

В. В. Валика, С. Б. Парий, Л. Г. Руснак, А. И. Унгуряну,
Е. С. Николай, М. П. Тодираш

Доклиническое исследование гепатопротекторной эффективности нового комбинированного препарата Neamon-hera

Научный центр исследования лекарств при Государственном университете медицины
и фармации имени Н. А. Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова

Ключевые слова: комбинированный препарат, Neamon-hera, гепатопротекторные эффекты, антиоксидантные свойства

Высокий уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени является чрезвычайно важной проблемой для Республики Молдова. В последнее десятилетие наблюдается значительный рост числа этих заболеваний, в частности, среди лиц молодого возраста, поэтому осуществление на практике современных инноваций в лечении и профилактике цирроза печени представляется актуальным [1]. В настоящее время в комплексной терапии и реабилитации пациентов с циррозом печени назначают иммуностропные препараты, которые стимулируют защитные силы организма и в то же время имеют антиоксидантное, противомикробное и «противострессовое» действие. Особенность этих лекарств определяется сложным сочетанием аминокислот и травяных экстрактов, пищевых добавок с содержанием микроэлементов. В то же время, традиционное современное лечение не достаточно для достижения стабильной и долгой ремиссии, что побудило интерес многих исследователей к разработке новых лекарственных средств, которые приостанавливают развитие цирроза печени и улучшают качество жизни пациентов [2, 3].

С целью профилактики и лечения осложнений хронических гепатитов и цирроза печени в Научном центре исследования лекарств при Государственном университете медицины и фармации имени Н. А. Тестемицану

было разработано лекарственное средство Neamon-hera, комбинированный препарат из известных действующих веществ, впервые включенных в один состав – L-аспартат L-аргинина, спиронолактон и препарат BioR. Аспартат аргинина был включен с целью активации клеточного метаболизма, обмена мочевины, исходя из способности данной аминокислоты нейтрализовать и выводить аммиак из организма. Аргинин уменьшает молочнокислый ацидоз, проявляет ноотропное и противоамнезическое действие, предупреждает метаболические изменения медиаторных аминокислот, увеличивает фосфорилирование ряда белков в ЦНС, чем обусловлено его назначение для лечения и профилактики печеночной энцефалопатии [4]. Спинонолактон, мочегонное лекарственное средство, был включен с целью уменьшения образования асцитической жидкости и периферических отеков [5]. Действуя главным образом в дистальных канальцах, увеличивая натрийурез и сохраняя калий, спиронолактон является препаратом выбора для начального лечения цирротического асцита. BioR – отечественный лекарственный препарат, полученный путем экстракции и фракционирования биомассы стволов водорослей *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl. Содержащиеся в препарате аминокислоты, олигопептиды и микроэлементы Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr и др. стимулируют процессы регенерации тканей и положительно влияют на клеточный и гуморальный иммунитет. Также, препарат оказывает противовирусное действие, предотвращая проникновение вируса в клетку, что является важным факто-

ром в патогенезе цирроза печени и гепатита вирусной этиологии [6, 7].

Цель исследования – доклиническая оценка гепатопротекторного действия препарата Neamon-hera по динамике биохимических печеночных проб, показателям системы ПОЛ и антиоксидантной защиты при экспериментальном гепатите у мышей, индуцированном четыреххлористым углеродом (CCl₄).

Материалы и методы. *Состав препарата.* Препарат Neamon-hera выпускается в капсулах по 834 мг № 30 (производитель «Eurofarmaco SA», г. Кишинев). В качестве активных ингредиентов одна капсула содержит: аспарат аргинина 450 мг, спиринолактона 24 мг и экстракта *Spirulina platensis* 9 мг. Вспомогательные вещества: безводная лактоза, картофельный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза и магния стеарат.

Животные. В эксперименте было использовано 30 мышей-самцов линии C57/B16 весом 27–30 г. Стабильные условия содержания животных (12-часовой цикл освещения, температура, относительная влажность воздуха) поддерживались с помощью установки «Scantainer» (Scanbur LTD., Дания), в которой были помещены клетки с животными на протяжении всего эксперимента. Животным давали гранулированный корм (ssniff M-Z) и воду *ad libitum*.

Содержимое одной капсулы 834 мг растворяли в 4,2 мл этанола (концентрация этанола не превышала 0,16 %) с последующим добавлением к питьевой воде. Дозу препарата рассчитывали исходя из общего объема выпиваемой за сутки воды, который составлял 0,2–0,3 мл/г для мышей.

Моделирование токсического гепатита и сбор проб. Токсический гепатит моделировали по методу Takeda [8], Vanheule [9]. Для изучения эффективности препарата Neamon-hera на модели токсического гепатита были созданы 5 групп по 6 животных в каждой. Первая группа была контрольной. Животным из групп II–V вводили подкожно 1 мл/кг раствора CCl₄ (Sigma, США), разведенного в равном объеме кунжутного масла (Sigma, США), дважды в

неделю в течение 3 недель. Группы II–IV получали Neamon-hera в дозе 10, 50 и 100 мг/кг соответственно в течение 26 дней, начиная с первого дня моделирования токсического гепатита. Контрольной группе (I) вводили соответствующее количество масляного раствора, а также животные этой группы получали питьевую воду с добавлением определенного объема растворителя (этанол 0,16 %).

Сбор материала для исследований осуществляли на 5 день после последнего введения CCl₄. Мышей подвергали декапитации, соблюдая правила работы с экспериментальными животными. Кровь собирали отдельно для извлечения сыворотки и плазмы, в качестве стабилизатора использовали ЭДТА. Печень извлекали, соблюдая холодовый режим, промывали физиологическим раствором для удаления остатков крови, взвешивали для вычисления соотношения массы печени к массе тела, затем отдельными порциями замораживали при температуре –80 °C и хранили согласно требованиям протокола исследуемых параметров.

Биохимические исследования. Активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровень общего билирубина в сыворотке определяли по системе Beckman Synchron LX (Beckman Coulter, Villepinte, Франция); активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – по методу Bergmeyer & Bernt.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенатах печени оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) и других продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактанты) по методу Uchiyama & Mihara [10], а в плазме крови – согласно метода Buege & Aust [11]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по классическому методу Beauchamp & Fridovich [12], каталазы (КАТ) – по методу Thomson et al. [13], глутатионпероксидазы (ГП) – по методу Paglia & Valentine [14].

Проведение доклинических исследований было рассмотрено и одобрено Комитетом по биоэтике и проводилось с соблюдением международных биоэти-

ческих требований по работе с лабораторными животными [15].

Статистическую обработку выполняли в программе Microsoft Excel, различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены в таблицах как $M \pm m$. Достоверными считались различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У животных, подверженных хронической интоксикации гепатотропным ксенобиотиком CCl_4 (группа V), выявлены значительные изменения всех исследованных параметров. Отмечено снижение массы тела, значительное увеличение массы печени, соотношение масса печени/масса тела выросло

более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Отмечено резкое повышение активности ферментов гепатоллиза АлАТ и АсАТ соответственно в 25 и 9 раз, активность ЛДГ увеличилась в 2,3 раза, ЩФ – в 3 раза, а уровень сыровоточного холестерина увеличился в 2 раза. В сыровотке крови животных, подверженных хронической интоксикации CCl_4 , выявлено увеличение в 3 раза содержания общего билирубина (табл. 2).

В результате лечения препаратом Neaton-hera (группы II–IV) установлено увеличение веса животных, которое было в прямой зависимости от введенной дозы (табл. 1). Одновременно отме-

Таблица 1

Влияние препарата Neaton-hera на массу тела и печени мышей, подверженных CCl_4 -интоксикации, n = 6

Группа	Масса тела исходная, г	Масса тела в конце эксперимента, г	Динамика массы тела, %	Масса печени, г	Масса печени/масса тела
I	29,20 ± 0,40	29,60 ± 0,27	101,3	1,40 ± 0,03	4,58 ± 0,14
II	29,40 ± 0,49	25,10 ± 0,40	85,6	2,09 ± 0,08*	8,32 ± 0,40*
III	29,20 ± 0,34	27,00 ± 0,20*	92,6*	1,69 ± 0,08**	6,28 ± 0,33**
IV	29,10 ± 0,34	28,30 ± 0,28**	97,2**	1,58 ± 0,06**	5,60 ± 0,19**
V	29,10 ± 0,51	24,20 ± 0,45#	83,4#	2,75 ± 0,12#	11,40 ± 0,60#

Примечание. * $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой (I); * $p < 0,05$ и ** $p < 0,001$ в сравнении с CCl_4 группой (V). Группы животных: I контрольная группа – мыши, получившие к питьевой воде сольвент (этанол 0,16 %) для Neaton-hera и кунжутное масло; II – мыши, получившие CCl_4 + Neaton-hera в дозе 10 мг/кг; III – мыши, получившие CCl_4 + Neaton-hera в дозе 50 мг/кг; IV – мыши, получившие CCl_4 + Neaton-hera в дозе 100 мг/кг; V – мыши, получившие CCl_4 + кунжутное масло.

Таблица 2

Влияние препарата Neaton-hera на функциональное состояние печени мышей, подверженных CCl_4 -интоксикации, $M \pm m$, n = 6

Группа	Общий билирубин, мкмоль/л	АлАТ, ед./л	АсАТ, ед./л	ЩФ, ед./л	ЛДГ, ед./л	Холестерол, ммоль/л
I	6,2 ± 0,8	54,2 ± 3,3	118,5 ± 8,4	289,6 ± 16,5	241,0 ± 11,6	1,95 ± 0,15
II	20,7 ± 0,8	1042,5 ± 28,4**	954,1 ± 69,1	914,4 ± 29,1	422,3 ± 20,8*	5,09 ± 0,33
III	14,8 ± 0,8**	771,5 ± 23,9**	689,4 ± 52,7**	738,7 ± 36,5**	346,5 ± 22,3**	4,58 ± 0,39*
IV	10,5 ± 0,7**	539,7 ± 18,7**	483,3 ± 22,8**	691,2 ± 31,7**	313,8 ± 15,8**	3,72 ± 0,36**
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#

Примечание. * $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (I); * $p < 0,05$ и ** $p < 0,001$ по сравнению с группой, подверженной интоксикации CCl_4 (V).

чено снижение массы печени и также снижение в 2 раза индекса масса печени/масса тела в группе животных, которые получали максимальную дозу препарата Neamon-hera, по сравнению с показателями группы с хроническим гепатитом без лечения. Также, введение Neamon-hera сопровождалось уменьшением синдрома цитолиза, что выразилось в зависимом от дозы снижении уровня соответствующих маркеров. В сыворотке крови мышей группы IV, получившей препарат в суточной дозе 100 мг/кг, концентрация общего билирубина, активности АлАТ и АсАТ уменьшились более чем вдвое (табл. 2). Применение Neamon-hera в дозе 100 мг/кг привело к снижению активности щелочной фосфатазы на 35 %, лактатдегидрогеназы – на 45 % и уровня холестерина в сыворотке – на 30 % по сравнению с показателями группы V.

Хроническая интоксикация CCl_4 приводила к значительному увеличению по сравнению с контролем уровня ТБК-реактантов в печени и в плазме крови более чем в 2 раза у животных из группы V, что указывает на нарушение нормального течения окислительных процессов, и было оценено как усиление процессов перекисного окисления липидов. Выраженное увеличение содержания ТБК-реактантов одновременно сопровождалось снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. Активности СОД, КАТ и ГПО у мышей, подверженных хронической интоксикации CCl_4 , составляли 52,1 %, 57,4 % и 66,6 % соответственно в сравнении с аналогичными показателями

животных контрольной группы (табл. 3).

Лечение препаратом Neamon-hera на фоне экспериментального повреждения печени вызвало заметное увеличение активности антиоксидантных ферментов и снижение уровня ПОЛ. Наиболее благоприятный эффект препарата был отмечен при приеме максимальной суточной дозы Neamon-hera (группа IV). Тем не менее, применение препарата во всех используемых дозах привело к значительному увеличению активности антиоксидантных ферментов в печени мышей, подвергнутых интоксикации CCl_4 . Самый высокий уровень активности ферментов антиоксидантной защиты был зарегистрирован в группе мышей, которые получали препарат Neamon-hera в дозе 100 мг/кг, в этом случае активности СОД, КАТ и ГПО увеличились более чем на 65 %, 55 % и 30 % соответственно по сравнению с группой, обработанной CCl_4 .

Под влиянием лечения препаратом Neamon-hera отмечали зависимое от дозы уменьшение уровня ТБК-реактантов в плазме крови и ткани печени. В результате применения Neamon-hera в дозе 100 мг/кг содержание ТБК-реактантов в ткани печени и в плазме крови составило соответственно 90 % и 70 % от уровня этих продуктов ПОЛ в V группе (хроническая интоксикация CCl_4 без лечения). Хотя интенсивность процесса перекисного окисления липидов, индуцированного интоксикацией CCl_4 , была значительно уменьшена при лечении животных препаратом Neamon-hera, показатели были

Таблица 3

Эффекты препарата Neamon-hera на содержании ТБК-реактантов и активность антиоксидантных ферментов в печени мышей при CCl_4 гепатите, $M \pm m$, $n = 6$

Группа	СОД, ед./мг белка	КАТ, ед./мг белка	ГПО, ед./мг белка	ТБК-реактанты	
				Печень, мкмоль/г ткани	Плазма, мкмоль/л
I	25,70 ± 0,96	18,80 ± 0,80	11,10 ± 0,52	0,48 ± 0,05	0,24 ± 0,02
II	16,80 ± 0,90*	14,20 ± 0,87*	7,90 ± 0,25	1,03 ± 0,06*	0,40 ± 0,08*
III	19,40 ± 0,85**	15,80 ± 0,83**	8,90 ± 0,35*	0,84 ± 0,05**	0,36 ± 0,08*
IV	22,30 ± 1,18**	17,00 ± 0,55**	9,70 ± 0,37**	0,67 ± 0,06**	0,32 ± 0,07**
V	13,30 ± 1,55#	10,80 ± 0,72#	7,40 ± 0,52#	1,27 ± 0,08#	0,62 ± 0,09#

Примечание. Среднее значение ± S. D.; # $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (I);

* $p < 0,05$ и ** $p < 0,001$ по сравнению с группой подверженной интоксикации CCl_4 (V).

по-прежнему выше, чем в контрольной группе.

Комбинированный препарат Neamon-hera, основу которого составляют аргинина аспартат, спиронолактон и препарат BioR, был разработан, в первую очередь, с целью снижения содержания аммиака в крови и других токсических веществ, образующихся в избытке у больных циррозом печени. Известно, что высокий уровень аммиака в крови, проходящего через гематоэнцефалический барьер, оказывает нейротоксический эффект и способствует развитию энцефалопатии (аммиачный эндотоксикоз) в значительной степени за счет нарушения транспорта энергетических субстратов, истощения глутамата и аспартата с увеличением уровня глутамина в астроцитах. Таким образом, включение аргинина аспартата в состав препарата Neamon-hera основывалось, прежде всего, на его способности снижать выраженность гипераммониемии. Также, L-аргинин участвует в накоплении АТФ и, являясь донором, и естественным переносчиком азота, служит субстратом для всех изоформ нитрооксид-синтазы (NOS), участвующих в образовании окиси азота (NO) – мощного медиатора миорелаксации сосудистого русла. Установлено перераспределение изоформ NOS в печени, пораженной циррозом, когда снижается уровень конститутивных изоформ (eNOS-эндотелия) и увеличивается уровень индуцибельного фермента (iNOS), в то время как нейрональная изоформа (nNOS) остается неизменной, и является доказательством их разного участия в патогенезе заболевания [16]. L-аргинин усиливает диурез и натрийурез у больных циррозом печени, сопровождающимся асцитом [17], и благоприятно влияет на снижение портальной гипертензии [18, 19]. Так как портальная гипертензия во многом обусловлена вторичным альдостеронизмом, то спиронолактон как антагонист альдостерона является диуретиком выбора в лечении больных с циррозом и асцитом [3, 20].

Другим важным компонентом препарата Neamon-hera является BioR – экстракт, изготавливаемый по ориги-

нальным технологиям ориентированного синтеза, фракционирования и пурификации биоактивных субстанций из биомассы цианофитных водорослей *Spirulina Platensis* (Nordst) Geitl, обогащенный цинком и глютаминовой кислотой [6].

Ранее было показано, что назначение препарата BioR пациентам с печеночной энцефалопатией при циррозе печени вирусной этиологии способствовало значительному улучшению функции печени и клинической картины, нормализации психоневрологического статуса, аминокислотного баланса, биохимических тестов и результатов ЭЭГ [7]. Также было установлено, что препарат BioR оказывает гепатопротекторное действие, стимулирует синтез белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах, связывает свободные радикалы и препятствует процессу ПОЛ, тормозит образование малонового диальдегида и способствует сохранению запасов глутатиона [21].

В ходе настоящего исследования было отмечено, что лечение препаратом Neamon-hera вызывает значительное увеличение активности глутатион-зависимых ферментов – СОД, КАТ и ГПО, которые представляют собой систему, координированно регулирующую клеточную защиту от оксидативного стресса при экспериментальном поражении печени. СОД является одним из наиболее важных ферментов антиоксидантной защиты. Снижение активности СОД является чувствительным энзиматическим индексом разрушения клеток печени. СОД действует как элемент клеточной защиты от потенциально вредного воздействия супероксиданиона, катализируя дисмутацию этих ионов. Супероксидный радикал представляет собой одну из главных причин цитотоксичности кислорода, поскольку является первым радикалом кислорода, образующимся *in vivo*, и существует дольше, чем другие радикалы. Каталаза является гемопротеином и защищает клетки от накопления перекиси водорода [22]. Применение Neamon-hera привело также к значительному дозозависимому увеличению активности КАТ у животных с индуцированным гепатитом.

Уровень ТБК-реактантов в печени считается значимым показателем токсического повреждения печени свободными радикалами [23]. Повышенный уровень этих продуктов, наблюдаемый у CCl_4 -обработанных мышей, указывает на чрезмерное образование свободных радикалов и активацию системы ПОЛ, приводящих к повреждению печени. Значительное снижение концентрации этих веществ в печени и плазме крови мышей, получивших лечение препаратом Neamon-hera, указывает на значительную антиоксидантную эффективность исследуемого препарата. Мы полагаем, что все три основных компонента изучаемого препарата – L-аргинин, спиронолактон и BioR способны увеличить активность ферментов антиоксидантной защиты и снизить уровень продуктов ПОЛ.

Выводы

В результате доклинических исследований, проведенных на модели хронического гепатита у мышей, индуцированного тетрахлорметаном, установлено выраженное гепатопротекторное и антиоксидантное действие многокомпонентного препарата Neamon-hera. Его применение способствовало значительному уменьшению массового коэффициента печени, активности ферментов цитолиза, содержания общего билирубина и продуктов перекисного окисления липидов, приводило к увеличению активности ферментов антиоксидантной защиты.

Разработка препарата Neamon-hera стала возможной благодаря научным исследованиям безвременно ушедшего профессора Бориса Ивановича Пария.

1. Компенсированный цирроз печени у взрослых. Национальный клинический протокол. Республика Молдова. – Кишинев, 2008. – 79 с.
2. Moore K. P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / Moore K. P., Aithal G. P. // Gut. – 2006, Oct. – V. 55, Suppl 6. – P. 1–12.
3. Шипулин В. П. Токсические гепатиты: как повысить эффективность лечения / Шипулин В. П., Чернявский В. В. // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 348. – С. 25–29.
4. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease / Vissers YL, Debats IB, Luiking YC [et al.] // Nutr Res Rev. – 2004. – V. 17 (2). – P. 193–210.
5. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety / Santos J, Planas R, Pardo A. [et al.] // J. Hepatol. – 2003. – V. 39. – P. 187–92.
6. Rudik V. F. Optimization of the nutrient medium composition for cultivation of *Spirulina platensis* Geitl. (Cyanophyta) by the mathematical method of experimental design / Rudik V. F., Bulmaga V. L., Maksakova S. V. // International Journal on Algae. – 2008. – V. 10 (2). – P. 131–140.
7. Кондрачки Людмила. Клинико-метаболические изменения и их коррекция у больных с циррозом печени / Кондрачки Людмила // Дисс. канд. мед. наук. – Кишинев, 2009. – 109 с.
8. Effects of TJN-101, a lignan compound isolated from *Schisandra* fruits, on liver fibrosis and on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with chronic liver injury induced by CCl₄ / Takeda S, Kase Y, Arai I. [et al.] // Nihon Yakurigaku Zasshi. – 1987. – V. 90 (1). – P. 51–65.
9. An intravital microscopic study of the hepatic microcirculation in cirrhotic mice models: relationship between fibrosis and angiogenesis / Vanheule E, Geerts AM, Van Huysse J. [et al.] // Int J Exp Pathol. – 2008. – V. 89 (6). – P. 419–32.
10. Uchiyama M. Determination of Malonaldehyde Precursor in Tissues by Thiobarbituric Acid Test / Uchiyama, M., Mihara, M. // Anal. Biochem. – 1978. – V. 86. – P. 271–8.
11. Buege J. A. Microsomal lipid peroxidation / Buege J. A., Aust S. D. // Methods Enzymol. – 1978. – V. 52. – P. 302–10.
12. Beauchamp C. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels / Beauchamp C., Fridovich I. // Anal Biochem. – 1971. – V. 44 (1). – P. 276–87.
13. Thomson J. F. Spectrophotometric assay of catalase with perborate as substrate / Thomson J. F., Nance S., Tollaksen S. L. // Proc Soc Exp Biol Med. – 1978. – V. 157 (1). – P. 33–5.
14. Paglia D. E. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase / Paglia D. E., Valentine W. N. // J. Lab Clin Med. – 1967. – V. 70 (1). – P. 158–69.
15. Каркищенко Н. Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М., 2010. – С. 26–30.
16. Differential expression and localization of nitric oxide synthases in cirrhotic livers of bile duct-ligated rats / Wei CL, Khoo HE, Lee KH, Hon WM // Nitric Oxide. – 2002. – V. 7 (2). – P. 91–102.
17. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease / Vissers YL, Debats IB, Luiking YC [et al.] // Nutr Res Rev. – 2004. – V. 17 (2). – P. 193–210.
18. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide / Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N [et al.] // Hepatology. – 1995. – V. 22 (5). – P. 1430–5.

19. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis / Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – V. 27 (2). – P. 377–82.
20. Magni P. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications / Magni P, Motta M. // *Curr Hypertens Rep*. – 2005. – V. 7 (3). – P. 206–11.
21. The utilization of some coordination compounds of V(IV) and CO(III) as regulators of the content of bioactive substances with antioxidant properties at *Spirulina platensis* / Bulimaga V., Rudic V., Efre-mova N. [et al.] // *The Annals of the University of Oradea*. – 2011. – Tom. XVIII, Issue: 1. – P. 59–65.
22. Nishida K. Gamma-glutamylcysteinylethyl ester attenuates progression of carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice / Nishida K, Ohta Y, Ishiguro I. // *Toxicology*. – 1998. – V. 126. – P. 55–63.
23. Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis / Cabré M., Camps J., Paternáin JL, [et al.]. – *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2000. – V. 27 (9). – P. 694–9.

**В. В. Валика, С. Б. Парий, Л. Г. Руснак, А. И. Унгуряну,
Е. С. Николай, М. П. Тодираш**

Доклиническое исследование гепатопротекторной эффективности нового комбинированного препарата Neamon-hera

Комбинированный лекарственный препарат Neamon-hera, разработанный в Научном центре исследования лекарств (НЦИЛ) при ГУМФ имени Николая Тестемицану, содержит активные ингредиенты: аспарат аргинина, спиринолактон, BioR (экстракт биомассы спирулины). Цель работы – доклиническая оценка гепатопротекторного действия препарата Neamon-hera по динамике биохимических печеночных проб, показателям системы ПОЛ и антиоксидантной защиты при экспериментальном гепатите, индуцированном четыреххлористым углеродом (CCl₄). В результате проведенных исследований было установлено, что лечение животных препаратом Neamon-hera способствует значительному уменьшению поврежденной печени, вызванных четыреххлористым углеродом. Применение препарата приводило к нормализации массы тела и массового коэффициента печени, значительному уменьшению активностей аланин- и аспаратаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, содержания общего билирубина и холестерина в сыворотке крови. Кроме того, применение препарата у животных с хроническим гепатитом способствовало уменьшению продуктов перекисного окисления липидов и увеличению активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза). Таким образом, доклинические исследования, проведенные на модели хронического гепатита у мышей, показали гепатопротекторную и антиоксидантную эффективность препарата Neamon-hera. Наличие таких фармакологических свойств позволяет предположить целесообразность его использования в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов и цирроза печени. Благодаря тому, что препарат имеет широкий спектр действия и многофункционален, он предназначен для обеспечения комплексного терапевтического эффекта.

Ключевые слова: комбинированный препарат, Neamon-hera, гепатозащитное действие, антиоксидантное действие

**В. В. Валика, С. Б. Парий, Л. Г. Руснак, А. И. Унгуряну,
Е. С. Николай, М. П. Тодираш**

Доклінічні дослідження гепатопротекторної ефективності нового комбінованого препарату Neamon-hera

Комбінований лікарський препарат Neamon-hera, розроблений у Науковому центрі дослідження ліків при ДУМФ імені М. Тестемицану, містить активні інгредієнти: аспарат аргініну, спіринолактон, BioR (екстракт біомаси спіруліни). Мета роботи – доклінічна оцінка гепатопротекторної дії препарату Neamon-hera за динамікою біохімічних печінкових проб, показниками системи ПОЛ та антиоксидантного захисту за експериментального гепатиту, індукованого тетрахлорметаном (CCl₄). У результаті проведених досліджень встановлено, що лікування експериментальних тварин (мишей) препаратом Neamon-hera сприяє значному зменшенню ушкоджень печінки, викликаних тетрахлорметаном. Застосування препарату призводило до нормалізації маси тіла та масового коефіцієнта печінки, значного зменшення активностей аланін- та аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, умісту загального білірубіну та холестерину в сироватці крові. Крім того, застосування препарату в тварин з хронічним гепатитом сприяло зменшенню вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів та збільшенню активності ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, глутатионпероксидази). Таким чином, доклінічні дослідження, проведені на моделі хронічного гепатиту в мишей, показали наявність гепатопротекторної та антиоксидантної ефективності препарату Neamon-hera. Наявність таких фармакологічних властивостей дозволяє припустити доцільність його використання в комплексному лікуванні хронічних вірусних гепатитів та цирозу печінки. Завдяки широкому спектру дії та багатофункціональності препарат може забезпечувати комплексний терапевтичний ефект.

Ключові слова: комбінований препарат, Neamon-hera, гепатозахисна дія, антиоксидантна дія

V. Valica, S. Parii, L. Rusnac, A. Ungureanu, E. Nicolai, M. Todiras
Preclinical studies of hepatoprotective efficacy of a new combined drug Neamon-hepa

Neamon-hepa is a combined drug preparation, developed at the Scientific Center of Drug Research at the State University of Medicine and Pharmacy "N. Testemitanu". The preparation contains active ingredients: arginine aspartate, spironolactone and BioR (extract of *Spirulina platensis* biomass). The aim of the work was to demonstrate the hepatoprotective efficacy of combined drug Neamon-hepa in the preclinical experiments on mice with toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride (CCl₄). It has been found that treatment with Neamon-hepa significantly reduced CCl₄-induced damage. The treatment with Neamon-hepa normalized the body weight and liver/body weight ratio, significantly lowered alanine- and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase activities, the total bilirubin and serum cholesterol levels. The treatment of mice with carbon tetrachloride during three weeks decreased significantly the activity of hepatic antioxidant enzymes: superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx). Meanwhile the level of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) increased almost twofold. The administration of Neamon-hepa to mice with experimental liver damage contributed to the increase of antioxidant enzyme activities and reduce the level of lipid peroxidation products. These findings suggest that Neamon-hepa exhibits potent hepatoprotective and antioxidant effects in mice treated with CCl₄. Preclinical studies of Neamon-hepa capsules demonstrated its polyfunctional action. The drug spectrum of activity suggest its useful for the treatment of hepatitis symptoms and to reduce the risk of liver cirrhosis complications.

Key words: combined drug, Neamon-hepa, hepatoprotective effects, antioxidant properties

Поступила: 25.12.2013 г.

Контактное лицо: Парий Сергей Борисович, д.ф.н., профессор, Научный Центр Исследования Лекарств Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета, Кишинев, Республика Молдова. Тел.: +37 322 205 454. Электронная почта: valicavlad@gmail.com