

Оригинальная статья / Research article

УДК 615.244; 616.36-003.826; 616.36-002; 616-092.9

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2389>



Экспериментальная оценка высоких доз L-орнитина L-аспартата при неалкогольном стеатогепатите и его внепеченочных осложнениях

В. А. Приходько¹ , Т. М. Матузок¹ , К. С. Дорошук² , А. А. Федорова³ ,
В. Е. Карев⁴ , А. С. Самарич¹ , В. Е. Ковансков^{1,5} , Е. А. Карелина¹ ,
Н. А. Муравьева¹ , М. О. Пятченков² , А. Г. Марков⁴ , С. В. Оковитый^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России (ВМА). 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И. П. Павлова» Российской академии наук (ИФ РАН). 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, набережная Макарова, д. 6

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ). 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

⁵ Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус». 354340, Россия, федеральная территория «Сириус», Олимпийский проспект, д. 1

✉ Контактное лицо: Приходько Вероника Александровна. E-mail: vaprikhodko@mail.ru

Резюме

Введение. В доклинических исследованиях на моделях неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) L-орнитина L-аспартат (LOLA) в дозе 1,5 г/кг/сут, эквивалентной рекомендованной для человека (9 г/сут), уменьшал не только выраженность поражения печени, но и проявления нейropsychических и скелетно-мышечных осложнений. Возможность применения более высоких доз LOLA может представлять интерес в рамках разработки новых подходов к фармакотерапии НАСГ.

Цель. Оценка влияния двукратных доз LOLA (3 г/кг/сут) на состояние печени и ассоциированные внепеченочные нарушения при экспериментальном НАСГ у мышей.

Материалы и методы. Мышей-самцов линии C57BL/6 возрастом 2 мес. рандомизировали на 3 группы: 1) Интакт ($n = 20$); 2) Контроль: алиментарно-токсическая модель НАСГ ($n = 25$); 3) LOLA: модель НАСГ + LOLA 3 г/кг 1 р/сут внутрижелудочно ($n = 25$). По окончании 3 мес. индукции НАСГ определяли концентрации аммиака и лактата в крови, уробилиногена и билирубина в моче, а также выполняли функциональную пробу Квика – Пытеля. Когнитивно-поведенческие функции животных оценивали в тестах «Открытое поле», «Черно-белая камера», «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» и «Распознавание нового объекта». Исследование барьерных функций тощей и толстой кишки проводили в камере Уссинга. В ткани печени оценивали выраженность воспаления, макро- и микровезикулярного стеатоза, некроза и фиброза.

Результаты и обсуждение. Курсовое введение LOLA предупреждало развитие гипераммониемии ($p < 0,05$) и билирубинемии ($p < 0,01$), уменьшало проявления тревожно- и/или депрессивноподобного поведения ($p < 0,05$, $p < 0,01$), а также улучшало краткосрочную распознающую память ($p < 0,05$) мышей. В ткани печени, получавших LOLA, наблюдали значимое снижение выраженности некротических изменений ($p < 0,05$). Введение LOLA также предотвращало нарушение проницаемости эпителия тощей кишки ($p < 0,05$), но не оказывало значимого влияния на барьерную функцию толстой кишки.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать сопоставимую эффективность стандартных и двукратных суточных доз LOLA у мышей. Целесообразность и безопасность высокодозовых режимов терапии LOLA требуют оценки в прямых сравнительных исследованиях.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболически ассоциированный стеатогепатит, L-орнитина L-аспартат, гипоаммониемические средства, гепатотропные средства

© Приходько В. А., Матузок Т. М., Дорошук К. С., Федорова А. А., Карев В. Е., Самарич А. С., Ковансков В. Е., Карелина Е. А., Муравьева Н. А., Пятченков М. О., Марков А. Г., Оковитый С. В., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Prikhodko V. A., Matuzok T. M., Doroshchuk K. S., Fedorova A. A., Karev V. E., Samarich A. S., Kovanskov V. E., Karelina E. A., Muraveva N. A., Pyatchenkov M. O., Markov A. G., Okovityi S. V., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. С. В. Оковитый, М. О. Пятченков, А. Г. Марков, В. А. Приходько – идея и планирование исследования. В. А. Приходько, Т. М. Матузок, К. С. Дорошук, А. А. Федорова, В. Е. Карев, А. С. Самарич, В. Е. Ковансков, Е. А. Карелина, Н. А. Муравьева – проведение экспериментов и обработка данных. В. А. Приходько, В. Е. Карев – подготовка иллюстраций. В. А. Приходько, А. А. Федорова, М. О. Пятченков, А. Г. Марков, С. В. Оковитый – подготовка и редакция рукописи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Приходько В. А., Матузок Т. М., Дорошук К. С., Федорова А. А., Карев В. Е., Самарич А. С., Ковансков В. Е., Карелина Е. А., Муравьева Н. А., Пятченков М. О., Марков А. Г., Оковитый С. В. Экспериментальная оценка высоких доз L-орнитина L-аспартата при неалкогольном стеатогепатите и его внепеченочных осложнениях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):241–255. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2389>

Поступила в редакцию: 02.06.2026

Поступила после рецензирования: 26.06.2026

Принята к публикации: 26.08.2026

Experimental evaluation of high-dose L-ornithine L-aspartate in nonalcoholic steatohepatitis and its extrahepatic complications

Veronika A. Prikhodko¹ , Tatyana M. Matuzok¹ , Ksenia S. Doroshchuk² ,
Arina A. Fedorova³ , Vadim E. Karev⁴ , Alexey S. Samarich¹ , Vladislav E. Kovanskov^{1,5} ,
Ekaterina A. Karelina¹ , Nina A. Muraveva¹ , Mikhail O. Pyatchenkov² ,
Alexander G. Markov⁴ , Sergey V. Okovityi^{1,4} 

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy. 6J, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 6, Makarova Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

⁴ Saint Petersburg State University. 7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

⁵ Sirius University of Science and Technology. 1, Olympic prospekt, Sirius Federal Territory, 354340, Russia

✉ **Corresponding author:** Veronika A. Prikhodko. **E-mail:** vaprikhodko@mail.ru

Abstract

Introduction. In preclinical studies using models of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), L-ornithine L-aspartate (LOLA) at 1.5 g/kg/day, a dose equivalent to the recommended human dose of 9 g/day, attenuated not only liver injury but also neuropsychiatric and skeletal muscle complications. The possibility of using higher LOLA doses may be of interest in the development of new approaches to the pharmacotherapy of NASH.

Aim. To evaluate the effects of a twofold LOLA dose (3 g/kg/day) on liver injury and associated extrahepatic disorders in mice with experimental NASH.

Materials and methods. Two-month-old male C57BL/6 mice were randomized into three groups: 1) Intact ($n = 20$); 2) Control: diet- and toxin-induced NASH model ($n = 25$); 3) LOLA: NASH model + LOLA administered via oral gavage at 3 g/kg once daily ($n = 25$). After 3 months of NASH induction, blood ammonia and lactate, urinary urobilinogen and bilirubin were measured, and the Quick-Pytel functional test was performed. Animal behavior and cognitive function were assessed using the "Open field", "Light-dark box", "Spontaneous alternation in the T-maze", and "Novel object recognition" tests. Liver tissue was examined for the severity of inflammation, macrovesicular and microvesicular steatosis, necrosis, and fibrosis. Barrier function of the jejunum and colon was evaluated using the Ussing chamber.

Results and discussion. Course administration of LOLA prevented the development of hyperammonemia ($p < 0.05$) and bilirubinuria ($p < 0.01$), ameliorated anxiety- and/or depression-like behavior ($p < 0.05$, $p < 0.01$), and improved short-term recognition memory ($p < 0.05$) in mice. In the liver tissue of LOLA-treated mice, a significant reduction in necrosis severity was observed ($p < 0.05$). LOLA administration also prevented the increase in jejunal epithelial permeability ($p < 0.05$), but had no significant effect on the barrier function of the colon.

Conclusion. The obtained data suggest potentially comparable efficacy of standard and twofold daily doses of LOLA in mice. The feasibility and safety of high-dose LOLA regimens require further evaluation in direct comparative studies.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, L-ornithine L-aspartate, hypoammonemic agents, hepatotropic agents

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Sergey V. Okovityi, Mikhail O. Pyatchenkov, Alexander G. Markov, Veronika A. Prikhodko – study design and planning. Veronika A. Prikhodko, Tatyana M. Matuzok, Ksenia S. Doroshchuk, Arina A. Fedorova, Vadim E. Karev, Alexey S. Samarich, Vladislav E. Kovanskov, Ekaterina A. Karelina, Nina A. Muraveva – experiment conduction and data analysis. Veronika A. Prikhodko, Vadim E. Karev – visualization. Veronika A. Prikhodko, Arina A. Fedorova, Mikhail O. Pyatchenkov, Alexander G. Markov, Sergey V. Okovityi – manuscript writing and review.

Funding. The results of this work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of the Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University" (agreement No. 075-2021-685 from 26 July 2021) with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

For citation: Prikhodko V. A., Matuzok T. M., Doroshchuk K. S., Fedorova A. A., Karev V. E., Samarich A. S., Kovanskov V. E., Karelina E. A., Muraveva N. A., Pyatchenkov M. O., Markov A. G., Okovityi S. V. Experimental evaluation of high-dose L-ornithine L-aspartate in nonalcoholic steatohepatitis and its extrahepatic complications. *Drug development & registration*. 2026;15(3):241–255. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2389>

Received: 02.06.2026

Revised: 26.06.2026

Accepted: 26.08.2026

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени (НАЖБП, МАЖБП) охватывает спектр патологических состояний от стеатоза до стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени, в основе развития которых лежит системная метаболическая дисфункция [1]. С учетом актуальной номенклатуры и диагностических критериев [2, 3] среднемировая распространенность МАЖБП у взрослых оценивается на уровне 38 % (в РФ – 42,3 % по индексу FLI [4]) и характеризуется постоянным ростом [5]. Несмотря на чрезвычайно высокую медико-социальную значимость, возможности фармакотерапии НАЖБП и НАСГ по-прежнему ограничены, а разработка новых лекарственных средств и доказательная оценка их эффективности остаются актуальной задачей [6, 7].

L-орнитина L-аспартат (LOLA) – соль L-орнитина и L-аспарагиновой кислоты, облегчающая детоксикацию аммиака в перипортальных гепатоцитах за счет включения L-орнитина в цикл мочевины, а также в перивенозных гепатоцитах, скелетных мышцах и головном мозге – за счет превращения L-аспартата в L-глутамат с дальнейшим аминированием до L-глутамина [8]. Основной целью применения LOLA у пациентов с прецирротическими стадиями НАЖБП является коррекция гипераммониемии [1], однако за счет обезвреживания аммиака он также способен уменьшать повреждение гепатоцитов и активацию звездчатых клеток печени, замедляя прогрессирование стеатоза, воспаления и фиброза. Кроме этого, путем снижения концентраций аммиака в крови LOLA способствует уменьшению системного клеточного повреждения, что позволяет рассматривать его как средство коррекции ассоциированных с гипераммо-

нией внепеченочных осложнений НАЖБП, таких как гепатогенная слабость, саркопения и психоневрологические нарушения [8, 9–12].

Ранее в серии экспериментов было продемонстрировано, что курсовое введение LOLA внутрь в дозе 1,5 г/кг/сут, эквивалентной рекомендованной для человека (9 г/сут) [1, 13], не только оказывает положительное влияние на морфологию печени, но и уменьшает проявления тревожно- и депрессивноподобного поведения, способствует сохранению зрительно-пространственной памяти и функции нейромоторного аппарата, а также увеличивает физическую работоспособность у мышей с алиментарно-токсическим НАСГ [14–16]. В диапазоне доз 0,2–2 г/кг/сут LOLA также улучшал клинико-лабораторные показатели и морфологическую картину печени, а также параметры липидного спектра крови, способствовал сохранению мышечной массы и предупреждал развитие миостеатоза и саркопении у грызунов [17–20].

Более высокие дозы LOLA (18 г/сут, что эквивалентно 3 г/кг/сут для мышей [13]) находят применение в лечении алкогольной болезни печени [21, 22] и цирроза печени [10], однако целесообразность их использования при НАСГ остается открытым вопросом. В связи с вышесказанным **целью данного исследования** стала оценка влияния LOLA в дозе 3 г/кг/сут на состояние печени и ассоциированные внепеченочные нарушения при экспериментальном НАСГ у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в соответствии с Базельской декларацией и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического

союза в сфере обращения лекарственных средств после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ (протокол № Mice-05/Ct-24). Эксперименты были выполнены на 70 мышах-самцах линии C57Bl/6 возрастом 2 мес., полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России» (Московская область, РФ) одной партией в возрасте 2 мес. и прошедших карантин в течение 14 дней.

Мышей рандомизировали методом случайных чисел на 3 группы: 1) Интакт: здоровые животные ($n = 20$); 2) Контроль: модель НАСГ без лечения ($n = 25$); 3) LOLA: модель НАСГ с экспериментальным лечением ($n = 25$). Для индукции НАСГ использовали модифицированную комбинированную модель, сочетающую потребление высокожирового, высокоуглеводного корма и введение тетрахлорметана [23, 24]. Животные групп Контроль и LOLA на протяжении 3 мес. получали корм, приготавливавшийся *ex tempore* и содержащий 62,5 % стандартного корма («Полнорационный экструдированный комбикорм ЛБК-120 для лабораторных животных (крыс, мышей)», ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия), 19,0 % топленого говяжьего жира, 10,0 % D-фруктозы (Amylum Nişasta Sanayi Ve Ticaret A.Ş., Турция), 8,0 % изолята соевого белка (Linyi Shansong Biological Products Co., Ltd., Китай) и 0,5 % холестерина (АО «ЛенРеактив», Россия).

Животные групп Контроль и LOLA дополнительно получали тетрахлорметан (АО «ЛенРеактив», Россия) внутрибрюшинно в дозе 0,16 мг/кг 2 р/нед в виде свежеприготовленного раствора в миндальном масле [23, 24]; контрольная группа получала эквивалентные количества растворителя. Все мыши получали воду, соответствовавшую требованиям СанПиН 2.1.3684-21. Доступ к корму и воде был обеспечен *ad libitum*. Группе LOLA на протяжении всего периода исследования вводили внутривенно с помощью зонда препарат (Гепа-Мерц®, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) в дозе 3 г/кг 1 р/сут в виде свежеприготовленного водного раствора. Группы Интакт и Контроль получали эквивалентные количества растворителя.

На протяжении всего периода эксперимента (3 мес.) еженедельно фиксировали случаи летального исхода и осуществляли взвешивание животных. По окончании исследования в цельной крови, взятой из латеральной хвостовой вены натошак, определяли концентрации аммиака (мкмоль/л) и лактата (ммоль/л) с помощью анализаторов PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY, Inc., Япония) и Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Швейцария) соответственно. В моче, собранной при помощи индивидуальных метаболических клеток (ZOONLAB GmbH, Германия), измеряли концентрации уробилиногена и билирубина

(мкмоль/л) с использованием тест-полосок URS-14 (Changchun Wancheng Bio-Electron Co., Ltd., КНР). Дополнительно выполняли функциональную печеночную пробу Квика – Пытеля по ранее опубликованному протоколу [25].

Поведение и когнитивно-мнестические функции животных оценивали в тестах «Открытое поле» [26], «Черно-белая камера» [27], «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» [28] и «Распознавание нового объекта» [29] по конвенциональным протоколам с использованием установок производства ООО «НПК Открытая Наука» (Россия) и программы для видеотрекинга VideoMot2 3.0.1 (TSE Systems GmbH, Германия). С помощью аппарата TSE Grip Strength Meter (TSE Systems GmbH, Германия) измеряли силу хвата (г) передними и всеми четырьмя конечностями в трех последовательных попытках с последующим усреднением результатов.

Исследование барьерных функций и проницаемости ткани тощей и толстой кишки проводили в камере Уссинга (World Precision Instruments, США) по ранее описанной методике [30].

После выведения животных из эксперимента образцы ткани печени после стандартной пробоподготовки окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали путем микроскопии в проходящем свете с использованием микроскопа Axio Scope.A1 (Carl Zeiss, Германия). Оценивали активность гепатита по шкале METAVIR-A, выраженность макро- и микровезикулярного стеатоза гепатоцитов, некроза и фиброза по шкале METAVIR-F. Каждый показатель оценивали по шкале: 0 – отсутствует; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – выражен; анализ данных осуществляли по ранее опубликованной методике [15].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Prism 10.4.1 (GraphPad Software Inc., США) и R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) с интегрированной средой разработки RStudio 2026.04.0 (Posit PBC, США). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана – Мейера с использованием теста Шенфельда, лог-рангового теста Манта – Кокса для оценки значимости межгрупповых различий и метода Манта – Хенсела для расчета риска летального исхода.

Нормальность распределения количественных данных по другим конечным точкам проверяли с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении значимость межгрупповых различий оценивали путем однофакторного ANOVA с поправкой Даннетта, при ином распределении – при помощи теста Краскела – Уоллиса с поправкой Дэнна. Порог статистической значимости во всех случаях устанавливали на уровне $p < 0,05$. Данные на графиках отражены в виде «среднее (+); медиана; межквартильный интервал; 5–95-й процентильный интервал».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период моделирования НАСГ в группах Контроль и LOLA погибли 4 (16,0 %) и 6 (24,0 %) животных соответственно; в группе Интакт случаи гибели отсутствовали. Отношение рисков летального исхода между группами Контроль и LOLA составило 1,61 [95 % доверительный интервал: 0,46; 5,72]. Ограниченное среднее время выживания ($\pm$ стандартная ошибка среднего) равнялось $12,0 \pm 0,0$, $11,0 \pm 0,5$ и $10,2 \pm 0,7$ нед. в группах Интакт, Контроль и LOLA соответственно. Межгрупповые различия между параметрами функций выживаемости не имели статистической значимости (рисунок 1, А). Наблюдаемый уровень летальности является типичным для схожих с использованной нами алиментарно-токсических моделей НАСГ и связан не столько с прогрессирующим поражением печени и недостаточностью органа, сколько с выраженными обменными нарушениями, возникающими при резком и радикальном изменении состава пищевого рациона [23, 31, 32].

В группе Интакт наблюдали значимый прирост массы тела за 3 мес. в среднем на 13,7 % ($p < 0,01$); в группах, подвергнутых моделированию НАСГ, масса тела значимо не изменялась (рисунок 1, В). Межгрупповые различия в массе тела не имели статистической значимости на протяжении всего экспериментального периода. Наблюдаемая задержка набора массы тела в группах Контроль и LOLA может быть объяснена изменением пищевого поведения и адап-

тацией обменных процессов у животных к потреблению высококалорийного рациона [33].

При биохимическом анализе крови в группе Контроль было обнаружено статистически значимое увеличение концентраций аммиака ($p < 0,01$) и лактата ($p < 0,05$) (рисунок 2, А). Гипераммониемия является распространенным феноменом, сопровождающим НАЖБП/НАСГ даже на прецирротических стадиях и играющим роль самостоятельного фактора прогрессирования заболевания и развития осложнений, включая нейropsychические нарушения и саркопению [11, 12, 34]. Курсовое введение LOLA в профилактическом режиме полностью предупреждало формирование гипераммониемии ($p < 0,05$ по сравнению с Контролем), способствуя сохранению концентраций аммиака на уровне здоровых животных.

Повышение уровней лактата в крови является маркером нарушения аэробного энергетического обмена, углеводного и липидного, гомеостаза, митохондриальной дисфункции и резистентности тканей к инсулину. Накопление лактата и неспецифическое лактирование белков рассматривается как один из сравнительно мало изученных аспектов системной метаболической дисфункции при НАЖБП и еще один потенциальный фактор ее прогрессирования [35]. Применение LOLA не оказывало статистически значимого влияния на уровни лактата в крови животных (рисунок 2, А).

В моче животных с моделью НАСГ наблюдали статистически значимое увеличение концентраций уробилиногена и билирубина по сравнению с их отсут-

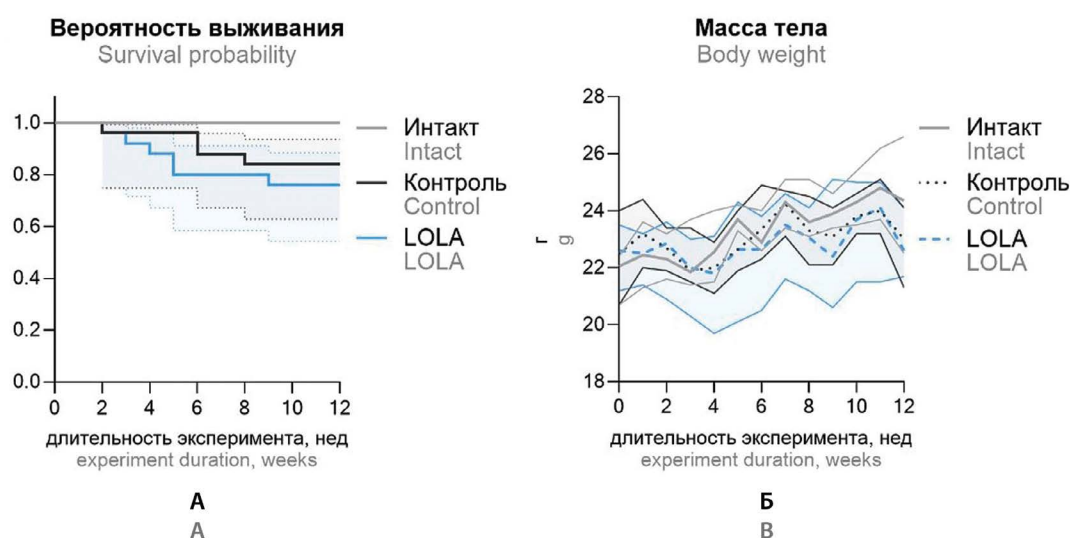


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Выживаемость (А) и динамика массы тела (В) животных (среднее; стандартное отклонение). LOLA – L-орнитина L-аспартат

Figure 1. Survival probability (А) and animal body weight dynamics (В) (mean; standard deviation). LOLA – L-ornithine L-aspartate

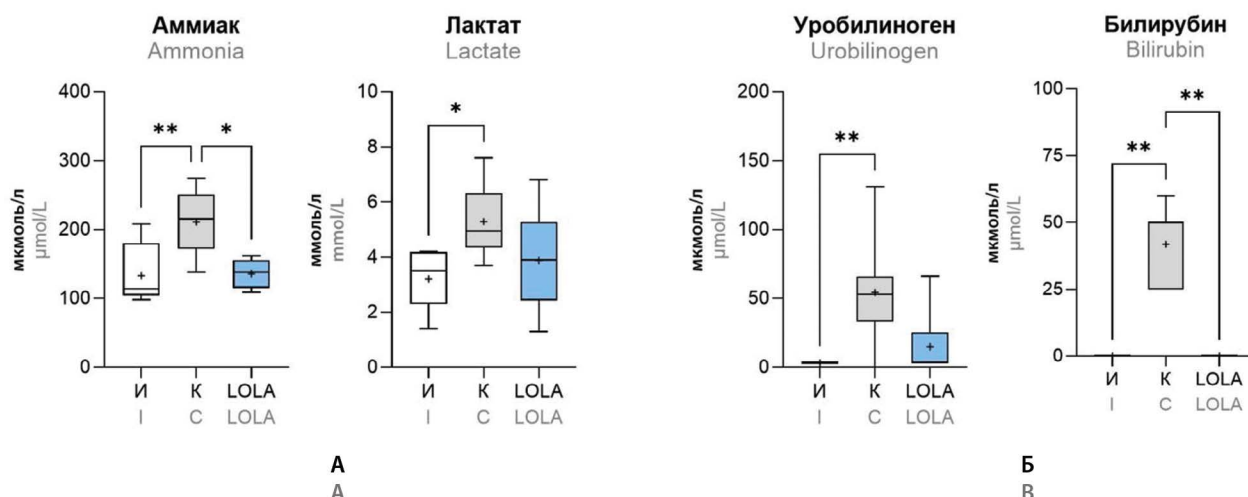


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 2. Биохимические показатели крови (А) и мочи (В).

И – Интакт; К – Контроль; LOLA – L-орнитина L-аспартат. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Figure 2. Biochemical parameters of blood (A) and urine (B).

I – Intact; C – Control; LOLA – L-ornithine L-aspartate. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

вием или следовыми количествами у здоровых особей ($p < 0,01$ для обоих) (рисунок 2, В). Присутствие желчных пигментов в моче является характерным неспецифическим признаком поражений паренхимы печени; ранее аналогичные изменения были установлены у крыс с НАЖБП, индуцированной с использованием гиперкалорийной диеты и гиподинамией [36]. Курсовое введение LOLA полностью предупреждало появление в моче билирубина ($p < 0,01$) и способствовало незначительному ($p = 0,07$) снижению концентраций уробилиногена по сравнению с группой без лечения (рисунок 2, В). При проведении пробы Квика – Пытеля не наблюдали статистически значимых различий между экспериментальными группами, что может свидетельствовать об отсутствии грубых нарушений антиоксической функции печени у животных [25].

В тесте «Открытое поле» у животных с НАСГ наблюдали значимое увеличение общего времени, проводимого в неподвижном состоянии, снижение числа посещенных сегментов ($p < 0,05$ для обоих), а также тенденцию ($p = 0,07$) к сокращению пройденной дистанции. Наблюдаемые изменения с наибольшей вероятностью отражают угнетение общей двигательной активности, характерное для грызунов с алиментарными и комбинированными моделями НАСГ [24, 33, 38]. LOLA статистически значимо уменьшал долю времени, проводимого без движения ($p < 0,05$), а также увеличивал преодолеваемое мышами расстояние ($p < 0,01$) и число посещенных сегментов поля ($p < 0,05$) (рисунок 3, А). В других оцениваемых пока-

зателях (скорость передвижения, время, проведенное в центре поля, число замираний, стоек, актов груминга и заглядываний в отверстия) межгрупповых различий зафиксировано не было.

В тесте «Черно-белая камера» мыши с моделью НАСГ проводили меньше времени в целом и времени без движения в белой зоне ($p < 0,05$ для обоих), что может быть проявлением тревожно- и/или депрессивноподобного поведения [14, 24, 33, 38, 39]. Животные, дополнительно получавшие LOLA, проводили больше времени ($p < 0,01$) и преодолевали большее расстояние ($p < 0,05$) в белой камере, а также проводили значимо меньше времени в черной камере при первом ее посещении ($p < 0,01$) (рисунок 3, В). Другие оцениваемые показатели (скорость передвижения, частота замираний, стоек и актов груминга в белой камере, число выглядываний из черной камеры, число переходов между камерами, латентность первого посещения черной камеры) оставались без значимых изменений во всех экспериментальных группах.

Вышеописанные поведенческие изменения могут отражать анксиолитическое действие LOLA, продемонстрированное ранее для более низких его доз (1,5 г/кг/сут) на экспериментальной модели НАСГ [14]. Кроме этого, восстановление общей двигательной активности может указывать на уменьшение депрессивноподобного поведения под влиянием LOLA, косвенным подтверждением чего является наличие у него антиангедонического эффекта при НАСГ [16].

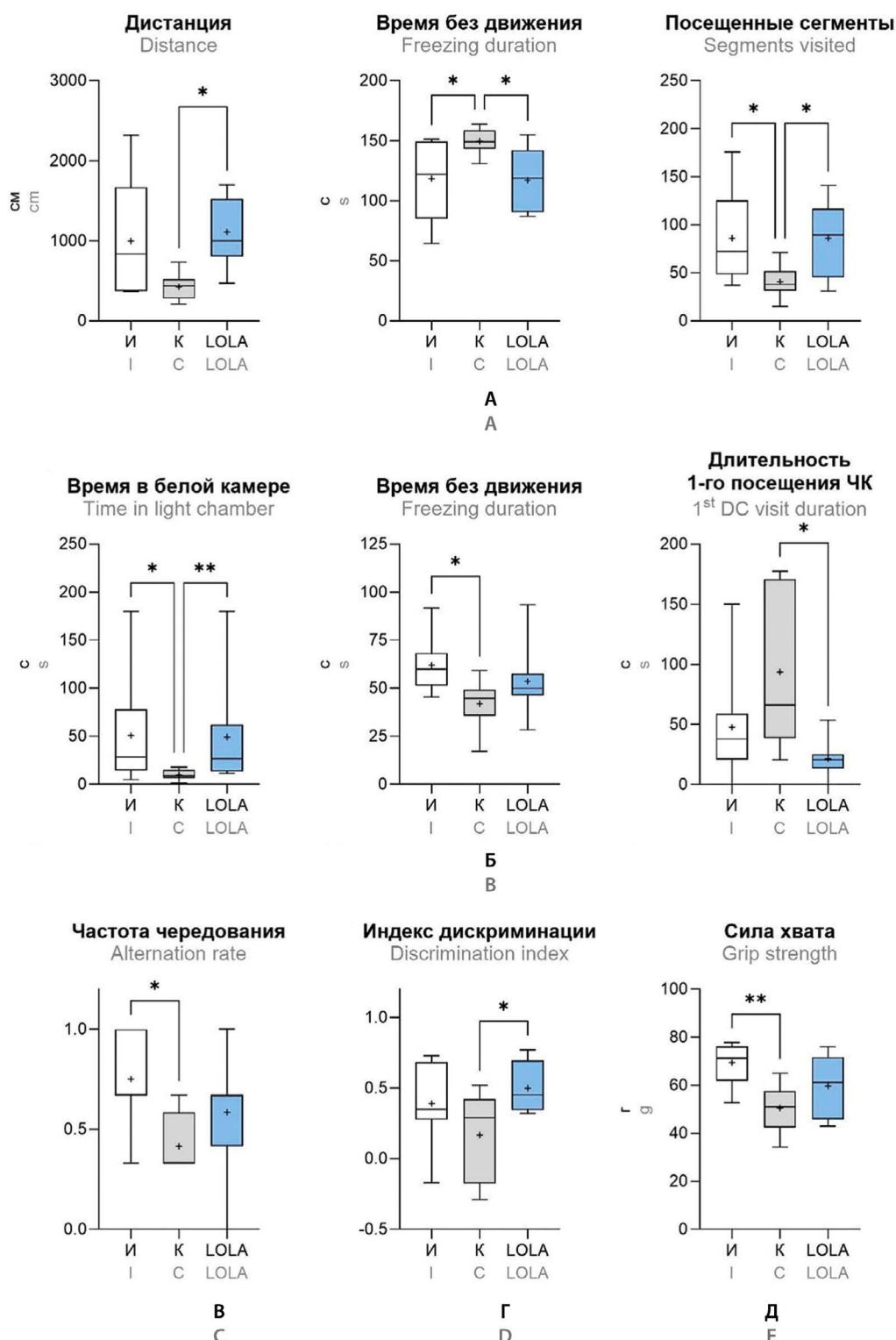


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 3. Показатели поведения животных в тестах «Открытое поле» (А), «Черно-белая камера» (В), «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» (С), «Распознавание нового объекта» (D) и сила хвата передними конечностями (Е).

И – Интакт; К – Контроль; LOLA – L-орнитина L-аспартат; ЧК – черная камера. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Figure 3. Animal behavior parameters in the "Open field" (A), "Light-dark box" (B), "Spontaneous alternation in the T-maze" (C), "Novel object recognition" (D) tests and forelimb grip strength (E).

I – Intact; C – Control; LOLA – L-ornithine L-aspartate; DC – dark chamber. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

В тесте «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» в группе Контроль наблюдали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение частоты чередования рукавов лабиринта, свидетельствующее об отсутствии предпочтения новизны (рисунок 3, С). Среднее значение частоты чередования менее 0,50 может быть признаком как индифферентности вследствие нарушения краткосрочной памяти, так и минимально выраженной неохотливости реакции [28, 40]. Нарушение рабочей зрительно-пространственной памяти при НАСГ и гипераммониемии у грызунов связывают с поражением нейронов гиппокампа, таламуса, энторинальной коры и других структур головного мозга, а также дисрегуляцией дофамин- и норадренергической нейротрансмиссии [40, 41]. Применение LOLA не оказывало влияния на частоту чередования в Т-лабиринте, однако значимо ($p < 0,5$) увеличивало степень дискриминации между объектами в тесте «Распознавание нового объекта» (рисунок 3, С, 3, D). Аналогичные эффекты в обоих тестах были продемонстрированы ранее для более низких (1,5 г/кг/сут) доз LOLA [42].

В группе мышей с моделью НАСГ наблюдали статистически значимое ($p < 0,01$) снижение силы хвата переключателя передними, но не всеми четырьмя конечностями (рисунок 3, E). В то время как уменьшение силы хвата может быть признаком саркопении как одного из наиболее характерных внепеченочных осложнений НАЖБП/НАСГ [43], с учетом наблюдаемых поведенческих изменений нельзя исключать и возможность снижения мотивационного компонента, имеющего значение при проведении динамометрических тестов с активным участием животного [44].

В образцах печени, полученных от мышей с моделью НАСГ, наблюдали статистически значимый ($p < 0,05$) микро- и макровезикулярный стеатоз, лобулярное воспаление и формирование очагов некроза, что соответствует морфологической картине стеатогепатита [45]. Значимые признаки фиброза печени по шкале METAVIR-F отсутствовали во всех группах. Введение LOLA сопровождалось значимым ($p < 0,05$) снижением медианной выраженности некротических изменений, а также тенденцией ($p = 0,06$) к уменьшению стеатоза печени без дифференциации по диаметру липидных включений (рисунок 4, A). Полученные результаты согласуются с данными, полученными ранее на аналогичных моделях НАСГ для доз LOLA от 0,2 до 2 г/кг/сут [14, 15, 18, 20].

В группе мышей с моделью НАСГ наблюдали статистически значимые изменения, свидетельствующие о сегмент-специфичном повреждении кишечного эпителия с развитием патологической гиперпроницаемости. Так, в тощей кишке наблюдали значимое ($p < 0,05$) увеличение парацеллюлярной проницаемости для макромолекул, в то время как в толстой кишке – снижение значений трансэпителиального сопротивления (ТЭС) ($p < 0,01$) и тока «короткого замыкания» ($p < 0,05$), характеризующих нарушение барьер-

ных функций и увеличение активного транспорта через эпителий (рисунок 4, B, 4, C). Повышение проницаемости кишечника при НАСГ может быть связано с изменениями состава кишечного микробиома, нарушением вторичного синтеза и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а также токсическим воздействием избытка аммиака. В свою очередь, транслокация бактерий, продуктов их обмена и сигнальных молекул в системный кровоток с формированием эндотоксемии усугубляет повреждение печени и повышает риск внепеченочных осложнений [46–49].

Курсовое введение LOLA предотвращало нарушение проницаемости эпителия тощей кишки ($p < 0,05$), однако не оказывало значимого влияния на изменения, наблюдаемые в толстой кишке (рисунок 4, B, 4, C). Положительное влияние различных солей L-орнитина (L-аспартата, α -кетоглутарата) на состав и метаболическую активность кишечной микробиоты было показано в ряде экспериментов на различных животных моделях [50, 51], а также клинических исследований с участием пациентов с циррозом печени [52, 53]. Кроме этого, посредством восстановления активности цикла мочевины LOLA может предотвращать избыточную активацию синтеза глутамина, одним из неблагоприятных эффектов которой является обратное высвобождение аммиака в просвете кишки [9]. Обсуждается потенциальное влияние L-орнитина, продуцируемого резидентными штаммами *Lactobacillus* spp., на поддержание структурной целостности слизистой оболочки кишки, регуляции ее пролиферации и иммунновоспалительного ответа [54, 55]. Возможные механизмы влияния LOLA на проницаемость кишечного барьера и его вклад в общий терапевтический эффект при НАСГ и гипераммониемии требуют дальнейшего уточнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлено, что высокие дозы LOLA (3 г/кг/сут, эквивалентные 18 г/сут для человека) при экспериментальном НАСГ у мышей уменьшают выраженность некротических изменений в печени и устраняют билирубинурию, а также предупреждают формирование тревожно-депрессивного поведенческого фенотипа и нарушение краткосрочной распознающей памяти, но не оказывают влияния на общую смертность. Согласно полученным результатам, внепеченочные эффекты LOLA могут быть обусловлены снижением уровней аммиака в системном кровотоке и частичным восстановлением нарушенной проницаемости эпителия тощей кишки.

Таким образом, общий профиль фармакологической активности в отношении морфологии печени и ассоциированных внепеченочных осложнений позволяет предварительно предполагать сопоставимую эффективность LOLA при использовании стандартных и двукратных суточных доз у животных. Целесообразность и безопасность применения высокодозовых режимов терапии LOLA требует тщательной оценки в прямых сравнительных исследованиях.

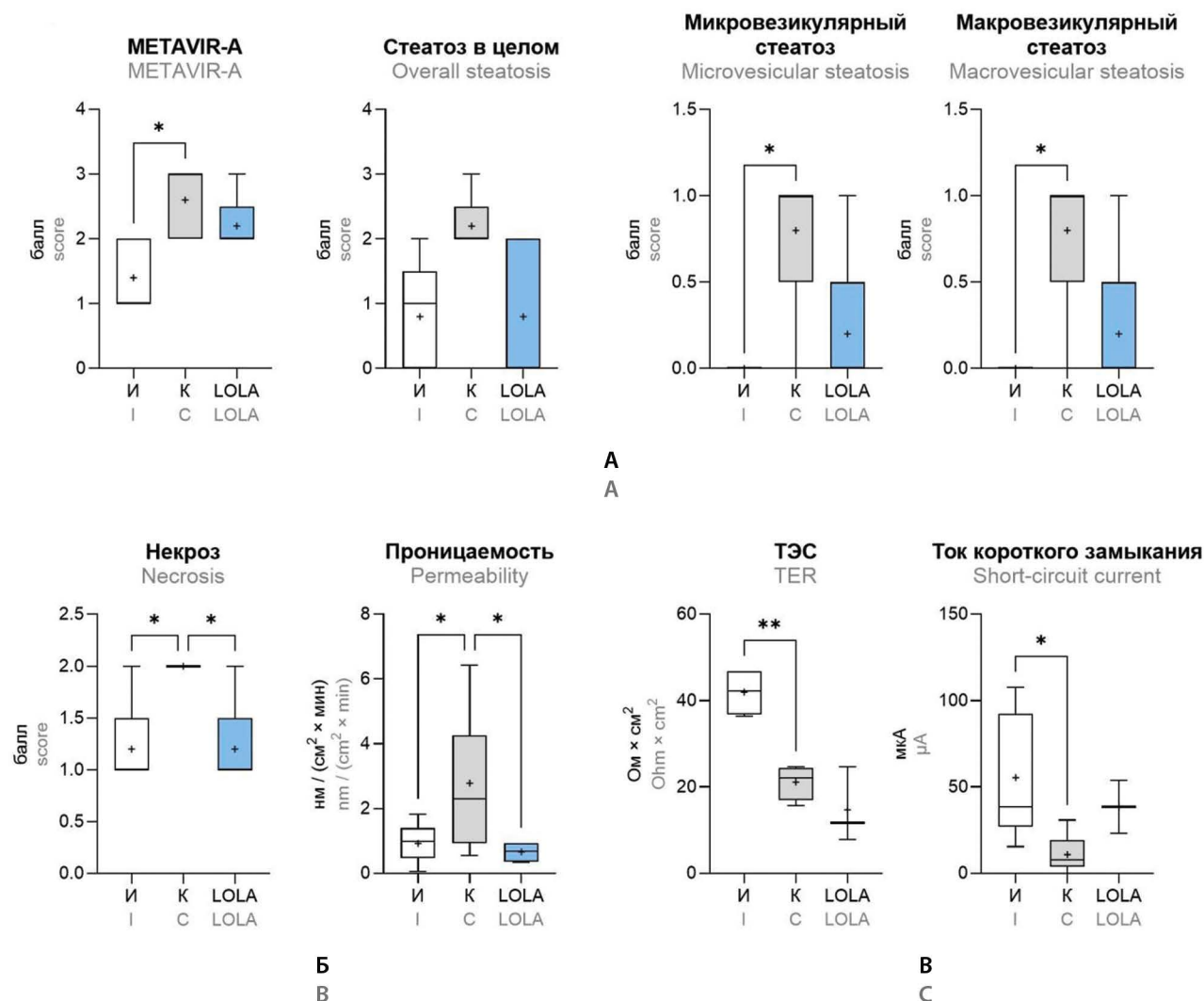


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 4. Показатели морфологии печени (А); показатели проницаемости эпителия тощей (В) и толстой (С) кишки. И – Интакт; К – Контроль; LOLA – L-орнитина L-аспартат; ТЭС – трансэпителиальное сопротивление. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Figure 4. Parameters of liver morphology (A); parameters of jejunal (B) and colonic (C) epithelium permeability.

I – Intact; C – Control; LOLA – L-ornithine L-aspartate; TER – transepithelial resistance. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маевская М. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Жаркова М. С., Гречишников В. Р., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ардатская М. Д., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Богомолов П. О., Бредер В. В., Винницкая Е. В., Гейвандова Н. И., Голованова Е. В., Гриневич В. Б., Дощицин В. Л., Дудинская Е. Н., Ершова Е. В., Кодзоева Х. Б., Козлова И. В., Комшилова К. А., Конев Ю. В., Корочанская Н. В., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Лоранская И. Д., Маев И. В., Мартынов А. И., Мехтиев С. Н., Мишина Е. Е., Надинская М. Ю., Никитин И. Г., Осипенко М. Ф., Остроумова О. Д., Павлов Ч. С., Погосова Н. В., Радченко В. Г., Ройтберг Г. Е.,

Сайфутдинов Р. Г., Самсонов А. А., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Тарасова Л. В., Тарзиманова А. И., Ткачева О. Н., Ткаченко Е. И., Трошина Е. А., Туркина С. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В., Шамхалова М. Ш., Шархун О. О., Шестакова М. В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтероло-*

- зии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):94–152. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>
2. Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratzliff V., Francque S. M., Sanyal A. J., Kanwal F., Romero D., Abdelmalek M. F., Anstee Q. M., Arab J. P., Arrese M., Bataller R., Beuers U., Boursier J., Bugianesi E., Byrne C. D., Castro Narro G. E., Chowdhury A., Cortez-Pinto H., Cryer D. R., Cusi K., El-Kassas M., Klein S., Eskridge W., Fan J., Gawrieh S., Guy C. D., Harrison S. A., Kim S. U., Koot B. G., Korenjak M., Kowdley K. V., Lacaille F., Loomba R., Mitchell-Thain R., Morgan T. R., Powell E. E., Roden M., Romero-Gómez M., Silva M., Singh S. P., Sookoian S. C., Spearman C. W., Tiniakos D., Valenti L., Vos M. B., Wong V. W.-S., Xanthakos S., Yilmaz Y., Younossi Z., Hobbs A., Villota-Rivas M., Newsome P. N. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*. 2023;79(6):1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
 3. Райхельсон К. Л., Маевская М. В., Жаркова М. С., Гречиш-никова В. Р., Оковитый С. В., Деева Т. А., Марченко Н. В., Прашнова М. К., Ивашкин В. Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>
 4. Драпкина О. М., Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Литинская О. А., Покровская М. С., Филичкина Е. М., Сопленкова А. Г., Гоманова Л. И., Долудин Ю. В., Ефимова И. А., Борисова А. Л., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Чернышева Е. Н., Глуховская С. В., Левина И. А., Ширшова Е. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионов А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Танцырева И. В., Барышников И. Н., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Исаханова М. М., Уметов М. А., Эльгарова Л. В., Хакуашева И. А., Ямашкина Е. И., Есина М. В., Куняева Т. А., Никитина А. М., Спиридонова Ю. Е., Саввина Н. В., Наумова Е. А., Юдин В. С., Кескинов А. А., Каштанова Д. А., Юдин С. М., Концевая А. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4316. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>
 5. Younossi Z. M., Kalligeros M., Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2025;31(Suppl):S32–S50. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0431>
 6. Zhi Y., Dong Y., Li X., Zhong W., Lei X., Tang J., Mao Y. Current Progress and Challenges in the Development of Pharmacotherapy for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2024;40(7):e3846. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3846>
 7. Prikhodko V. A., Okovityi S. V. Current Drug Development Pipeline for MASLD and MASH: Focusing on Cardiovascular Comorbidities. *Biomedicine*. 2026;14(4):909. <https://doi.org/10.3390/biomedicine14040909>
 8. Kircheis G., Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):23–29. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1023-2>
 9. Butterworth R. F. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2019;2019:8182195. <https://doi.org/10.1155/2019/8182195>
 10. Надинская М. Ю., Маевская М. В., Бакулин И. Г., Бессонова Е. Н., Буеверов А. О., Жаркова М. С., Оковитый С. В., Островская А. С., Гуляева К. А., Ивашкин В. Т. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>
 11. Ismael A., Ciornolutchii V., Popa S.-L., Dumitrascu D. L. Can ammonia scavenging treat MASLD? Evaluating the evidence for L-ornithine L-aspartate—A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*. 2026;56(2):e70185. <https://doi.org/10.1111/eci.70185>
 12. Надинская М. Ю., Оковитый С. В., Приходько В. А., Шептулина А. Ф., Деева Т. А., Маевская М. В., Осипенко М. Ф. Клиническое значение гипераммониемии при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский Совет*. 2026;8(8):100–112. <https://doi.org/10.21518/ms2026-204>
 13. Nair A., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2016;7(2):27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
 14. Приходько В. А., Сысоев Ю. И., Поверяева М. А., Бунят А. В., Карев В. Е., Ивкин Д. Ю., Суханов Д. С., Шустов Е. Б., Оковитый С. В. Влияние эмпаглифлозина и L-орнитина L-аспартата на поведенческо-когнитивные функции и физическую работоспособность при экспериментальном стеатогепатите. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;3(3):53–62. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.034>
 15. Prikhodko V. A., Karev V. E., Sysoev Yu. I., Ivkin D. Yu., Okovityi S. V. A Simple Algorithm for Semiquantitative Analysis of Scored Histology Data in the R Environment, on the Example of Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis Pharmacotherapy. *Livers*. 2022;2(4):412–424. <https://doi.org/10.3390/livers2040031>
 16. Приходько В. А., Самарич А. С., Матузок Т. М., Шаркова У. В., Дорошук К. С., Пятченков М. О., Оковитый С. В. Антиангедонический эффект орнитина аспартата при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите. *Биомедицина*. 2025;21(3):113–116. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-113-116>
 17. Pichon C., Nachit M., Gillard J., Vande Velde G., Lantier N., Leclercq I. A. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:1051157. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1051157>
 18. Wang Z., Wang M., Li J., Yang R., Zeng J., Pan Q., Fan P. Protective effects of L-ornithine L-aspartate on mice with nonalcoholic steatohepatitis and sarcopenic obesity. *Journal of Practical Hepatology*. 2021;24(5):657–660. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2021.05.013>

19. Rodrigues de Freitas L.B., Longo L., Filippi-Chiela E., de Souza V.E.G., Behrens L., Pereira M.H.M., Leonhard L.C., Zanettini G., Pinzon C.E., Luchese E., Semmelmann Pereira Lima G.J., Cerski C.T., Uribe-Cruz C., Álvares-da-Silva M.R. Ornithine Aspartate and Vitamin-E Combination Has Beneficial Effects on Cardiovascular Risk Factors in an Animal Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Biomolecules*. 2022;12(12):1773. <https://doi.org/10.3390/biom12121773>
20. Longo L., Aguiar Marschner R., Rodrigues de Freitas L.B., de Bona L.R., Behrens L., Pereira M.H.M., de Souza V.E.G., Leonhard L.C., Zanettini G., Pinzon C.E., Semmelmann Pereira Lima G.J., Schmidt Cerski C.T., Uribe-Cruz C., Magagnin Wajner S., Álvares-da-Silva M.R. Redefining the Role of Ornithine Aspartate and Vitamin E in Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease through Its Biochemical Properties. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13):6839. <https://doi.org/10.3390/ijms25136839>
21. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5(5):CD012410. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2>
22. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ливзан М.А., Дроздова Л.Ю., Жаркова М.С., Ипатов П.В., Калинин А.М., Люсина Е.О., Маевская М.В., Свищева А.А., Шепель Р.Н., Шептулина А.Ф. Диспансерное наблюдение пациентов с алкогольным циррозом печени врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. *Первичная медико-санитарная помощь*. 2025;2(1):115–145. <https://doi.org/10.15829/3034-4123-2025-33>
23. Tsuchida T., Lee Y.A., Fujiwara N., Ybanez M., Allen B., Martins S., Fiel M.I., Goossens N., Chou H.-I., Hoshida Y., Friedman S.L. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):385–395. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.011>
24. Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Karev V.E., Karavaeva A.V., Spasenkova O.M., Kirillova N.V., Ivkin D.Yu., Okovityi S.V. Glycyrrhizic Acid and Phosphatidylcholine Combination as a Preventive Therapy for Experimental Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Livers*. 2024;4(1):63–83. <https://doi.org/10.3390/livers4010006>
25. Приходько В.А., Матузок Т.М., Карев В.Е., Изотова А.Б., Оковитый С.В. Адаптация протокола пробы Квика – Пытеля для оценки антитоксической функции печени у мышей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(1):202–209. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2256>
26. Seibenhener M.L., Wooten M.C. Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2015;(96):52434. <https://doi.org/10.3791/52434-v>
27. Bourin M., Hascoët M. The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*. 2003;463(1–3):55–65. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01274-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01274-3)
28. Deacon R.M.J., Rawlins J.N.P. T-maze alternation in the rodent. *Nature Protocols*. 2006;1(1):7–12. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.2>
29. Leger M., Quiedeville A., Bouet V., Haelewyn B., Bouliouard M., Schumann-Bard P., Freret T. Object recognition test in mice. *Nature Protocols*. 2013;8(12):2531–2537. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.155>
30. Федорова А.А., Пятченков М.О., Дмитриева Е.А., Калашников Е.А., Иванова Г.Т., Марков А.Г. Барьерные свойства эпителия кишки в динамике развития нефропатии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2025;111(11):1844–1859. <https://doi.org/10.7868/S2658655X25110101>
31. Zhang G., Wang X., Chung T.-Y., Ye W., Hodge L., Zhang L., Chng K., Xiao Y.-F., Wang Y.J. Carbon tetrachloride (CCl₄) accelerated development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/steatohepatitis (NASH) in MS-NASH mice fed western diet supplemented with fructose (WDF). *BMC Gastroenterology*. 2020;20(1):339. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01467-w>
32. Sodum N., Rao V., Cheruku S.P., Kumar G., Sankhe R., Kishore A., Kumar N., Rao C.M. Amelioration of high-fat diet (HFD) + CCl₄ induced NASH/NAFLD in CF-1 mice by activation of SIRT-1 using cinnamoyl sulfonamide hydroxamate derivatives: in-silico molecular modelling and in-vivo prediction. *3 Biotech*. 2022;12(7):147. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03192-5>
33. Приходько В.А., Матузок Т.М., Елецкая Е.И., Семивеличенко Е.Д., Карев В.Е., Караваева А.В., Ереско С.О., Селизарова Н.О., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Гепато- и нейротропная активность комбинации янтарной кислоты, метионина и рибофлавина при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(8):7–15. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-8-7-15>
34. Anand A.C., Acharya S.K. The Story of Ammonia in Liver Disease: An Unraveling Continuum. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2024;14(4):101361. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101361>
35. Chen H., Ye Y., He T., Li B., Wang Q. Protein lactylation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a mechanistic review. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2026;18(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13098-026-02105-3>
36. Бунят А.В., Спасенкова О.М., Карев В.Е., Караваева А.В., Ивкин Д.Ю., Куликов А.Н., Оковитый С.В., Кириллова Н.В. Модификация модели неалкогольной жировой болезни печени у крыс при сочетании гиперкалорийной диеты и гиподинамии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):155–165. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-155-165](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-155-165)
37. Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Karev V.E., Karavaeva A.V., Spasenkova O.M., Kirillova N.V., Ivkin D.Yu., Okovityi S.V. Glycyrrhizic Acid and Phosphatidylcholine Combination as a Preventive Therapy for Experimental Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Livers*. 2024;4(1):63–83. <https://doi.org/10.3390/livers4010006>
38. Yang J., Ou W., Lin G., Wang Y., Chen D., Zeng Z., Chen Z., Lu X., Wu A., Lin C., Liang Y. PAMK Ameliorates Non-Alcoholic Steatohepatitis and Associated Anxiety/Depression-like Behaviors Through Restoring Gut Microbiota and Metabolites in Mice. *Nutrients*. 2024;16(22):3837. <https://doi.org/10.3390/nu16223837>
39. Du H., Zhou Y., Wang J., Bai X., Tao B., Chen M. High-fat Fructose diet induces neuroinflammation and anxiety-like behaviors by modulating liver-brain axis communication. *Psychopharmacology*. 2025;242(12):2651–2664. <https://doi.org/10.1007/s00213-025-06820-z>

40. Pinçon A., De Montgolfier O., Akkoyunlu N., Daneault C., Pouliot P., Villeneuve L., Lesage F., Levy B. I., Thorin-Trescases N., Thorin É., Ruiz M. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and the Underlying Altered Fatty Acid Metabolism, Reveals Brain Hypoperfusion and Contributes to the Cognitive Decline in APP/PS1 Mice. *Metabolites*. 2019;9(5):104. <https://doi.org/10.3390/metabo9050104>
41. Higarza S. G., Arbolea S., Gueimonde M., Gómez-Lázaro E., Arias J. L., Arias N. Neurobehavioral dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis is associated with hyperammonemia, gut dysbiosis, and metabolic and functional brain regional deficits. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223019>
42. Приходько В. А. Влияние орнитина аспартата и эмпаглифлозина на проявления мнестического дефицита при экспериментальном стеатогепатите. *Биомедицина*. 2022;18(3):128–132. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-128-132>
43. Liu C.-H., Zeng Q.-M., Kim W., Kim S. U., Younossi Z. M., Targher G., Byrne C. D., Mantzoros C. S., Charatcharoenwitthaya P., Leclercq I. A., Romero-Gómez M., Tang H., Zheng M.-H. Sarcopenia and MASLD: novel insights and the future. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2026;22(3):139–152. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01197-7>
44. Deacon R. M. J. Measuring the strength of mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2013;(76):2610. <https://doi.org/10.3791/2610>
45. Lackner C., Gouw A. S. H., Avancini Ferreira Alves V., Arola J., Bedossa P., Behling C., Brunt E. M., Burt A., Clouston A., Cummings O., Goodman Z. D., Guido M., Guy C., Hubscher S. G., Hytioglou P., Kleiner D., Pai R., Paradis V., Park Y. N., Rastogi A., Schirmacher P., Wee A., Yano H., Yeh M., Avian A., Tiniakos D. G. Consensus position statements for the standardized application of histological grading and staging systems in MASH clinical trials. *Journal of Hepatology*. 2026;84(4):693–701. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.09.019>
46. Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Власов Т. Д., Воробьева Н. М., Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дробинцев М. Ю., Ефремов Н. С., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Кривобородов Г. Г., Кульчавеня Е. В., Лила А. М., Маевская М. В., Полуэктова Е. А., Попкова Т. В., Саблин О. А., Соловьева О. И., Суворов А. Н., Тарасова Г. Н., Трухан Д. И., Федотова А. В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>
47. Benedé-Ubieto R., Cubero F. J., Nevzorova Y. A. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Gut Microbes*. 2024;16(1):2331460. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2331460>
48. Теплюк Д. А., Левина О. Н., Павлов Ч. С., Сороколетов С. М., Пашкова Е. Ю., Аметов А. С., Большаков С. А., Шутов Е. В. Микробиом кишечника и неалкогольная жировая болезнь печени: перспективы лекарственной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(10):178–187. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-178-187>
49. Luo X., Wang K., Jiang C. Gut microbial enzymes and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Function, mechanism, and therapeutic prospects. *Cell Host & Microbe*. 2025;33(6):836–853. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.04.020>
50. Li Y., Bao X., Yang F., Tian J., Su W., Yin J., Yao K., Li T., Yin Y. Ornithine α -Ketoglutarate Alleviates Inflammation via Regulating Ileal Mucosa Microbiota and Metabolites in Enterotoxigenic *Escherichia coli*-Infected Pigs. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:862498. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.862498>
51. Wang T., Tian J., Su W., Yang F., Yin J., Jiang Q., Li Y., Yao K., Li T., Yin Y. Effect of Ornithine α -Ketoglutarate on Intestinal Microbiota and Serum Inflammatory Cytokines in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis. *Nutrients*. 2023;15(11):2476. <https://doi.org/10.3390/nu15112476>
52. Horvath A., Traub J., Aliwa B., Bourgeois B., Madl T., Stadlbauer V. Oral Intake of L-Ornithine-L-Aspartate Is Associated with Distinct Microbiome and Metabolome Changes in Cirrhosis. *Nutrients*. 2022;14(4):748. <https://doi.org/10.3390/nu14040748>
53. Habich D., Horvath A., Feldbacher N., Rebol L., Nepel M., Madl T., Habisch H.-J., Baumann-Durchschein F., Fürst S., Plank J., Rainer F., Spindelböck W., Stauber R. E., Tatscher E., Wagner M., Zollner G., Stadlbauer V. An observational study on the effect of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) on the gut microbiome in liver cirrhosis. A single center phase 4 study. *Clinical Nutrition*. 2026;56:106522. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.11.007>
54. Qi H., Li Y., Yun H., Zhang T., Huang Y., Zhou J., Yan H., Wei J., Liu Y., Zhang Z., Gao Y., Che Y., Su X., Zhu D., Zhang Y., Zhong J., Yang R. Lactobacillus maintains healthy gut mucosa by producing L-Ornithine. *Communications Biology*. 2019;2:171. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0424-4>
55. Li Y., Liu Y., Wang J., Gao Y., Zhang Y., Yang R. Gut microbiota L-ornithine promotes resistance to obesity through metabolites mediated immunosuppressive macrophages. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2025;82(1):426. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05882-8>

REFERENCES

1. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maevskaya M. V., Raikhelson K. L., Okovityi S. V., Zharkova M. S., Grechishnikova V. R., Abdulganieva D. I., Alekseenko S. A., Ardatskaya M. D., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Bogomolov P. O., Breder V. V., Vinnitskaya E. V., Geyvandova N. I., Golovanova E. V., Grinevich V. B., Doshchitsin V. L., Dudinskaya E. N., Ershova E. V., Kodzoeva K. B., Kozlova I. V., Komshilova K. A., Konev Yu. V., Korochanskaya N. V., Kotovskaya Yu. V., Kravchuk Yu. A., Loranskaya I. D., Maev I. V., Martynov A. I., Mekhtiev S. N., Mishina E. E., Nadinskaia M. Yu., Nikitin I. G., Osipenko M. F., Ostroumova O. D., Pavlov Ch. S., Pogossova N. V., Radchenko V. G., Roytberg G. E., Saifutdinov R. G., Samsonov A. A., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Tarasova L. V., Tarzimanova A. I., Tkacheva O. N., Tkachenko E. I., Troshina E. A., Turkina S. V., Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A., Khlynova O. V., Tsyganova Yu. V., Shamkhalova M. Sh., Sharkhun O. O., Shestakova M. V. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of

- Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(1):94–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>
2. Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratzliff V., Francque S. M., Sanyal A. J., Kanwal F., Romero D., Abdelmalek M. F., Anstee Q. M., Arab J. P., Arrese M., Bataller R., Beuers U., Boursier J., Bugianesi E., Byrne C. D., Castro Narro G. E., Chowdhury A., Cortez-Pinto H., Cryer D. R., Cusi K., El-Kassas M., Klein S., Eskridge W., Fan J., Gawrieh S., Guy C. D., Harrison S. A., Kim S. U., Koot B. G., Korenjak M., Kowdley K. V., Lacaillle F., Loomba R., Mitchell-Thain R., Morgan T. R., Powell E. E., Roden M., Romero-Gómez M., Silva M., Singh S. P., Sookoian S. C., Spearman C. W., Tiniakos D., Valenti L., Vos M. B., Wong V. W.-S., Xanthakos S., Yilmaz Y., Younossi Z., Hobbs A., Villota-Rivas M., Newsome P. N. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*. 2023;79(6):1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
3. Raikhel'son K. L., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., Grechishnikova V. R., Okovityi S. V., Deeva T. A., Marchenko N. V., Prashnova M. K., Ivashkin V. T. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>
4. Drapkina O. M., Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S., Filichkina E. M., Soplenkova A. G., Gomanova L. I., Doludin Yu. V., Efimova I. A., Borisova A. L., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Repkina T. V., Gonoshilova T. O., Kudryavtsev A. V., Belova N. I., Shagrov L. L., Samotrubeva M. A., Yasenyavskaya A. L., Chernysheva E. N., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Shirshova E. A., Dorzhieva E. B., Urbanova E. Z., Borovkova N. Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Ragino Yu. I., Simonova G. I., Khudyakova A. D., Nikulin V. N., Aslyamov O. R., Khokhlova G. V., Solovyova A. V., Rodionov A. A., Kryachkova O. V., Shamurova Yu. Yu., Tantsyreva I. V., Baryshnikova I. N., Ataev M. G., Radzhabov M. O., Isakhanova M. M., Umetov M. A., Elgarova L. V., Khakuasheva I. A., Yamashkina E. I., Esina M. V., Kunyeva T. A., Nikitina A. M., Spiridonova Yu. E., Savvina N. V., Naumova E. A., Yudin V. S., Keskinov A. A., Kashtanova D. A., Yudin S. M., Kontsevaya A. B. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular risk factors (data from Russian epidemiological studies). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):4316. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>
5. Younossi Z. M., Kalligeros M., Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2025;31(Suppl):S32–S50. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0431>
6. Zhi Y., Dong Y., Li X., Zhong W., Lei X., Tang J., Mao Y. Current Progress and Challenges in the Development of Pharmacotherapy for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2024;40(7):e3846. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3846>
7. Prikhodko V. A., Okovityi S. V. Current Drug Development Pipeline for MASLD and MASH: Focusing on Cardiovascular Comorbidities. *Biomedicine*. 2026;14(4):909. <https://doi.org/10.3390/biomedicine14040909>
8. Kircheis G., Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):23–29. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1023-2>
9. Butterworth R. F. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2019;2019:8182195. <https://doi.org/10.1155/2019/8182195>
10. Nadinskaia M. Yu., Maevskaya M. V., Bakulin I. G., Bessonova E. N., Bueverov A. O., Zharkova M. S., Okovityi S. V., Ostrovskaya A. S., Gulyaeva K. A., Ivashkin V. T. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):85–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>
11. Ismael A., Ciornolutchii V., Popa S.-L., Dumitrascu D. L. Can ammonia scavenging treat MASLD? Evaluating the evidence for L-ornithine L-aspartate—A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*. 2026;56(2):e70185. <https://doi.org/10.1111/eci.70185>
12. Nadinskaia M. Y., Okovityi S. V., Prikhodko V. A., Sheptulina A. F., Deeva T. A., Maevskaya M. V., Osipenko M. F. Clinical significance of hyperammonemia in non-alcoholic fatty liver disease. *Medical Council*. 2026;8(8):100–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-204>
13. Nair A., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2016;7(2):27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
14. Prikhodko V. A., Sysoev Y. I., Poveryaeva M. A., Bunyat A. V., Karev V. E., Ivkin D. Yu., Sukhanov D. S., Shustov E. B., Okovityi S. V. Effects of empagliflozin and L-ornithine L-aspartate on behavior, cognitive functions, and physical performance in mice with experimentally induced steatohepatitis. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(3):53–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.034>
15. Prikhodko V. A., Karev V. E., Sysoev Yu. I., Ivkin D. Yu., Okovityi S. V. A Simple Algorithm for Semiquantitative Analysis of Scored Histology Data in the R Environment, on the Example of Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis Pharmacotherapy. *Livers*. 2022;2(4):412–424. <https://doi.org/10.3390/livers2040031>
16. Prikhodko V. A., Samarich A. S., Matuzok T. M., Sharkova U. V., Doroshchuk K. S., Pyatchnikov M. O., Okovityi S. V. Antianhedonic Effect of Ornithine Aspartate in Experimental Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal Biomed*. 2025;21(3):113–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-113-116>
17. Pichon C., Nachit M., Gillard J., Vande Velde G., Lantier N., Leclercq I. A. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:1051157. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1051157>
18. Wang Z., Wang M., Li J., Yang R., Zeng J., Pan Q., Fan P. Protective effects of L-ornithine L-aspartate on mice with nonalcoholic steatohepatitis and sarcopenic obesity. *Journal of Practical Hepatology*. 2021;24(5):657–660. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2021.05.013>
19. Rodrigues de Freitas L. B., Longo L., Filippi-Chiela E., de Souza V. E. G., Behrens L., Pereira M. H. M., Leonhard L. C., Zanettini G., Pinzon C. E., Luchese E., Semmelmann Perei-

- ra Lima G.J., Cerski C.T., Uribe-Cruz C., Álvares-da-Silva M.R. Ornithine Aspartate and Vitamin-E Combination Has Beneficial Effects on Cardiovascular Risk Factors in an Animal Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Biomolecules*. 2022;12(12):1773. <https://doi.org/10.3390/biom12121773>
20. Longo L., Aguiar Marschner R., Rodrigues de Freitas L.B., de Bona L.R., Behrens L., Pereira M.H.M., de Souza V.E.G., Leonhard L.C., Zanettini G., Pinzon C.E., Semmelmann Pereira Lima G.J., Schmidt Cerski C.T., Uribe-Cruz C., Magagnin Wajner S., Álvares-da-Silva M.R. Redefining the Role of Ornithine Aspartate and Vitamin E in Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease through Its Biochemical Properties. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13):6839. <https://doi.org/10.3390/ijms25136839>
21. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5(5):CD012410. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2>
22. Drapkina O.M., Ivashkin V.T., Maev I.V., Livzan M.A., Drozdova L.Y., Zharkova M.S., Ipatov P.V., Kalinina A.M., Lyusina E.O., Mayevskaya M.V., Svishcheva A.A., Shepel R.N., Sheptulina A.F. Outpatient follow-up of patients with alcohol-associated liver cirrhosis by a primary care physician. Guidelines. *Primary Health Care (Russian Federation)*. 2025;2(1):115–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/3034-4123-2025-33>
23. Tsuchida T., Lee Y.A., Fujiwara N., Ybanez M., Allen B., Martins S., Fiel M.I., Goossens N., Chou H.-I., Hoshida Y., Friedman S.L. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):385–395. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.011>
24. Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Karev V.E., Karavaeva A.V., Spasenkova O.M., Kirillova N.V., Ivkin D.Yu., Okovityi S.V. Glycyrhizinic Acid and Phosphatidylcholine Combination as a Preventive Therapy for Experimental Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Livers*. 2024;4(1):63–83. <https://doi.org/10.3390/livers4010006>
25. Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Karev V.E., Izotova A.B., Okovityi S.V. Adaptation of the Quick – Pytel test protocol for the assessment of liver antitoxic function in mice. *Drug development & registration*. 2026;15(1):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2256>
26. Seibenhener M.L., Wooten M.C. Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2015;(96):52434. <https://doi.org/10.3791/52434-v>
27. Bourin M., Hascoët M. The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*. 2003;463(1–3):55–65. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01274-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01274-3)
28. Deacon R.M.J., Rawlins J.N.P. T-maze alternation in the rodent. *Nature Protocols*. 2006;1(1):7–12. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.2>
29. Leger M., Quiedeville A., Bouet V., Haelewyn B., Boulouard M., Schumann-Bard P., Freret T. Object recognition test in mice. *Nature Protocols*. 2013;8(12):2531–2537. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.155>
30. Fedorova A.A., Pyatchenkov M.O., Dmitrieva E.A., Kalashnikov E.A., Ivanova G.T., Markov A.G. Barrier Properties of the Intestinal Epithelium in the Dynamics of Nephropathy Progression. *Russian Journal of Physiology*. 2025;111(11):1844–1859. <https://doi.org/10.7868/S2658655X25110101>
31. Zhang G., Wang X., Chung T.-Y., Ye W., Hodge L., Zhang L., Chng K., Xiao Y.-F., Wang Y.J. Carbon tetrachloride (CCl₄) accelerated development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/steatohepatitis (NASH) in MS-NASH mice fed western diet supplemented with fructose (WDF). *BMC Gastroenterology*. 2020;20(1):339. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01467-w>
32. Sodum N., Rao V., Cheruku S.P., Kumar G., Sankhe R., Kishore A., Kumar N., Rao C.M. Amelioration of high-fat diet (HFD) + CCl₄ induced NASH/NAFLD in CF-1 mice by activation of SIRT-1 using cinnamoyl sulfonamide hydroxamate derivatives: in-silico molecular modelling and in-vivo prediction. *3 Biotech*. 2022;12(7):147. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03192-5>
33. Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Eletskaia E.I., Semivlichenko E.D., Karev V.E., Karavaeva A.V., Eresko S.O., Ivkin D.Yu., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Hepato- and neurotropic activity of a combination of succinic acid, methionine, and riboflavin in experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2024;87(8):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-8-7-15>
34. Anand A.C., Acharya S.K. The Story of Ammonia in Liver Disease: An Unraveling Continuum. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2024;14(4):101361. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101361>
35. Chen H., Ye Y., He T., Li B., Wang Q. Protein lactylation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a mechanistic review. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2026;18(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13098-026-02105-3>
36. Bunjat A.V., Spasenkova O.M., Karev V.E., Karavaeva A.V., Ivkin D.J., Kulikov A.N., Okovityi S.V., Kirillova N.V. Modification of a model of non-alcoholic fat liver disease in rats with a combination of a hypercaloric diet and hypodynamia. *Drug development & registration*. 2021;10(4):155–165. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-155-165](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-155-165)
37. Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Karev V.E., Karavaeva A.V., Spasenkova O.M., Kirillova N.V., Ivkin D.Yu., Okovityi S.V. Glycyrhizinic Acid and Phosphatidylcholine Combination as a Preventive Therapy for Experimental Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Livers*. 2024;4(1):63–83. <https://doi.org/10.3390/livers4010006>
38. Yang J., Ou W., Lin G., Wang Y., Chen D., Zeng Z., Chen Z., Lu X., Wu A., Lin C., Liang Y. PAMK Ameliorates Non-Alcoholic Steatohepatitis and Associated Anxiety/Depression-like Behaviors Through Restoring Gut Microbiota and Metabolites in Mice. *Nutrients*. 2024;16(22):3837. <https://doi.org/10.3390/nu16223837>
39. Du H., Zhou Y., Wang J., Bai X., Tao B., Chen M. High-fat Fructose diet induces neuroinflammation and anxiety-like behaviors by modulating liver-brain axis communication. *Psychopharmacology*. 2025;242(12):2651–2664. <https://doi.org/10.1007/s00213-025-06820-z>
40. Pinçon A., De Montgolfier O., Akkoyunlu N., Daneault C., Pouliot P., Villeneuve L., Lesage F., Levy B.I., Thorin-Trescases N., Thorin É., Ruiz M. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and the Underlying Altered Fatty Acid Metabolism, Re-

- veals Brain Hypoperfusion and Contributes to the Cognitive Decline in APP/PS1 Mice. *Metabolites*. 2019;9(5):104. <https://doi.org/10.3390/metabo9050104>
41. Higarza S. G., Arbolea S., Gueimonde M., Gómez-Lázaro E., Arias J. L., Arias N. Neurobehavioral dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis is associated with hyperammone-mia, gut dysbiosis, and metabolic and functional brain regional deficits. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223019>
42. Prikhodko V. A. Effects of Ornithine Aspartate and Empagliflozin on Memory Deficit Symptoms in Experimental Steatohepatitis. *Journal Biomed*. 2022;18(2):128–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-128-132>
43. Liu C.-H., Zeng Q.-M., Kim W., Kim S. U., Younossi Z. M., Targher G., Byrne C. D., Mantzoros C. S., Charatcharoen-witthaya P., Leclercq I. A., Romero-Gómez M., Tang H., Zheng M.-H. Sarcopenia and MASLD: novel insights and the future. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2026;22(3):139–152. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01197-7>
44. Deacon R. M. J. Measuring the strength of mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2013;(76):2610. <https://doi.org/10.3791/2610>
45. Lackner C., Gouw A. S. H., Avancini Ferreira Alves V., Aro-la J., Bedossa P., Behling C., Brunt E. M., Burt A., Clou-ston A., Cummings O., Goodman Z. D., Guido M., Guy C., Hubscher S. G., Hytiroglou P., Kleiner D., Pai R., Paradis V., Park Y. N., Rastogi A., Schirmacher P., Wee A., Yano H., Yeh M., Avian A., Tiniakos D. G. Consensus position state-ments for the standardized application of histologi-cal grading and staging systems in MASH clinical trials. *Journal of Hepatology*. 2026;84(4):693–701. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.09.019>
46. Simanenkov V. I., Maev I. V., Tkacheva O. N., Alekseen-ko S. A., Andreev D. N., Bordin D. S., Vlasov T. D., Vorobyeva N. M., Grinevich V., Gubonina I. V., Drobizhev M. Yu., Efremov N. S., Karateev A. E., Kotovskaya Yu. V., Krav-chuk I. A., Krivoborodov G. G., Kulchavenya E. V., Lila A. M., Mayevskaya M. V., Poluektova E. A., Popkova T. V., Sab-lin O. A., Solovyeva O. I., Suvorov A. N., Tarasova G. N., Trukhan D. I., Fedotova A. V. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidis-ciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>
47. Benedé-Ubieto R., Cubero F. J., Nevzorova Y. A. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Asso-ciated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Gut Microbes*. 2024;16(1):2331460. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2331460>
48. Teplyuk D. A., Levina O. N., Pavlov Ch. S., Sorokoletov S. M., Pashkova E. Yu., Ametov A. S., Bolshakov S. A., Shutov E. V. The gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disea-se: prospects for drug therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10):178–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-178-187>
49. Luo X., Wang K., Jiang C. Gut microbial enzymes and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Func-tion, mechanism, and therapeutic prospects. *Cell Host & Microbe*. 2025;33(6):836–853. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.04.020>
50. Li Y., Bao X., Yang F., Tian J., Su W., Yin J., Yao K., Li T., Yin Y. Ornithine α -Ketoglutarate Alleviates Inflammation via Regulating Ileal Mucosa Microbiota and Metabolites in Enterotoxigenic *Escherichia coli*-Infected Pigs. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:862498. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.862498>
51. Wang T., Tian J., Su W., Yang F., Yin J., Jiang Q., Li Y., Yao K., Li T., Yin Y. Effect of Ornithine α -Ketoglutarate on Intes-tinal Microbiota and Serum Inflammatory Cytokines in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis. *Nutrients*. 2023;15(11):2476. <https://doi.org/10.3390/nu15112476>
52. Horvath A., Traub J., Aliwa B., Bourgeois B., Madl T., Stadl-bauer V. Oral Intake of L-Ornithine-L-Aspartate Is Asso-ciated with Distinct Microbiome and Metabolome Chan-ges in Cirrhosis. *Nutrients*. 2022;14(4):748. <https://doi.org/10.3390/nu14040748>
53. Habich D., Horvath A., Feldbacher N., Rebol L., Nepel M., Madl T., Habisch H.-J., Baumann-Durchschein F., Fürst S., Plank J., Rainer F., Spindelböck W., Stauber R. E., Tatscher E., Wagner M., Zollner G., Stadlbauer V. An observational study on the effect of l-ornithine-l-aspartate (LOLA) on the gut microbiome in liver cirrhosis. A single center pha-se 4 study. *Clinical Nutrition*. 2026;56:106522. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.11.007>
54. Qi H., Li Y., Yun H., Zhang T., Huang Y., Zhou J., Yan H., Wei J., Liu Y., Zhang Z., Gao Y., Che Y., Su X., Zhu D., Zhang Y., Zhong J., Yang R. Lactobacillus maintains healthy gut mu-cosa by producing L-Ornithine. *Communications Biology*. 2019;2:171. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0424-4>
55. Li Y., Liu Y., Wang J., Gao Y., Zhang Y., Yang R. Gut micro-biota L-ornithine promotes resistance to obesity through metabolites mediated immunosuppressive macrophages. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2025;82(1):426. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05882-8>