



Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени

Р.Ф. Баттерворт¹, А. Канбэй²

¹ Монреальский университет (Больница св. Луки), Монреаль, Квебек, Канада

² Магдебургский университет (университетская клиника), Магдебург, Германия

Общая информация. Во всем мире неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является лидером среди хронических заболеваний печени, при этом число новых методов контроля и лечения является ограниченным.

Резюме. L-орнитин-L-аспартат (LOLA) обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой инфильтрацией печени различной этиологии, а результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что 12-недельное лечение принимаемым внутрь L-орнитином-L-аспартатом (6–9 г/день) приводит к дозозависимому уменьшению активности ферментов печени и уровня триглицеридов, а также к значимым улучшениям соотношений плотности печени/селезенки на КТ. В предварительном отчете описано улучшение печеночной микроциркуляции у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) после лечения L-орнитином-L-аспартатом. Механизмы, обеспечивающие благоприятное действие L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой дистрофии печени / неалкогольном стеатогепатите, помимо доказанного эффекта — снижения уровня аммиака, включают метаболические трансформации компонентов LOLA (аминокислот L-орнитина и L-аспартата) в L-глутамин, L-аргинин и глутатион. Действие этих метаболитов установлено и заключается в предотвращении перекисного окисления липидов, улучшении печеночной микроциркуляции, кроме того, они обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

Ключевые положения. (1) L-орнитин-L-аспартат эффективно улучшает ключевые проявления неалкогольной жировой дистрофии печени/неалкогольного стеатогепатита; (2) были предложены и описаны новые механизмы действия LOLA, отличные от снижения уровня аммиака; (3) в настоящее время необходимо проведение дальнейших исследований в клинических условиях.

Ключевые слова: L-орнитин-L-аспартат, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротекция, антиоксидант, печеночная микроциркуляция, глутамин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: Исследование частично финансировано Канадскими институтами исследований в области здравоохранения (CIHR).

Для цитирования: Баттерворт Р. Ф., Канбэй А. Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):24–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30>

Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Roger F. Butterworth¹, Ali Canbay²

¹ University of Montreal (St-Luc Hospital), Montreal, QC, Canada

² University of Magdeburg (University Hospital), Magdeburg, Germany

Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading chronic hepatic condition worldwide and new approaches to management and treatment are limited.

Summary. L-ornithine L-aspartate (LOLA) has hepatoprotective properties in patients with fatty liver of diverse etiology and results of a multicenter randomized clinical trial reveal that 12 weeks treatment with oral LOLA (6–9 g/d) results in a dose-related reduction in activities of liver enzymes and triglycerides together with significant improvements of liver/spleen CT ratios. A preliminary report described improvements of hepatic microcirculation in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) following treatment with LOLA. Mechanisms responsible for the beneficial effects of

LOLA in NAFLD/NASH involve, in addition to its established ammonia-lowering effect, metabolic transformations of the LOLA-constituent amino acids L-ornithine and L-aspartate into L-glutamine, L-arginine, and glutathione. These metabolites have well-established actions implicated in the prevention of lipid peroxidation, improvement of hepatic microcirculation in addition to anti-inflammatory, and anti-oxidant properties.

Key messages. (1) LOLA is effective for the treatment of key indices in NAFLD/NASH. (2) Mechanisms other than LOLA's ammonia-lowering action have been postulated. (3) Further assessments in the clinical setting are now required.

Keywords: L-ornithine L-aspartate, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatoprotection, antioxidant, hepatic microcirculation, glutamine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: Study funded in part by The Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

For citation: Butterworth R. F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):24–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) во всем мире стала лидером среди хронических заболеваний печени, что в значительной степени связано с ожирением и метаболическим синдромом. Патологический спектр неалкогольной жировой болезни печени простирается от простого стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до фиброза печени с последующим развитием цирроза, который во многих случаях приводит к гепатоцеллюлярной карциноме [1].

Учитывая ведущую роль печени в выведении избытка аммиака, неудивительно, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом отмечается гипераммониемия [2], и, кроме того, было доказано накопление аммиака при жировой болезни печени как у пациентов, так и в животных моделях заболевания [3].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) — это смесь эндогенных аминокислот с доказанной способностью усиливать выведение аммиака оставшимися гепатоцитами и скелетными мышцами пациентов с циррозом [4]. Последние сообщения позволяют предположить, что L-орнитин-L-аспартат, помимо его доказанной роли в детоксикации аммиака, оказывает непосредственное защитное действие на печень. В содержащем революционные результаты сообщении Grungreiff и Lambert-Baumann [5] представлены данные по 463 пациентам с жировой инфильтрацией печени, у 29 % из которых заболевание было неалкогольного происхождения, получавшим перорально L-орнитин-L-аспартат в разных дозах в течение 30–90 дней. Лечение L-орнитин-L-аспартатом привело к значимому уменьшению повышенных уровней ферментов печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы) в крови (до 70 %) (табл. 1), что свидетельствовало об улучшении функции печени, причем эффект был дозозависимым. Результаты лечения были более выраженными у пациентов с жировой инфильтрацией печени, чем у пациентов с циррозом, а анализ в подгруппах

показал, что оптимальных результатов, касающихся снижения ферментов печени, достигали только те пациенты, которые полностью воздерживались от употребления алкоголя.

L-орнитин-L-аспартат при лечении неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита

Как указано выше, L-орнитин-L-аспартат проявляет гепатопротекторные свойства у пациентов с жировой болезнью печени различной этиологии. Для изучения этого вопроса непосредственно в отношении неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита было предпринято многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование, включающее использование нескольких доз, с целью оценки эффективности L-орнитин-L-аспартата, принимаемого внутрь, на протяжении 12-недельного периода; в нем участвовали 72 таких пациента. Пациентам был диагностирован неалкогольный стеатогепатит в соответствии с «Рекомендациями по лечению неалкогольного стеатогепатита» в редакции 2010 г.: соотношение плотности печени и селезенки на КТ меньше 1, уровень аланинаминотрансферазы в 1,3 раза выше верхней границы нормы, возраст 18–65 лет. Спустя 12 недель лечения принимаемым внутрь L-орнитином-L-аспартатом отмечалось значимое дозозависимое снижение уровней аланинаминотрансферазы, наряду со значимым уменьшением концентрации триглицеридов. Кроме того, после лечения L-орнитином-L-аспартатом значительно улучшались КТ соотношения печень/селезенка [6].

В ходе последующего исследования 78 пациентам с неалкогольным стеатогепатитом, у которых проявились нарушения печеночной микроциркуляции, проводили полигепатографию, модифицированный способ неинвазивной оценки внутрипеченочного кровотока. Изменения, которые вызывает

Таблица 1. Действие L-орнитин-L-аспартата (для приема внутрь) в отношении ферментов печени у 463 пациентов с жировой болезнью печени

Table 1. Effect of LOLA (oral formulation) on liver enzymes in 463 patients with fatty liver

	Аспаратамино- трансфераза (Ед/л)	Аланинамино- трансфераза (Ед/л)	Гамма-глутамил- трансфераза (Ед/л)
Начало лечения L-орнитин- L-аспартатом*	48,1 ± 53,7	52,6 ± 44,7	155,4 ± 236,7
Окончание лечения L-орнитин- L-аспартатом	25,7 ± 16,1	39,2 ± 36,5	60,9 ± 56,3
Разница, %	-46,60	-40,57	-60,82

Примечание: * — 9 г/день, 60 дней, гранулы Геп-Мерц (Merz Pharmaceuticals GmbH). LOLA — L-орнитин-L-аспартат.
Note: * — 9 g/d, 60 days, Hepa-Merz granules (Merz Pharmaceuticals GmbH). LOLA — L-ornithine L-aspartate.

L-орнитин-L-аспартат, включали уменьшение сопротивления сосудов и аномалий формы волны и амплитуды (уровень синусоидальных капилляров). Улучшения печеночной микроциркуляции отмечались у всех пациентов, даже при наличии фиброза 0–1 стадии [7].

Механизмы гепатопротекции, обусловленные действием L-орнитин-L-аспартата, при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите

Патогенез неалкогольной жировой дистрофии печени полностью не выяснен. Однако значительное внимание привлекла «гипотеза двойного удара», согласно которой первоначальный удар, связанный с нарушением метаболизма липидов, приводит к накоплению жиров. Второй удар связан с рядом факторов, включая оксидативный стресс и воспаление.

Главный механизм действия L-орнитин-L-аспартата, который лежит в основе его свойств в качестве детоксиканта аммиака при хроническом заболевании печени, включает выведение аммиака посредством двух различных путей, а именно, синтеза мочевины (L-орнитин является промежуточным продуктом метаболизма в цикле образования мочевины) перипортальными гепатоцитами и синтеза глутамина с помощью фермента глутаминсинтетазы (GS), локализованного как в перивенозных гепатоцитах, так и в скелетных мышцах. Точно установлено, что в образцах биопсии печени пациентов с гистологически подтвержденным стеатозом и повышенными уровнями трансаминаз и билирубина сыворотки поток через метаболический путь глутаминсинтетазы уменьшен на 50 % [8]. Эти данные согласовываются со значительным ухудшением высокоаффинного метаболического пути выведения аммиака, включающего глутаминсинтетазу, локализованную в перивенозных гепатоцитах.

Проведенные в последние годы исследования позволили выявить ряд механизмов, связанных

с воздействием L-орнитин-L-аспартата на саркопению, а также на промежуточный печеночный метаболизм, оксидативный стресс и перекисное окисление липидов, которые могут влиять на гепатопротекторные эффекты L-орнитин-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите.

Саркопения

Саркопения, определяемая как прогрессирующая потеря массы, силы и функции мышц, является одним из факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Механизмы, связывающие саркопению с неалкогольной жировой болезнью печени, включают провоспалительные факторы, обладающие потенциалом приводить к поражению печени [9]. Сообщалось, что лечение L-орнитином-L-аспартатом пациентов с циррозом [10, 11] и экспериментальных животных с хронической печеночной недостаточностью [12] приводит к восстановлению протеостаза мышц и к значительному улучшению функции мышц. Возможно, что очевидные гепатопротекторные свойства L-орнитин-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени опосредуются, по крайней мере частично, механизмами, включающими улучшение функции скелетных мышц. Продолжаются дополнительные оценки этой вероятности.

Глутамин

Лечение экспериментального хронического заболевания печени L-орнитином-L-аспартатом приводит к значимому трехкратному увеличению уровня глутамин в плазме, что является следствием протекающей в два этапа реакции, включающей трансаминирование L-орнитина до глутамата, обязательного субстрата глутаминсинтетазы [13]. Аналогично, внутривенные инфузии L-орнитин-L-аспартата приводят к значимому увеличению уровней глутамата в плазме и к восстановлению глутамин у пациентов с хроническим заболеванием печени [14]. Восстанов-

ление синтеза глутамина в печени может представлять собой важный этап, относящийся к гепатопротекторным свойствам L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите, исходя из данных о том, что применение глутамина приводит к улучшению состояния печени, чье поражение вызвано рядом факторов, включая травму, ишемию/реперфузию, а также факторами, обусловленными хроническим употреблением алкоголя [15, 16]. Позднее отчеты о двух исследованиях экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита продемонстрировали значительные гепатопротекторные эффекты глутамина [17, 18]. В ходе первого из этих исследований неалкогольная жировая болезнь печени была индуцирована рационом с высоким содержанием жиров, а прием внутрь глутамина привел к снижению экспрессии печеночных маркеров оксидативного стресса и ингибированию транскрипционного фактора NFkB p65, что сопровождалось снижением выраженности стеатоза печени. В ходе второго исследования гепатопротекторное действие пероральных добавок глутамина при неалкогольном стеатогепатите, индуцированном диетой западного образца, было связано с защитой от перекисного окисления липидов в печени. Кроме того, добавки глутамина обуславливали значимое уменьшение провоспалительной активности (рис. 1).

Глутатион

Другой важный продукт глутамата — производного L-орнитина-L-аспартата, а именно глутатион (GSH), является сильным антиоксидантом, обладающим нужными свойствами для контроля окислительного повреждения, и было доказано, что лечение L-орнитином-L-аспартатом корректирует потерю глутатиона в сыворотке животных с печеночной недостаточностью, обусловленной токсическим поражением печени [19]. В совокупности эти данные представляют убедительное объяснение гепатопротекторного действия L-орнитина-L-аспартата, а именно антиоксидантных свойств двух продуктов его метаболизма (глутамина и антиоксиданта глутатиона).

Применение антиоксидантов для лечения неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита к настоящему времени предлагалось и оценивалось неоднократно с несколько неоднозначными результатами. Первые исследования по применению витамина Е у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени привели к улучшению уровней трансаминаз. Однако эффекты, касающиеся гистологического улучшения, остаются неоднозначными. На данный момент первые клинические исследования с применением гипополипидемического антиоксиданта пробуккола привели к неутешительным результатам [20]. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований.

Оксид азота

Было предположено, что изменения синусоидальной перфузии при стеатозе приводят к компрессии синусоидальных пространств и к последующим нарушениям печеночной микроциркуляции [21]. Поэтому увеличение выработки или высвобождения вазоактивного модулятора оксида азота (NO) может обеспечить новую эффективную стратегию предотвращения и лечения неалкогольной жировой болезни печени [22]. Действительно, результаты двух исследований представили доказательства, соответствующие этой возможности. В ходе первого исследования было доказано, что применение [O(2)-винил-1(пирролидин-1-ил) диазен-1-иум-1,2-диолата], V_PYRRO/NO, оказывает защитное действие в отношении стеатоза печени, индуцированного рационом с высоким содержанием жиров. Было предположено, что такие нацеленные на печень донаторы NO, не оказывающие системного гипотензивного действия, представляют перспективную терапевтическую стратегию при неалкогольной жировой болезни печени [22].

В ходе второго исследования, которое также непосредственно касалось NO, было установлено, что применение L-аргинина, субстрата синтазы оксида азота, улучшает микрососудистую перфузию при жировой болезни печени [23]. Эти данные о благоприятном эффекте L-аргинина представляют особый интерес, учитывая результаты исследований при экспериментальном хроническом заболевании печени, которые четко продемонстрировали, что лечение L-орнитином-L-аспартатом приводило к значимому 2,5-кратному увеличению уровней L-аргинина в плазме [13]. Кроме того, сообщалось об увеличении уровней циркулирующего L-аргинина у пациентов с циррозом после лечения L-орнитином-L-аспартатом [14]. Эти данные указывают на механизм, посредством которого L-орнитин-L-аспартат обладает потенциалом для улучшения микроциркуляции при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите, а именно, на обеспечение увеличения концентраций производного L-орнитина-L-аспартата L-аргинина, необходимого для синтеза NO (рис. 2).

Заключение

Данные клинических исследований подтверждают тезис о том, что L-орнитин-L-аспартат обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / неалкогольным стеатогепатитом. Эти данные включают способность L-орнитина-L-аспартата уменьшать повышенные уровни ферментов печени, в том числе уровни аланинаминотрансферазы, а также снижать уровни триглицеридов в сыворотке. Кроме того, лечение L-орнитином-L-аспартатом приводит к значительным улучшениям соотношения плотности

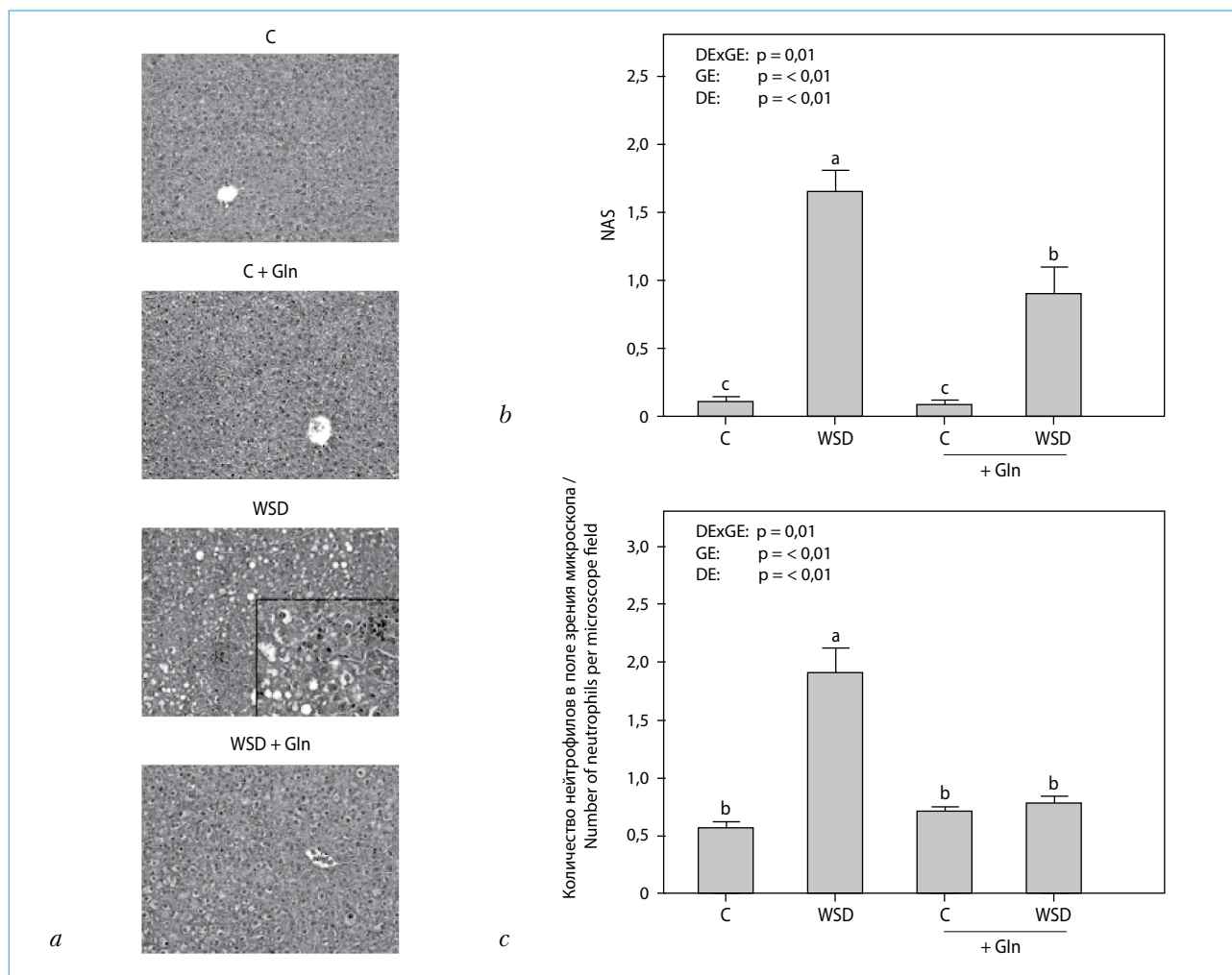


Рис. 1. Влияние глутамина на гистологию печени, на показатели оценки неалкогольной жировой болезни печени и провоспалительную активность, связанную с диетой по западному образцу. Показатели поражения печени у самок мышей, получающих контрольную диету или рацион по западному образцу с добавкой или без добавки глутамина в течение 6 недель. *a* — типичные микрофотоснимки срезов печени (окрашивание гематоксилином и эозином; исходные увеличения $\times 200$ и $\times 400$); *b* — оценка гистологии печени с помощью NAS; *c* — количество нейтрофилов в ткани печени. Показатели являются средними величинами $\pm$ стандартная погрешность средней величины, $n = 7-8$. Средние величины без общего буквенного значения различаются, $p < 0,05$. Gln — глутамин; WSD — диета по западному образцу; C — контроль; DE — эффект диеты; GE — эффект глутамина; DEXGE — взаимодействие между диетой и глутамином; NAS — оценка активности неалкогольной жировой болезни печени. По материалам Sellmann et al. [18] и с их разрешения.

Fig. 1. Effects of Gln on liver histology, NAFLD scores, and proinflammatory activity associated with a WSD. Indices of liver damage in female mice fed a control diet or a WSD with or without supplemental Gln for 6 weeks. *a* — representative photomicrographs of liver sections (hematoxylin and eosin staining; original magnifications: $\times 200$ and $\times 400$); *b* — evaluation of liver histology using the NAS; *c* — number of neutrophils in the liver tissue. Values are means $\pm$ SEMs, $n = 7-8$. Means without a common letter differ, $p < 0.05$. Gln — glutamine; WSD — Western-style diet; C — control; DE — diet effect; GE — glutamine effect; DEXGE — interaction between diet and glutamine; NAS — non-alcoholic fatty liver disease activity score. From Sellmann et al. [18] with permission.

печени/селезенки по данным КТ. Возможные механизмы, отвечающие за благоприятный эффект L-орнитина-L-аспартата, включают увеличение превращения аминокислот — компонентов L-орнитина-L-аспартата в глутамин, L-аргинин и глутатион. И глутамин, и глутатион обладают гепатопротекторными свойствами, направленными

против эффектов оксидативного стресса и перекисного окисления липидов при экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите. Известно, что L-аргинин улучшает микроциркуляторные нарушения, обусловленные этими заболеваниями, посредством увеличения синтеза NO.

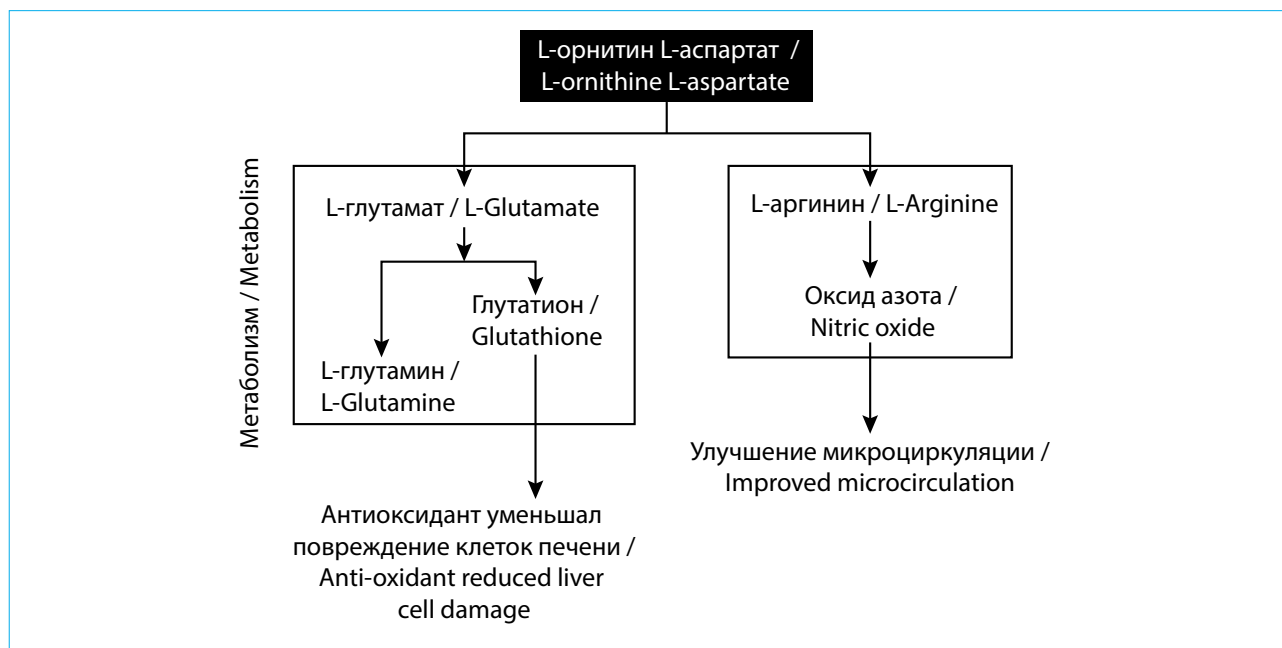


Рис. 2. Механизмы, предположительно объясняющие гепатопротекторные эффекты L-орнитина -L-аспартата при неалкогольной жировой дистрофии печени / неалкогольном стеатогепатите. LOLA — L-орнитин-L-аспартат; NO — оксид азота; GS — глутаминсинтетаза; NOS — синтаза оксида азота; TA — трансаминаза.

Fig. 2. Mechanisms proposed to account for the hepatoprotective effects of LOLA in NAFLD. LOLA — L-ornithine L-aspartate; NO — nitric oxide; GS — glutamine synthetase; NOS — nitric oxide synthase; TA — transaminase.

Было предположено, что применение нового морфологического метода обнаружения повышения концентраций аммиака в печени, которое, как доказано, коррелирует с тяжестью хронического заболевания печени, может быть полезным для прогнозирования результатов лечения пациентов с жировой дистрофией печени [3]. Приведенное в этой статье дополнительное разъяснение связанных с аммиаком сигнальных путей и их промежуточных продуктов потенциально может использоваться не только для идентификации патофизиологических механизмов при этих заболеваниях, но и для разработки

новых терапевтических стратегий и подбора биомаркеров для стратификации риска в отношении неалкогольной жировой дистрофии печени / неалкогольного стеатогепатита. В настоящее время необходимо проведение дополнительных исследований с целью подтверждения релевантности этих механизмов по отношению к патогенезу неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита в популяции пациентов и для оценки эффективности L-орнитина-L-аспартата в условиях надлежащим образом спланированных клинических исследований.

Литература / References

1. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Val-la D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593–608.
2. Felipe V., Urios A., Montesinos E. et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2012;27:51–8.
3. Gutierrez-de-Juan V., Lopez de Davalilo S., Fernandez-Ramos D. et al. A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One.* 2017;12:e0173914.
4. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Effect of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004
5. Grungreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine L-aspartate granules in chronic liver diseases. *Med Welt.* 2001;52:219–26.
6. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W., Xie Y., Luo H.S., Tan S.Y. et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2013;21:528–32.
7. Ermolova T., Ermolov S. Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine L-aspartate in chronic liver disease patients. *J Hepatol.* 2018;68(Suppl 1):S585–6.
8. Kaiser S., Gerok W., Haussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: new aspects on the pathogenesis of hyperammonaemia in chronic liver disease. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:535–42.
9. Bhanji R.A., Narayanan P., Allen A.M., Watt K.D. Sarcopenia in hiding: the risk and consequence of underes-

- timating muscle dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2017;66:2055–65.
10. Reynolds N., Downie K., Smith K., Kircheis G., Rennie M.J. Treatment with L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(Suppl 1):3.
 11. Pasha Y., Leech R., Violante I.R., Cook N., Crossey M.M.E., Taylor-Robinson S.D. The brain-muscle axis in minimal hepatic encephalopathy (MHE): a placebo-controlled, longitudinal double-blind trial with L-ornithine L-aspartate (LOLA) — preliminary results. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7:S1–S21.
 12. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.P.K.J., Ten Have G.A.M., Prayson R. et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65:2045–58.
 13. Rose C., Michalak A., Pannunzio P., Therrien G., Quack G., Kircheis G. et al. L-ornithine L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis*. 1998;13:147–57.
 14. Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmuller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma aminoacids in patients with cirrhosis. A doubleblind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol*. 1993;19:424–30.
 15. Stangl R., Szijarto A., Onody P., Tamas J., Tatrai M., Hegedus V. et al. Reduction of liver ischemia-reperfusion injury via glutamine pretreatment. *J Surg Res*. 2011;166:95–103.
 16. Peng H.C., Chen Y.L., Chen J.R., Yang S.S., Huang K.H., Wu Y.C. et al. Effects of glutamine administration on inflammatory responses in chronic ethanol-fed rats. *J Nutr Biochem*. 2011;22:282–8.
 17. Lin Z., Cai F., Lin N., Ye J., Zheng Q., Ding G. Effects of glutamine on oxidative stress and nuclear factor- κ B expression in the livers of rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*. 2014;7:365–70.
 18. Sellmann C., Jin C.J., Degen C., De Bandt J.P., Bergheim I. Oral glutamine supplementation protects female mice from non-alcoholic steatohepatitis. *J Nutr*. 2015;145:2280–6.
 19. Najmi A.K., Pillai K.K., Pal S.N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of L-ornithine L-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Ind J Pharmacol*. 2010;42:384–7.
 20. Adams L.A., Angelo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2006;82:315–22.
 21. Ramalho F.S., Fernandez-Monteiro I., Rosello-Catafau J., Peralta C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir Bras*. 2006;21:48–53.
 22. Kus K., Walczak M., Maslak E., Zakrzewska A., Gonciarz-Dytman A., Zabielski P. et al. Hepatoselective Nitric Oxide (NO) Donors, VPYRRO/NO and V-PROLI/NO, in non-alcoholic fatty liver disease: a comparison of antisteatotic effects with the biotransformation and pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*. 2015;43:1028–36.
 23. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental animal model of hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2005;70:129–36.

Сведения об авторах

Баттерворт Роджер Ф.* — Монреальский университет (Больница св. Луки).
Контактная информация: rb@enceph.com

Канбэй Али — Магдебургский университет (университетская клиника).

Information about the authors

Roger F. Butterworth* — University of Montreal (St-Luc Hospital).
Contact information: rb@enceph.com

Ali Canbay — University of Magdeburg (University Hospital).

Оригинальная статья:

Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.
Butterworth RF and Canbay A. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–68.

Поступила: 13.03.2018 Принята: 21.06.2018 Опубликовано онлайн: 17.07.2018

Received: 13.03.2018 Accepted: 21.06.2018 Published online: 17.07.2018

Данная публикация была подготовлена ООО «Контент Эд Нэт» в соответствии с лицензией от издателя. Несмотря на все усилия, принятые при подготовке данной публикации, S. Karger AG и ООО «Контент Эд Нэт» не несут ответственности или каким-либо образом не отвечают за достоверность информации, любые ошибки, упущения, неточности или любые последствия, вытекающие из них. Информация о перечне сертифицированных продуктов должна быть пересмотрена до назначения лекарственного препарата.

Данная статья напечатана и переведена с оригинальной статьи на английском языке ООО «Контент Эд Нэт». S. Karger AG не несет ответственности за любые ошибки или неточности, которые могут возникнуть в процессе перевода.

© Материал воспроизведен в соответствии с лицензией от S. Karger A. G.

129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 391 17 62
admin.ru@contentednet.com



* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author