrificare (gr)	Δ masei corp. (%)	Greutatea ficat. (gr)	Masa ficat / masa corp.
I	29,3 ± 0,38	29,7 ± 0,4	101,1	1,33 ± 0,02	4,49 ± 0,06
II	28,9 ± 0,4	29,4 ± 0,39	101,6	1,31 ± 0,03	4,45 ± 0,06
III	29,0 ± 0,35	29,6 ± 0,26	102,0	1,34 ± 0,03	4,53 ± 0,08
IV	29,2 ± 0,29	29,7 ± 0,17	101,9	1,33 ± 0,02	4,49 ± 0,10
V	29,1 ± 0,51	24,2 ± 0,45#	83,4#	2,75 ± 0,12#	11,40 ± 0,60#
VI	29,4 ± 0,49	25,1 ± 0,4	85,6	2,09 ± 0,08*	8,32 ± 0,40*
VII	29,2 ± 0,34	27,0 ± 0,2*	92,6*	1,69 ± 0,08**	6,28 ± 0,33**
VIII	29,1 ± 0,34	28,3 ± 0,28**	97,2**	1,58 ± 0,06**	5,60 ± 0,19**
IX	29,2 ± 0,4	29,6 ± 0,27	101,3	1,40 ± 0,03	4,58 ± 0,14

Legendă: # p < 0.001 comparativ cu lotul de referință (IX);

\* p < 0.05 și \*\* p < 0.001 comparativ cu lotul intoxicat cu CCl<sub>4</sub>(V).

**Manifestările hepatitei toxice induse cu CCl<sub>4</sub>**

Expunerea animalelor la intoxicația cronică cu xenobiotul hepatotrop CCl<sub>4</sub> (lotul V) a decelat modificări semnificative ale tuturor parametrilor investigați. Astfel, a scăzut în dinamică masa corporală, a crescut substanțial greutatea ficatului, ceea ce a augmentat de circa 2 ori raportul ficat/masă corporală, comparativ cu lotul de referință (IX) (tab.1). A crescut dramatic activitatea enzimelor hepatocitolizei ALAT și AsAT de circa 23 și 9 ori respectiv, FA - de circa 3 ori, iar LDH și nivelul colesterolului seric s-au dublat. La fel, în serul prelevat de la animalele expuse intoxicației cronice cu CCl<sub>4</sub>, s-a atestat o augmentare de circa 3 ori a bilirubinei totale (tab.2).

Acest teren biologic, profund alterat, a servit drept model în investigarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa.

**Efectele Neamon-Hepa în tratamentul hepatitei toxice**

Tratamentul cu Neamon-Hepa a redus din declinul masei corporale, atestându-se o creștere semnificativă a greutateii corporale, care a fost în corelație directă cu doza aplicată de Neamon-Hepa. Totodată, s-a constatat o diminuare progresivă a masei ficatului, ceea ce a servit ca în lotul, tratat cu Neamon-Hepa 100 mg/kg (lotul VIII) comparativ cu lotul intoxicat, care nu a consumat Neamon-Hepa (lotul V), să se reducă aproximativ de 2 ori indicele ficat/masa corporală, apropiindu-se de indicele atestat în lotul de referință (lotul IX) (tab.1). 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 ALAT și AsAT. Simultan Neamon-Hepa 100 mg/kg a diminuat cu 35% activitatea fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei - cu 45% și nivelul colesterolului seric - cu circa 30% (tab. 2).

**Discuții**

La etapa actuală, deși au fost atinse progrese deosebite pe parcursul ultimelor decenii în eradicarea hepatitelor virale, maladiile hepatice au o răspândire tot mai largă datorită multitudinii de factori nocivi, la care este expus organismul, iar ficatul joacă un rol esențial în metabolizarea și epurarea substanțelor toxice, care pătrund pe diferite căi. Republica Moldova este în topul statelor europene și ex-sovietice la capitolul letalitate, cauzată de ciroza hepatică - calea finală comună a multiplelor maladii, în evoluția cărora intervine o inflamație activă a ficatului. Impactul deosebit al acestei boli în populație, gravitatea și evoluția insidioasă, imprevizibilă, cu o probabilitate majoră de a se asocia cu coma hepatică, impune o abordare individuală. 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. Perspectiva valorificării acestor preparate în domeniul abordat este confirmată prin suportul unor cercetări biomedicale,

Tabelul 2

**Influența preparatului Neamon-Hepa asupra stării funcționale a ficatului la animalele cu și fără intoxicație cu CCl<sub>4</sub>**

Lotul	Bilirubina totală (μmol/L)	ALAT (U/L)	AsAT (U/L)	FA (U/L)	LDH (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 comparativ cu lotul de referință (IX); \* p < 0.05 și \*\* p < 0.001 comparativ cu lotul intoxicat cu CCl<sub>4</sub>(V). ALAT - Alanin aminotransferaza; AsAT - Aspartat aminotransferaza; FA - Fosfataza alcalină; LDH - Lactatdehidrogenaza.

urmărind scopul și stabilirea efectelor fiziologice stimulatoare și sanogene.

Studiul nostru a urmărit investigarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa, administrat pe o perioadă mai îndelungată, atât pe animale intacte, cât și în condițiile alterării cronice a ficatului.

În experimentele noastre, administrarea preparatului Neamon-Hepa timp de 25 zile, nu a cauzat careva afecțiuni cu repercusiuni vizibile în dinamica greutateii corporale și în starea funcțională a ficatului. Totodată administrarea remediului la animalele cu afectare 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, AlAT, AsAT, FA, LDH și colesterolului seric. Aceste beneficii pot fi atribuite tuturor elementelor preparatului autohton Neamon-Hepa, care are la bază aspartatul de arginină, spironolactona și BioR-ul.

L-arginina reduce nivelul amoniacului din organism prin transformarea hepatică în uree, mai puțin toxică și eliminată prin urină. Arginina, folosită în calitate de tratament naturist, este un excepțional protector și regenerator hepatic și participă cu rezultate excepționale în boli de ficat: hepatita virală, hepatita cronică, hepatita alcoolică, steatoza hepatică, ciroza hepatică, cancer hepatic. Infuzia de L-arginină augmentează diureza și natriureza la pacienții cu ciroză hepatică, acompaniată cu ascită [4] și are o contribuție benefică în diminuarea hipertensiunii portale [5].

Una din explicații poate fi, că L-arginina este substrat pentru toate izoformele nitricoxidsintetazelor (NOS), implicate în producția oxidului nitric (NO). S-a stabilit o redistribuire a izoformelor NOS în ficatul afectat de ciroză, unde scade expresia izoformei endoteliale (eNOS) și crește considerabil nivelul celei inductibile (iNOS), pe când izoforma neuronală rămâne neschimbată, fapt care sugerează o participare diferită a lor în patogeniza maladii [6]. Într-un studiu recent, atât administrarea L-argininei, cât și tratamentul cu inhibitorul NOS, au contribuit la diminuarea fibrozei la animalele supuse intoxicației cronice cu CCl<sub>4</sub>. Totuși, s-a constatat că aplicarea L-argininei a fost mai eficientă în aplanarea formării de collagen, reducerea expresiei iNOS, activității factorului nuclear kappa-B (NF-kB) și a activatorului proteinei-1 (AP-1) [7].

O altă explicație a reducerii nivelului amoniacului și a celorlalți derivați toxici de azot din organism ar fi, că L-arginina, pe calea arginazelor, se transformă în L-ornitină și uree, cu preluarea unei noi molecule de amoniac. Recent s-a constatat, că în fragmentele de ficat, prelevate de la pacienții cu ciroză hepatică, scade semnificativ expresia și activitatea arginazei-I (izoforma hepatică, indispensabilă ureogenezei), care corelează direct cu stadiul clinic al maladii. Pe de altă parte, crește compensator expresia și activitatea arginazei-II (izoforma extrahepatică, implicată în reglarea concentrațiilor intracelulare arginină/ornitină) [8]. Se presupune, că reducerea arginazei-I este responsabilă de diminuarea concentrației plasmatice de arginină, iar inducția arginazei-II poate fi mai mult importantă în reglarea sintezei NO și a altor mecanisme implicate în patogeniza cirozei hepatice [9].

Cu toate beneficiile, pe care le promovează, indicarea suplimentului cu arginină în tratamentul cirozei hepatice este

necesar de a fi coordonată cu investigarea minuțioasă a parametrilor cardiovasculari pentru a evita perturbarea perfuziilor tisulare, cauzate de rezistența vasculară scăzută [10].

Este stabilită contribuția benefică a spironolactonei în tratamentul ascitei din ciroza hepatică [11]. Indicarea spironolactonei se face în concordanță cu dinamica masei corporale [12]. În experimentele noastre nu s-au atestat modificări considerabile ale greutateii corporale la animalele intacte, tratate cu Neamon-Hepa. Probabil, cantitatea mică de spironolactonă (24,0 mg din 834,0 mg masa totală a unei capsule), ceea ce constituie 2,87%, nu a cauzat reducerea greutateii corporale. Totodată, o contribuție în menținerea greutateii corporale, probabil, a fost asigurată de proprietățile metabolice ale argininei.

Într-un studiu recent a fost investigată eficacitatea remediului BioR în tratamentul encefalopatiei hepatice de gradul II în ciroza hepatică virală C. Administrarea BioR-ului a contribuit la ameliorarea semnificativă a tabloului clinic: dispariția tremorului, accelerarea gândirii, dispariția apatiei și bulimiei, restabilirea ritmicității somnului. S-a atestat o îmbunătățire evidentă a nivelului aminoacizilor investigați, inclusiv a componentelor ciclului ornitinic. BioR-ul a contribuit la ameliorarea testelor biochimice și a traseului ECG [13].

Noul medicament autohton Neamon-Hepa este un preparat policomponent, având la bază aspartatul de arginină, spironolactona și BioR-ul, care a fost elaborat în scopul prevenirii și/sau profilaxiei encefalopatiei hepatice, constituind una din cauzele principale ale comei în afecțiunile hepato-biliare. Numărul de preparate, care au la bază sursele vegetale cu proprietăți polivalente și totodată și stimulatoare, este însă foarte redus, interacțiunile concurente dintre microelemente, nivelul scăzut de asimilare a lor în cazul suplimentelor cu conținut asemănător, sunt printre cauzele eficienței reduse ale utilizării lor cu succes în ameliorarea diverselor situații clinice.

### Concluzii

1. În cadrul tratamentului cu Neamon-Hepa nu se determină reducerea greutateii corporale și creșterea masei ficatului la animalele intoxicate cronic cu CCl<sub>4</sub>.

2. Utilizarea remediului policomponent Neamon-Hepa contracarează intensitatea citolizei, reduce componentul inflamator, ameliorează metabolismul lipidic și circulația intrahepatică a bilei în cadrul intoxicației cu CCl<sub>4</sub>.

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”.

### Bibliografie

1. Spînu C, Iarovoi P, Vranceanu-Beneș AM, ș.a. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. *Akademos*. 2009;1(12):76-80.
2. Manibusan MK, Odin M, Eastmond DA. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2007;25(3):185-209.
3. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol*. 2003;33(2):105-36.



4. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. *Hepatology*. 1995;22(5):1430-5.
5. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(2):377-82.
6. Wei CL, Khoo HE, Lee KH, et al. Differential expression and localization of nitric oxide synthases in cirrhotic livers of bile duct-ligated rats. *Nitric Oxide*. 2002;7(2):91-102.
7. Leung TM, Tipoe GL, Liong EC, et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis. *Int J Exp Pathol*. 2008;89(4):241-50.
8. Chrzanowska A, Gajewska B, Barańczyk-Kuźma A. Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(3):465-9.
9. 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.
10. 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.
11. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone 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.
12. Magni P, Motta M. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(3):206-11.
13. Condrațchi Ludmila. Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică: Teza de doctor în medicină. Chișinău. 2009;109.

**Liliana Rusnac**, dr. farm., conferențiar cercetător  
 Centrul Științific în Domeniul Medicamentului  
 USMF „Nicolae Testemițanu”  
 Chisinau, bd. Ștefan cel Mare, 165  
 Tel.: 205238  
 Tel/fax: 205239  
 E-mail: lrusnac@yahoo.com

Recepționat 05.02.2010

## ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI

### Some Temperature-Mortality Relationships to the “Warm Season” in Chisinau

R. Corobov<sup>1</sup>, N. Opopol<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Project MGI-2318-CH-02

<sup>2</sup>Department of Hygiene and Epidemiology

Nicolae Testemițanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

#### Abstract

The paper presents results from the statistical description of total daily mortality dependence on ambient air temperature in the Chisinau municipality. Total daily deaths, taken from death certificates, characterize mortality in the period of April 1 to September 30 for the years 2000-2008. Mean (Tmean), maximal (Tmax) and minimal (Tmin) temperatures were used as independent variables. The extremely hot “warm season” of 2007 was excluded from the study. Pertinent statistical procedures were used to describe the statistical dependencies. The thermal optimum (minimal mortality temperature, MMT) was defined as a 2°C temperature band. It was shown that minimal daily mortality was observed at Tmean about 22°C. In the first half of the period, each 1°C increase of Tmean is accompanied by a 1.43%-decrease in daily mortality. Analogous analysis for Tmax and Tmin identified corresponding MMTs as 27-28°C and 17-18°C, and decreases in deaths as 1.41% and 1.47%, respectively. In August-September, air temperature decrease determines, depending on the temperature variable used, between 19.3% and 23.9% of total mortality, and each 1°C decrease of Tmean, Tmax and Tmin causes respectively 0.64%, 0.61% and 0.80% increase of mortality.

**Key words:** mortality, time factors, air, temperature, global warming.

#### Взаимозависимость между температурой воздуха и смертностью в Кишинёве

В статье представлена статистическая зависимость ежедневной общей смертности от температуры атмосферного воздуха в Кишиневе. Ежедневная общая смертность характеризует период с 1 апреля по 30 сентября 2000-2008 годов. В качестве независимых переменных использованы средняя (Tmean), максимальная (Tmax) и минимальная (Tmin) температуры. Экстремально теплый период 2007 года исключен из обработки. В работе использованы соответствующие целям методы статистической обработки. Определен термальный оптимум, т.е. температура, при которой отмечается минимальная смертность (ТМС). Выявлено, что минимальная ежедневная смертность (15,2 смертей) отмечается при Tmean равной 22°C. В первой половине теплого периода каждый градус увеличения Tmean сопровождается снижением ежедневной смертности на 1,43%. Аналогичные расчеты для Tmax и Tmin идентифицировали соответствующие значения ТМС равные 27-28°C и 17-18°C и снижение количества смертей на 1,41% и 1,47% на каждый градус увеличения температуры. В августе-сентябре снижение температуры воздуха обуславливает, в зависимости от использованной переменной, снижение общей смертности от 19,3 до 23,9%, а каждый градус снижения Tmean, Tmax и Tmin сопровождается 0,64%, 0,61% и 0,80% приростом суточной смертности, соответственно.

**Ключевые слова:** смертность, временные факторы, воздух, температура, глобальное потепление.