

О. М. Олещук¹, М. І. Луканюк¹, Г. Я. Лой¹, В. А. Дацко², Х. І. Мочернюк¹
¹ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
²ІНСТИТУТ СЕРЦЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ, КИЇВ

ВПЛИВ L-ОРНІТИНУ L-АСПАРТАТУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ПЕРЕБІГ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ГЕПАТИТІ

Вступ. Печінка є одним з найважливіших органів в організмі людини, адже виконує численні життєво важливі функції, зокрема бере участь у детоксикації, метаболізмі, синтезі й обміні протеїнів, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінералів та інших речовин. Вона постійно піддається впливу токсичних речовин, що може призводити до серйозних захворювань як самого органа, так і інших систем організму. Гострі й хронічні захворювання печінки є основними причинами захворюваності та смертності в усьому світі. Лікарський засіб L-орнітину L-аспартат продемонстрував перспективні результати щодо виживаності та поліпшення клінічних проявів у рандомізованих клінічних випробуваннях при печінковій недостатності. Завдяки поєднанню двох амінокислот (L-орнітину і L-аспарагінової кислоти), які беруть участь у синтезі сечовини, L-орнітину L-аспартат має великий фармакотерапевтичний потенціал у лікуванні й інших патологій печінки, в тому числі гострого токсичного ураження органа, та може суттєво покращити виживаність і стан пацієнтів.

Мета дослідження – вивчити вплив L-орнітину L-аспартату на функціональний стан печінки та перебіг метаболічних процесів в ураженому органі при гострому токсичному ураженні печінки.

Методи дослідження. Експериментальну роботу виконано на білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 170–180 г. Гострий токсичний гепатит моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення тетрахлорметану з розрахунку 2 г/кг маси тіла у вигляді 50 % олійного розчину на оливковій олії. Щури групи контролю отримували ідентичний об'єм оливкової олії. Внутрішньочеревно щоденно в дозі 200 мг/кг маси тварини вводили 0,5 % розчин L-орнітину L-аспартату у вигляді лікарського засобу "ГЕПА-МЕРЦ" (виробник "Мерц Фарма ГмбХ і Ко.") в ампулах по 10 мл. Дослідження проводили на 3-тю і 7-му доби, що відповідає періодам виникнення вогнищ некрозу на фоні посиленого відкладання жиру та початку регенераторних процесів.

Результати й обговорення. Результати проведених експериментальних досліджень показали, що L-орнітину L-аспартат забезпечує багатовекторний вплив на морфофункціональний стан печінки та спричиняє виражений гепатопротекторний ефект при гострому токсичному гепатиті. Препарат відновлює структуру та функції клітин печінки, сприяє регенерації гепатоцитів, знижує прояви цитолізу і холестази, сприяє покращенню метаболічних процесів, підвищує протеїносинтезувальну функцію, зменшує прояви ендотоксикозу.

Висновки. При гострому токсичному гепатиті терапія з використанням L-орнітину L-аспартату сприяє ефективному відновленню морфофункціонального стану печінки, запобігаючи виникненню таких патологій, як синдром цитолізу та внутрішньопечінковий холестаз.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: L-орнітину L-аспартат; гепатопротекторна дія; печінка; гепатит.

ВСТУП. Печінка є одним з найважливіших органів людського тіла, виконуючи понад 5000 різних функцій, включаючи детоксикацію, регуляцію гормонів, метаболізм речовин, синтез протеїнів та боротьбу з інфекціями. Вона постійно піддається впливу різних токсичних речовин, що може призводити до гострих уражень [1, 2]. Гостре ураження печінки розвивається внаслідок ушкодження гепатоцитів і може прогресувати через кілька стадій, включаючи ушкодження клітин, порушення мітохондріальної проникності та загибель клітин [3]. Важливу роль у патогене-

зі цих процесів відіграють запальні реакції, оксидативний стрес і порушення метаболізму. Крім того, фактори ризику, зокрема генетичні особливості та зовнішні умови, можуть впливати на ступінь ушкодження печінки [4, 5].

Жоден з гепатопротекторів, які зараз використовують у медичній практиці, не відповідає повністю вимогам доказової медицини щодо клінічної ефективності. Водночас низка препаратів, особливо ті, що мають амінокислотне походження, показала переконливі результати у клінічних дослідженнях. Зокрема, до таких препаратів належить L-орнітину L-аспартат (LOLA) [6, 7]. Тому актуальним є визначення

© О. М. Олещук, М. І. Луканюк, Г. Я. Лой, В. А. Дацко, Х. І. Мочернюк, 2024.

ефективності його застосування при гострому токсичному ураженні печінки.

LOLA – це стабільна сіль двох природних амінокислот: L-орнітину та L-аспартату, які мають як загальні шляхи метаболізму, так і специфічні для кожної з них, що і визначає терапевтичні властивості препарату [8].

Мета дослідження – вивчити вплив L-орнітину L-аспартату на функціональний стан печінки та перебіг метаболічних процесів в ураженому органі при гострому токсичному ураженні печінки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проведено на білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях з вихідною масою 170–180 г, яких рандомізували методом випадкової вибірки. Усіх піддослідних тварин поділили на групи. До кожної експериментальної групи входило 6 особин, смертності щурів при цій експериментальній моделі не спостерігали.

Декапітацію тварин проводили під кетаміновим наркозом (внутрішньочеревне введення з розрахунку 75 мг/кг маси тіла тварини). Матеріалом для дослідження були печінка, сироватка крові.

Гострий токсичний гепатит моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення тетрахлорметану (CCl₄) з розрахунку 2 г/кг маси тіла у вигляді 50 % олійного розчину на оливковій олії [9]. Щури групи контролю отримували ідентичний об'єм оливкової олії. Коригувальний чинник у вигляді препарату “ГЕПА-МЕРЦ” (амп. 0,5 % 10 мл, виробник “Мерц Фарма ГмбХ і Ко.”) вводили внутрішньочеревно в дозі 200 мг/кг маси тіла тварини, відповідно, протягом 2 та 6 діб один раз на добу щоденно. Дослідження проводили на 3-тю і 7-му доби, що відповідає періодам виникнення вогнищ некрозу на фоні посиленого відкладання жиру та початку регенераторних процесів [10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.

Зміни морфологічного стану печінки при гострому токсичному гепатиті.

Експериментальна модель із застосуванням CCl₄, яку ми використовували для моделювання

гепатиту в щурів, відтворює основні біохімічні й гістопатологічні зміни, характерні для гострого ураження печінки в людей [11].

У таблиці 1 наведено дані щодо активності аланін- (АлАТ) і аспартатамінотрансфераз (АсАТ) у щурів з токсичним гепатитом без та з лікуванням LOLA на 3-тю і 7-му доби дослідження.

При ушкодженні печінки збільшується гепатоцелюлярна проникність, тому АлАТ і АсАТ вивільнюються та проникають у плазму [12], у зв'язку з чим підвищену активність цих ензимів вважають одним з маркерів розвитку синдрому печінкового цитолізу. В щурів із змодельованим гепатитом активність амінотрансфераз значно зросла через 3 доби: активність ензиму АлАТ достовірно збільшилася на 82,78 % (з (81,88±1,79) ОД/л у групі контролю до (149,67±4,09) ОД/л у групі гепатиту), а активність АсАТ перевищувала показники тварин групи контролю в більш ніж у 4 рази ((440,83±9,40) ОД/л проти (105,83±2,24) ОД/л).

Через 7 діб після моделювання токсичного гепатиту активність амінотрансфераз залишалася суттєво вищою: АлАТ – на 70,30 % ((129,00±2,14) ОД/л у групі гепатиту проти (75,75±1,84) ОД/л у групі контролю), АсАТ – у 4 рази ((417,15±6,12) ОД/л у групі гепатиту проти (105,35±2,02) ОД/л у групі контролю).

Фармакологічна корекція за допомогою LOLA достовірно запобігала зростанню активності амінотрансфераз як на 3-тю добу токсичного гепатиту, так і через 7 діб після його моделювання, що свідчить про здатність препарату попереджувати цитоліз. Таким чином, при застосуванні LOLA показники АлАТ і АсАТ залишалися на 26,07 та 50,82 % нижчими порівняно з тваринами з нелікованим гепатитом через 3 доби ((110,65±5,76) і (216,78±12,64) ОД/л відповідно).

На 7-му добу експерименту в пролікованих тварин активність АлАТ ((98,02±2,73) ОД/л) і АсАТ ((205,00±7,05) ОД/л) була нижчою на 24,02 та 50,86 % відповідно порівняно зі щурами, яким не вводили препарат.

Отже, препарат LOLA проявляє протекторні властивості в гепатоцитах, які піддаються ураженню тетрахлорметаном, зберігаючи їх цілісність та попереджуючи вивільнення

Таблиця 1 – Маса печінки й активність аланін- і аспартатамінотрансфераз у щурів із CCl₄-індукованим гепатитом при лікуванні L-орнітину L-аспартатом

Показник	Контроль	Гепатит	Гепатит + LOLA	3-тя доба		7-ма доба	
				Контроль	Гепатит	Контроль	Гепатит
АлАТ, ОД/л	81,88±1,79	149,67±4,09***	110,65±5,76 ^{ss}	75,75±1,84	129,00±2,14***	98,02±2,73 ^{sss}	
АсАТ, ОД/л	105,83±2,24	440,83±9,40***	216,78±12,64 ^{sss}	105,35±2,02	417,15±6,12***	205,00±7,05 ^{sss}	

Примітки:

1. *** – p<0,001 проти групи контролю.

2. ^{ss} – p<0,01, ^{sss} – p<0,001 проти групи гепатиту.

амінотрансфераз, запобігаючи, таким чином, їх надмірній активності у плазмі й, відповідно, розвитку синдрому цитолізу.

Через запалення, яке виникає в результаті токсичного ураження печінки, відбувається набрякання гепатоцитів, що призводить до оклюзії жовчних проток та, як наслідок, перевантаження гепатоцитів речовинами, екскреція яких стає неможливою, у зв'язку з чим вони потрапляють у системний кровотік. У результаті цих патологічних процесів розвивається внутрішньопечінковий холестаза [13].

Зміни показників холестази, таких, як активність лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) та рівні загального білірубину (ЗБ) і загального холестеролу (ЗХ), у щурів із CCl_4 -індукованим гепатитом без та з лікуванням LOLA на 3-тю і 7-му доби дослідження показано в таблиці 2.

Моделювання тетрахлорметанового гепатиту сприяло розвитку вираженого холестази, внаслідок чого вже через 3 доби різко зростала активність ЛФ (з $197,20 \pm 10,93$ ОД/л у групі контролю до $662,45 \pm 18,19$ ОД/л у групі гепатиту, тобто в понад 3 рази) та ГГТ (з $1,00 \pm 0,09$ ОД/л у групі контролю до $5,15 \pm 0,38$ ОД/л у групі гепатиту, тобто в понад 5 разів). На 7-му добу після індукування патології активність ЛФ ($336,17 \pm 10,09$ ОД/л) та ГГТ ($3,30 \pm 0,16$ ОД/л) усе ще залишалася підвищеною на 72,63 % і в 3 рази відповідно. Лікування за допомогою LOLA через 3 доби сприяло зниженню активності ЛФ (у 2,79 рази) та ГГТ (у 2,67 рази). Високу ефективність препарату спостерігали і через 7 діб експерименту, оскільки активність ензимів залишалася достовірно меншою на 21,86 % для ЛФ і на 44,95 % для ГГТ порівняно з тваринами, які не отримували лікування.

Холестаза сприяє зростанню концентрації всіх складових жовчі, в тому числі холестеролу і білірубину [13]. На 3-тю добу тетрахлорметанового ураження печінки рівень ЗБ зростав у 4 рази (з $2,98 \pm 0,22$ ммоль/л у групі контролю до $12,77 \pm 1,01$ ммоль/л у групі гепатиту), а ЗХ – на

82,65 % (до $2,09 \pm 0,10$ мкмоль/л порівняно з $1,14 \pm 0,03$ мкмоль/л у групі контролю).

Результати дослідження цих показників на 7-му добу гепатиту свідчать про підвищення рівня ЗБ на 173,55 %, а ЗХ – на 73,70 % порівняно з контролем.

Лікування, яке проводили за допомогою LOLA, сприяло зниженню концентрації ЗБ на 54,30 % (до $5,84 \pm 0,47$ ммоль/л) та 40,51 % (до $4,06 \pm 0,34$ ммоль/л) через 3 і 7 діб відповідно. Водночас достовірного зниження рівня ЗХ під впливом LOLA на 3-тю добу не спостерігали, проте на 7-му добу його вміст ($1,42 \pm 0,07$ мкмоль/л) був достовірно меншим на 24,82 % порівняно з нелікованими щурами.

Отже, при гострому токсичному гепатиті лікування за допомогою LOLA сприяє кращому відновленню морфофункціонального стану печінки, запобігаючи розвитку таких патологічних станів, як синдром цитолізу та синдром внутрішньопечінкового холестази.

Стан метаболічних процесів у печінці при гострому токсичному гепатиті.

Печінка виконує численні біохімічні функції. Вона є місцем метаболізму вуглеводів, жирів і протеїнів, де відбуваються їх синтез та розпад. Метаболізм у печінці зазвичай призводить до детоксикації потенційно шкідливих сполук, що потрапляють в організм або утворюються в результаті біотрансформації різноманітних речовин [14].

При гострому ураженні печінки її детоксикаційна функція різко знижується внаслідок масивного некрозу гепатоцитів, що робить неможливою елімінацію токсичних іонів амонію, з наступним розвитком гіперамоніємії та розвитком енцефалопатії [15].

У таблиці 3 наведено показники метаболічної та синтезувальної функцій печінки, а саме концентрацію сечовини, загального протеїну в крові й печінці щурів з токсичним гепатитом та за умови корекції на 3-тю і 7-му доби дослідження.

На 3-тю добу після моделювання токсичного гепатиту рівень сечовини у щурів достовірно

Таблиця 2 – Активність лужної фосфатази і гамма-глутамілтрансферази та рівні загального білірубину і загального холестеролу в щурів із CCl_4 -індукованим гепатитом при застосуванні L-орнітину L-аспартату

Показник	Контроль	Гепатит	Гепатит + LOLA	7-ма доба		
				Контроль	Гепатит	Гепатит + LOLA
				3-тя доба		
ЛФ, ОД/л	$197,20 \pm 10,93$	$662,45 \pm 18,19^{***}$	$237,32 \pm 0,17^{SSS}$	$194,73 \pm 5,88$	$336,17 \pm 10,09^{***}$	$262,68 \pm 0,06^{SS}$
ГГТ, ОД/л	$1,00 \pm 0,09$	$5,15 \pm 0,38^{***}$	$1,93 \pm 0,31^{SSS}$	$1,03 \pm 0,08$	$3,30 \pm 0,16^{***}$	$1,82 \pm 0,19^{SS}$
ЗБ, ммоль/л	$2,98 \pm 0,22$	$12,77 \pm 1,01^{***}$	$5,84 \pm 0,47^{SSS}$	$2,50 \pm 0,31$	$6,83 \pm 0,18^{***}$	$4,06 \pm 0,34^{SSS}$
ЗХ, мкмоль/л	$1,14 \pm 0,03$	$2,09 \pm 0,10^{***}$	$1,85 \pm 0,19^{NSS}$	$1,09 \pm 0,04$	$1,89 \pm 0,05^{***}$	$1,42 \pm 0,07^{SS}$

Примітки:

1. *** – $p < 0,001$ проти групи контролю.

2. SS – $p < 0,01$, SSS – $p < 0,001$, NSS – $p > 0,05$ проти групи гепатиту.

Таблиця 3 – Зміни показників синтезувальної функції печінки у щурів із CCl₄-індукованим гепатитом при лікуванні L-орнітину L-аспаратом на 3-тю і 7-му доби експерименту

Показник	Контроль	Гепатит	Гепатит + LOLA	Контроль	Гепатит	Гепатит + LOLA
Сечовина, ммоль/л	6,45±0,10	3,25±0,20***	7,15±0,11 ^{SSS}	6,36±0,04	4,20±0,13***	6,59±0,25 ^{SS}
Загальний протеїн у крові, г/л	64,55±1,37	49,05±1,66***	61,90±0,69 ^{SSS}	61,22±0,84	52,95±1,12**	63,68±1,38 ^{SSS}
Загальний протеїн у печінці, мг/г	135,30±2,54	101,29±4,92***	118,98±2,85 ^S	133,63±2,37	106,46±4,30**	131,46±3,28 ^{SS}

Примітки:

- ** – p<0,01, *** – p<0,001 проти групи контролю.
- ^S – p<0,05, ^{SS} – p<0,01, ^{SSS} – p<0,001 проти групи гепатиту.

знизився майже вдвічі (з (6,45±0,10) ммоль/л у групі контролю до (3,25±0,20) ммоль/л).

На 7-му добу експерименту концентрація сечовини у щурів із CCl₄-індукованим гепатитом залишалася суттєво меншою (на 33,94 % порівняно з контролем).

Лікування LOLA сприяло підвищенню рівня сечовини: на 3-тю добу дослідження – в більш ніж у 2 рази (до (7,15±0,11) ммоль/л) порівняно з нелікованими тваринами, на 7-му – на 56,66 % (до (6,59±0,25) ммоль/л). Оскільки препарат посилює синтез сечовини в печінці, він може слугувати потужним засобом для запобігання розвитку печінкової енцефалопатії [16].

Майже всі протеїни сироватки крові синтезуються гепатоцитами за фізіологічних умов. При ушкодженні печінки цей процес може порушитись [13]. Індукування токсичного гепатиту викликало пригнічення протеїносинтезувальної функції печінки, спричинивши зниження концентрації загального протеїну на 24,01 % у крові та на 25,14 % у печінці на 3-тю добу експерименту. На 7-му добу з моменту ураження печінки її синтезувальна функція залишалася порушеною, оскільки рівні загального протеїну були нижчими на 13,50 % у крові та на 20,33 % у печінці порівняно з контролем.

Застосування LOLA виявилось ефективним у відновленні протеїносинтезувальної функції печінки та сприяло збільшенню концентрації загального протеїну на 3-тю добу дослідження і в крові (на 26,20 % до (61,90±0,69) г/л), і в печін-

ці (на 17,47 % до (118,98±2,85) мг/г). Свою виражену фармакологічну активність препарат проявляв і через 7 діб після початку експерименту, зберігаючи вищу концентрацію протеїну і в крові (на 20,27 % – (63,68±1,38) г/л), і в печінці (на 23,49 % – (131,46±3,28) мг/г) порівняно з нелікованими щурами.

Отже, при CCl₄-індукованому гепатиті метаболізм у печінці різко пригнічується, що призводить до зниження вмісту загального протеїну в крові та печінці, а також зменшення концентрації сечовини. Введення LOLA сприяє збереженню синтезувальної функції печінки.

При ураженні печінки різного генезу в організмі відбувається накопичення незнешкоджених токсичних продуктів катаболізму протеїнів, ендотоксинів [17]. Щоб дослідити вплив LOLA на прояви ендотоксикозу, ми визначали рівні молекул середньої маси (MCM₁, MCM₂) і глутатіон-S-трансферази (GST).

Вміст MCM₁ і MCM₂ достовірно зростав під впливом CCl₄ на 3-тю добу експерименту на 38,32 та 60,65 % відповідно. У динаміці їх концентрація продовжувала збільшуватися і на 7-му добу експерименту була вищою на 34,13 та 59,26 %, зростаючи із (0,28±0,01) Од/л у групі контролю до (0,37±0,01) Од/л у групі гепатиту для MCM₁ й із (0,41±0,01) Од/л у групі контролю до (0,65±0,01) Од/л у групі гепатиту для MCM₂ (табл. 4).

Лікування LOLA сприяло зниженню концентрації MCM₁ і MCM₂ на 16,88 та 25,0 %

Таблиця 4 – Показники ендотоксикозу в щурів із CCl₄-індукованим гепатитом при лікуванні L-орнітину L-аспаратом на 3-тю і 7-му доби експерименту

Показник	Контроль	Гепатит	Гепатит + LOLA	Контроль	Гепатит	Гепатит + LOLA
MCM ₁ , Од/л	0,28±0,01	0,39±0,01***	0,32±0,01 ^{SS}	0,28±0,01	0,37±0,01***	0,29±0,01 ^{SS}
MCM ₂ , Од/л	0,42±0,01	0,67±0,02***	0,51±0,01 ^{SSS}	0,41±0,01	0,65±0,01***	0,49±0,01 ^{SSS}
GST, мкмоль/хв/мг	1,81±0,07	1,49±0,03**	1,61±0,03 ^S	1,79±0,05	1,13±0,06***	1,23±0,06 ^{NSS}

Примітки:

- ** – p<0,01, *** – p<0,001 проти групи контролю.
- ^{NSS} – p>0,05, ^S – p<0,05, ^{SS} – p<0,01, ^{SSS} – p<0,001 проти групи гепатиту.

(до $0,32 \pm 0,01$) і $(0,51 \pm 0,01)$ Од/л) на 3-тю добу експерименту. Через 7 діб після початку експерименту утримувалася здатність препарату зменшувати вміст МСМ₁ і МСМ₂, він був на 21,88 та 23,51 % нижчим порівняно з нелікованими щурами: $(0,29 \pm 0,01)$ і $(0,49 \pm 0,01)$ Од/л. Застосування препарату також викликало зростання активності ензиму, що бере участь у процесах детоксикації, а саме глутатіон-S-трансферази, на 8,0 % (до $1,61 \pm 0,03$) мкмоль/хв/мг) на 3-тю добу експерименту, однак на 7-му добу достовірних змін активності ензиму не відбувалося, і вона становила $(1,23 \pm 0,06)$ мкмоль/хв/мг.

Під час гістологічного дослідження структурного стану печінки було встановлено, що при впливі ССІ₄ уже через 3 доби архітектура часточок порушувалася. Значно розширилися портальні тракти за рахунок вираженої лімфо-гістіоцитарної інфільтрації та помірного кровонаповнення судин. Гепатоцити централобулярних зон зазнали значного токсичного впливу, що проявлялось розвитком великокраплинної жирової дистрофії та фокальних некрозів. Різко порушувалась балкова організація гепатоцитів, втрачались міжклітинні контакти (рис. 1).

Фармакологічна корекція за допомогою LOLA привела до суттєвого відновлення структури печінки. У ділянці портальних трактів спостерігались лише поодинокі залишкові ознаки ураження печінки у вигляді окремих клітин з вакуолярними включеннями.

Судини триад не розширені, у просвітах – поодинокі еритроцити, периваскулярного набряку портальних трактів не спостерігалось. Часточкова структура печінки збереглася, добре проглядалася трабекулярна організація гепатоцитів. Уздовж усієї часточки візуалізувалися синусоїди, які містили поодинокі еритроцити і макрофаги.

Лише в окремих гепатоцитах візуалізувалися незначні ознаки дистрофічних змін, ядра виявляли в усіх клітинах, міжклітинні контакти були збережені (рис. 1).

На рисунку 2 зображено зміни структури печінки, що виникли на 7-му добу після моделювання гепатиту без та з корекцією LOLA при нормальній та заблокованій функції NOS.

На 7-му добу після моделювання токсичного гепатиту в печінці часточкова структура залишалась порушеною. Центральні вени незначно розширилися, проте не містили еритроцитів. Балкова організація дещо збереглася, проте просвіти синусоїдів визначались лише за наявністю макрофагів у місцях їх імовірної локалізації. Цитоплазма гепатоцитів по всій величині часточки – з ознаками вираженої переважно білкової дистрофії, про що свідчили збільшення площі клітин та зменшення просвітів синусоїдів. Ядра, дещо гіперхромні, візуалізувалися у більшості клітин. Міжклітинні контакти залишались частково збереженими. У портальних трактах спостерігалась помірно виражена лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

На фоні корекції LOLA часточкова будова відновлювалася. Центральні вени не візуалізувалися. Балкова організація гепатоцитів залишалася збереженою, просвіти синусоїдів визначались по всій величині часточки, в окремих ділянках вони дещо більше розширювались і містили незначну кількість еритроцитів та поодинокі макрофаги. Розміри гепатоцитів зменшувались, цитоплазма ставала більш однорідною, різко знижувались дистрофічні прояви, ядра набували звичайного вигляду, міжклітинні контакти відновлювалися.

Збільшувалась кількість двоядерних гепатоцитів. У портальних трактах спостерігалась незначна,

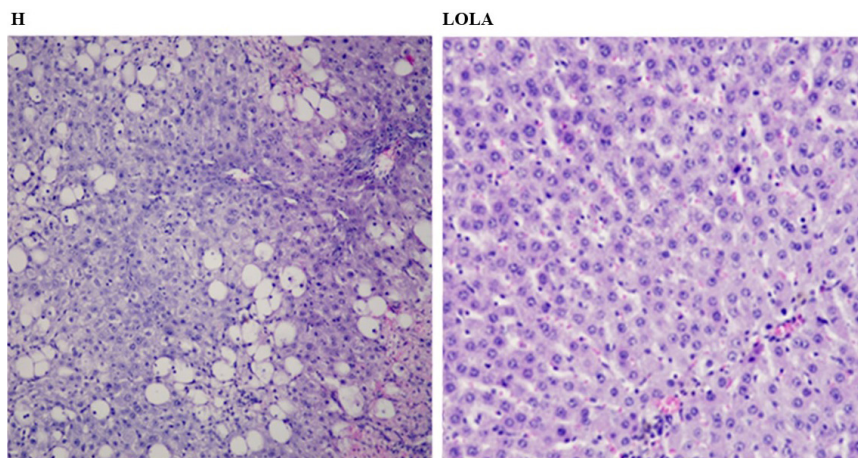


Рис. 1. Морфологічні зміни в печінці тварин у разі введення L-орнітину L-аспартату при гострому токсичному гепатиті на 3-тю добу експерименту (зabarвлення гематоксилином та еозином): Н – печінка тварин на 3-тю добу після моделювання токсичного гепатиту (зб. $\times 200$); LOLA – печінка тварин на 3-тю добу після моделювання токсичного гепатиту та корекції LOLA (зб. $\times 200$).

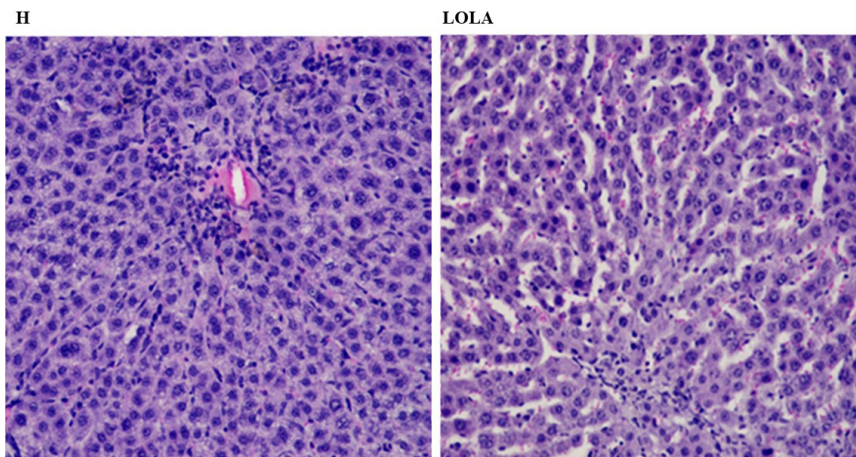


Рис. 2. Морфологічні зміни в печінці тварин у разі введення L-орнітину L-аспартату при гострому токсичному гепатиті на 7-му добу експерименту (збарвлення гематоксилином та еозином): Н – печінка тварин на 7-му добу після моделювання токсичного гепатиту (зб. $\times 200$); LOLA – печінка тварин на 7-му добу після моделювання токсичного гепатиту та корекції LOLA (зб. $\times 200$).

переважно вогнищева, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Отже, результати наших досліджень свідчать про виражені протекторні ефекти препарату LOLA при гострому токсичному гепатиті, зумовленому тетрахлорметаном як у гостру фазу (на 3-тю добу дослідження), так і в динаміці (на 7-му добу експерименту). На це вказує його здатність запобігати розвитку синдромів цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу, покращувати метаболічну функцію гепатоцитів, зменшувати прояви ендотоксикозу, пригнічувати прооксидантні процеси, посилюючи при цьому антиоксидантні функції організму.

ВИСНОВКИ. 1. L-орнітину L-аспартат сприяє регенерації печінкових клітин, стимулюючи синтез протеїнів і молекул, необхідних для відновлення ушкоджених тканин.

2. L-орнітину L-аспартат знижує прояви цитолізу і холестазу, зменшуючи ушкодження клітин печінки.

3. Багатовекторний вплив L-орнітину L-аспартату на молекулярні та клітинні процеси сприяє захисту і відновленню структури та функції печінки при токсичному гепатиті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS) / Luca S. Belli [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – **75**, No. 3. – P. 610–622. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.03.03.
2. Björnsson H. K. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management / H. K. Björnsson, E. S. Björnsson // *Eur J Intern Med*. – 2022. – **97**. – P. 26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
3. Russmann Stefan. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity / Stefan Russmann, Gerd A. Kullak-Ublick, Ignazio Grattagliano // *Curr Med Chem*. – 2009. – **16**, No. 23. – P. 3041–3053. DOI: 10.2174/092986709788803097.
4. Naga Chalasani. Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury / Naga Chalasani, Einar Björnsson // *Reviews in basic and clinical gastroenterology*. – 2010. – **138**, No. 7. – P. 2246–2259. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.001.
5. Einar S. Björnsson. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury / Einar S. Björnsson // *Semin Liver Dis*. – 2014. – **34**, No. 2. – P. 115–122. DOI: 10.1055/s-0034-1375953.

6. Ткач С. М. L-орнітин-L-аспартат як універсальний гепатопротектор – детоксикант із плейотропними ефектами / С. М. Ткач // *Здоров'я України. Тематичний номер "Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія"*. – 2013. – № 3. – С. 60–61.
7. Осьодло Г. Рациональний вибір гепатопротекторів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки / Г. Осьодло, М. Бойчак, О. Федорова // *Гастроентерологія*. – 2022. – **56**, № 3. – С. 179–189. DOI: 10.22141/2308-2097.56.3.2022.507.
8. Butterworth R. F. L-ornithine L-aspartate (LOLA) for the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: evidence for novel hepatoprotective mechanisms / R. F. Butterworth, K. Gruengreiff // *J Liver Clin Res*. – 2018. – **5**, No. 1. – P. 1044. DOI: <https://doi.org/10.47739/2379-0830/1044>.
9. Janakat S. Optimization of the dose and route of injection, and characterization of the time course of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the rat / S. Janakat, H. Al-Merie // *J Pharmacol Toxicol Methods*. – 2002. – **48**, No. 1. – P. 41–44. DOI: 10.1016/S1056-8719(03)00019-4.
10. Страчень С. Морфологічні зміни печінки під час експериментального пошуку гепатопротекторних

лікарських препаратів / С. Страчень // Одес. мед. журн. – 2000. – № 2. – С. 26–28.

11. Experimental models for hepatic encephalopathy / Daniel Díaz-Gómez [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2011. – **103**, No. 10. – P. 536–541. DOI: 10.4321/s1130-01082011001000006.

12. Acquired liver injury in the intensive care unit / Thomas Lescot [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – **117**, No.4. – P.898–904. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318266c6df.

13. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease / Jan Rothuizen // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2009. – **39**, No. 3. – P. 419–437. DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.02.007.

14. Effect of Long-Term Exposure to Low or Moderate Lead Concentrations on Growth, Lipid Profile and Liver

Function in Albino Rats / L. Allouche [et al.] // *Adv Biol Res.* – 2011. – **5**, No. 6. – P. 339–347.

15. Kircheis G. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy / Gerald Kircheis, Stefan Lüth // *Drugs.* – 2019. – **79**, No. 1. – P. 23–29. DOI: 10.1007/s40265-018-1023-2.

16. L-ornithine phenylacetate attenuates increased arterial and extracellular brain ammonia and prevents intracranial hypertension in pigs with acute liver failure / Lars Marius Ytrebø [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – **50**, No. 1. – P. 165–174. DOI: 10.1002/hep.22917.

17. Succinate dehydrogenase inhibitor dimethyl malonate alleviates LPS/d-galactosamine-induced acute hepatic damage in mice / Yongqiang Yang [et al.] // *Innate Immunity.* – 2019. – **25**, No. 8. – P. 522–529.

REFERENCES

1. Belli, L.S., Duvoux, C., Artzner, T., Bernal, W., Conti, S., Cortesi, P.A., ... ELITA/EF-CLIF working group (2021). Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *Journal of hepatology*, 75(3), 610-622. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.03.030.

2. Björnsson, H.K., & Björnsson, E.S. (2022). Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *European journal of internal medicine*, 97, 26-31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.

3. Russmann, S., Kullak-Ublick, G.A., & Grattagliano, I. (2009). Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Current medicinal chemistry*, 16(23), 3041-3053. DOI: 10.2174/092986709788803097.

4. Chalasani, N., & Björnsson, E. (2010). Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 138(7), 2246-2259. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.001.

5. Björnsson, E.S. (2014). Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Seminars in liver disease*, 34(2), 115-122. DOI: 10.1055/s-0034-1375953.

6. Tkach, S. (2013). L-ornithine-L-aspartate as a universal hepatoprotector – a detoxifier with pleiotropic effects. *Health of Ukraine. Thematic issue "Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology"*, 3, 60-61 [in Ukrainian].

7. Osyodlo, H., Boichak, M., & Fedorova, O. (2022). Rational choice of hepatoprotectors for drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 56(3), 179-189. DOI: 10.22141/2308-2097.56.3.2022.507.

8. Butterworth, R.F. & Gruengreiff, K. (2018) L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Evidence for Novel Hepatoprotective Mechanisms. *J Liver Clin Res*, 5(1), 1044. DOI: 10.47739/2379-0830/1044.

9. Janakat, S., & Al-Merie, H. (2002). Optimization of the dose and route of injection, and characterisation of the time course of carbon tetrachloride-induced

hepatotoxicity in the rat. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 48(1), 41-44. DOI: 10.1016/S1056-8719(03)00019-4.

10. Strachen, S. (2000). Morphological changes of the liver during the experimental search for hepatoprotective drugs. *Odesa Medical Journal*, 2, 26-28 [in Ukrainian].

11. Díaz-Gómez, D., Jover, M., del-Campo, J.A., Galindo, A., & Romero-Gómez, M. (2011). Experimental models for hepatic encephalopathy. *Revista española de enfermedades digestivas*, 103 (10), 536-541. DOI: 10.4321/s1130-01082011001000006.

12. Lescot, T., Karvellas, C., Beaussier, M., & Magder, S. (2012). Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology*, 117(4), 898-904. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318266c6df.

13. Rothuizen, J. (2009). Important clinical syndromes associated with liver disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 39(3), 419-437. DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.02.007.

14. Lynda, A., Mohamed, H., Abderrezek, T., & Seddik, K. (2011). Effect of long-term exposure to low or moderate lead concentrations on growth, lipid profile and liver function in albino rats. *Advances in Biological Research*, 5(6), 339-347.

15. Kircheis, G., & Lüth, S. (2019). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs*, 79 (Suppl 1), 23-29. DOI: 10.1007/s40265-018-1023-2.

16. Ytrebø, L.M., Kristiansen, R.G., Maehre, H., Fuskevåg, O.M., Kalstad, T., Revhaug, A., ... Rose, C.F. (2009). L-ornithine phenylacetate attenuates increased arterial and extracellular brain ammonia and prevents intracranial hypertension in pigs with acute liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 50(1), 165-174. DOI: 10.1002/hep.22917.

17. Yang, Y., Shao, R., Tang, L., Li, L., Zhu, M., Huang, J., ... Zhang, L. (2019). Succinate dehydrogenase inhibitor dimethyl malonate alleviates LPS/d-galactosamine-induced acute hepatic damage in mice. *Innate immunity*, 25(8), 522-529. DOI: 10.1177/1753425919873042.

Отримано 03.07.2024

Адреса для листування: М. І. Луканюк, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: lukanyuk@tdmu.edu.ua.

IMPACT OF L-ORNITHINE L-ASPARTATE ON THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER AND THE RATE OF METABOLIC PROCESSES IN HEPATITIS

Summary

Introduction. The liver is one of the most important organs in the human body as it performs numerous vital functions, in particular, it participates in detoxification, basic metabolism, synthesis and metabolism of proteins, fats, carbohydrates, vitamins, minerals and other substances. The liver is constantly exposed to the impact of toxic substances, which can lead to its severe injury as well as to the diseases of other body systems. Acute and chronic liver diseases are major causes of morbidity and mortality worldwide. The medication L-ornithine L-aspartate has shown promising results in terms of survival and improvement in clinical outcomes in liver failure in randomized clinical trials. Thanks to the combination of two amino acids (L-ornithine and L-aspartic acid) which take part in the synthesis of urea, L-ornithine L-aspartate exerts a great pharmacotherapeutic potential in the treatment of other liver pathologies, including acute toxic injury to the organ, and can significantly improve the survival and general state of patients.

The aim of the study – to investigate the effect of L-ornithine L-aspartate on the functional state of the liver and on the rate of metabolic processes in the affected organ in acute toxic liver injury.

Research methods. The experimental work was performed on white adult non-linear male rats weighing 170–180 g. Acute toxic hepatitis was induced by the single intraperitoneal administration of tetrachloromethane at the dose of 2 g/kg of body weight in the form of a 50 % oil solution in olive oil. A control group of animals received an equal volume of olive oil. A control group of animals received an identical volume of olive oil. 0.5 % solution of L-ornithine L-aspartate in the form of the medicinal product “HEPA-MERTS” (Mertz Pharma GmbH & Co.) in 10 ml ampoules was administered intraperitoneally daily at a dose of 200 mg/kg of animal weight. The study was performed on days 3 and 7, which corresponds to the periods of development of necrosis foci following by the increased fat deposition and the onset of regenerative processes.

Results and Discussion. The results of the experimental studies showed that L-ornithine L-aspartate provided a multi-vector effect on the morpho-functional state of the liver and caused a pronounced hepatoprotective effect in acute toxic hepatitis. The drug restored the structure and functions of liver cells, promoted the regeneration of hepatocytes, reduced the manifestations of cytolysis and cholestasis, improved metabolic processes, increased the protein-synthesizing function, and reduced the manifestations of endotoxycosis.

Conclusions. In acute toxic hepatitis, therapy using L-ornithine L-aspartate contributes to the effective restoration of the morphofunctional state of the liver, preventing the occurrence of such pathologies as cytolysis syndrome and intrahepatic cholestasis.

KEY WORDS: L-ornithine L-aspartate; hepatoprotective action; liver; hepatitis.