



ВЛИЯНИЕ ОРНИТИНА АСПАРТАТА И ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ПРОЯВЛЕНИЯ МНЕСТИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

В.А. Приходько

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А*

В настоящем исследовании проведена оценка влияния L-орнитина L-аспартата и эмпаглифлозина на состояние гиппокамп-зависимых видов памяти при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) у мышей линии C57Bl/6. Установлено, что НАСГ сопровождается транзиторным снижением краткосрочной распознающей памяти на ранних этапах, а также прогрессирующим ослаблением рабочей пространственной памяти. L-орнитина L-аспартат предупреждает развитие дефицита распознающей, но не пространственной памяти, в то время как эмпаглифлозин не оказывает заметного влияния на состояние мнестических функций животных.

Ключевые слова: орнитина аспартат, эмпаглифлозин, расстройства памяти, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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>

Поступила 05.04.2022

Принята после доработки 11.04.2022

Опубликована 10.09.2022

EFFECTS OF ORNITHINE ASPARTATE AND EMPAGLIFLOZIN ON MEMORY DEFICIT SYMPTOMS IN EXPERIMENTAL STEATOHEPATITIS

Veronika A. Prikhodko

*St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A*

In this study, L-ornithine L-aspartate and empagliflozin were evaluated in terms of their potential effects on the hippocampus-dependent memory status in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in C57Bl/6 mice. NASH was found to be associated with an early transient decrease in the short-term recognition memory as well as a progressive reduction in the short-term spatial memory. L-ornithine L aspartate effectively prevented the impairment of recognition, rather than spatial, memory. At the same time, empagliflozin failed to improve the memory status of the animals.

Keywords: ornithine aspartate, empagliflozin, memory deficit, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease

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

For citation: Prikhodko V.A. Effects of Ornithine Aspartate and Empagliflozin on Memory Deficit Symptoms in Experimental Steatohepatitis. *Journal Biomed.* 2022;18(2):128–132. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-128-132>

Submitted 05.04.2022

Revised 11.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

Нарушения зрительно-пространственной, эпизодической вербальной и других видов гиппокамп-зависимой памяти являются одним из наиболее частых проявлений когнитивного дефицита, ассоциированного с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Несмотря на наличие широкого спектра лекарственных средств, применение которых может быть показано у больных НАЖБП, в настоящее время их эффективность в отношении центральных неврологических осложнений этого заболевания, включая когнитивно-мнестические нарушения, остаётся недостаточно изученной [6].

Целью исследования стала оценка влияния двух лекарственных средств с гепатопротекторной активностью — L-орнитина L-аспартата (LOLA) и эмпаглифлозина — на проявления мнестического дефицита при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) у мышей линии C57Bl/6.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 100 мышах-самцах линии C57Bl/6, рандомизированных на 4 группы: 1) «Интакт» (n=10); 2) «Контроль» (n=30): НАСГ; 3) «LOLA» (n=30): НАСГ + LOLA (1,5 г/кг/сут.; Гепа-Мерц®, «Merz Pharma», Германия); 4) «EMPA» (n=30): экспериментальный НАСГ + EMPA (10 мг/кг/сут.; Джардинс®, «Boehringer Ingelheim», Германия). LOLA и EMPA вводили 1 раз в сутки внутривенно в виде свежеприготовленных вод-

ных р-ров; группы «Интакт» и «Контроль» получали физ. р-р в эквивалентных количествах. НАСГ моделировали в течение 3 мес. с использованием комбинированной алиментарно-токсической модели [9].

Состояние мнестических функций животных оценивали через 1, 2 и 3 мес. от начала эксперимента. Для оценки краткосрочной пространственной памяти определяли частоту (%) актов спонтанного чередования в тесте «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» (ТЛ-СЧ) (НПК «Открытая Наука», Россия) [3]. Состояние краткосрочной распознающей памяти оценивали с помощью теста «Распознавание нового объекта» (РНО) (НПК «Открытая Наука», Россия), определяя долю времени изучения нового объекта (НО) (%) и индекс дискриминации [7].

Результаты и их обсуждение

В тесте ТЛ-СЧ у интактных животных в течение всего экспериментального периода частота спонтанного чередования сохранялась на уровне 70–73%, соответствующем референтному [3]. В контрольной группе наблюдалось линейно прогрессирующее уменьшение частоты чередования, и к окончанию эксперимента это отличие стало статистически значимым (73% против 33%; $p < 0,01$). LOLA и EMPA не оказывали существенного влияния на данный показатель на протяжении всего экспериментального периода (рис. 1).

В тесте РНО интактные животные во всех контрольных точках демонстрировали положительную дискриминацию НО, что согласуется с литературными данными [7].

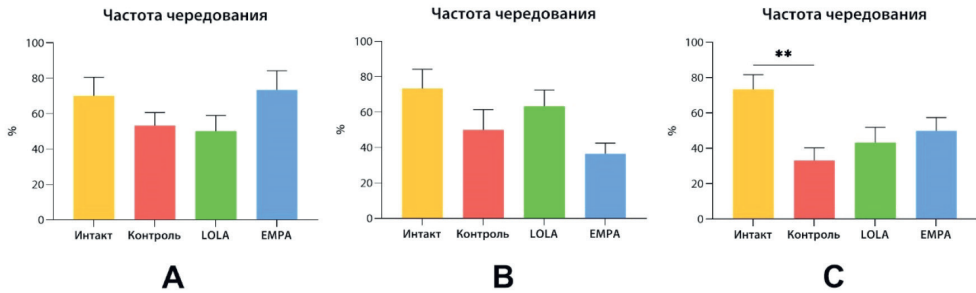


Рис. 1. Результаты оценки состояния краткосрочной пространственной памяти животных в тесте «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» через 1 (А), 2 (В) и 3 (С) месяца от начала эксперимента. LOLA — L-орнитина L-аспартат, EMPA — эмпаглифлозин; ** — $p < 0,01$.

Fig. 1. Short-term spatial memory status as assessed by spontaneous alternation in the T-maze at 1 (A), 2 (B), and 3 (C) months from the start of the experiment. LOLA — L-ornithine L-aspartate, EMPA — empagliflozin; ** — $p < 0.01$.

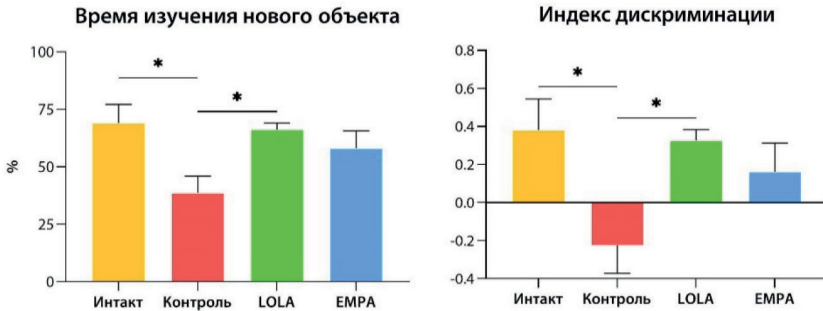


Рис. 2. Результаты оценки состояния краткосрочной распознающей памяти животных в тесте «Распознавание нового объекта» через 2 мес. от начала эксперимента. LOLA — L-орнитина L-аспартат, EMPA — эмпаглифлозин; * — $p < 0,05$.

Fig. 2. Short-term recognition memory status as assessed by novel object recognition at 2 months from the start of the experiment. LOLA — L-ornithine L-aspartate, EMPA — empagliflozin; * — $p < 0.05$.

Через 2 мес. от начала эксперимента у мышей с НАСГ наблюдалось значительное уменьшение времени изучения НО и индекса дискриминации ($p < 0,05$ в обоих случаях), однако к окончанию 3-го мес. эти различия нивелировались. В группе LOLA через 2 мес. эксперимента значения обоих показателей значимо превышали таковые в контрольной группе ($p < 0,05$), но практически не отличались от них к окончанию периода исследования. EMPA не оказывал заметного влияния на оцениваемые показатели ни в одной из контрольных точек (рис. 2).

Избирательное нарушение формирования и ретенции аллоцентрических пространственных представлений при сохранении референтной зрительной памяти характерно для животных с повреждённым гиппокампом. Установлено, что ослабление краткосрочной пространственной памяти при НАСГ и гипераммониемии у грызунов обусловлено снижением метаболической активности нейронов гиппокампа, таламуса, энторинальной коры, миндалевидного и мамиллярных тел, а также снижением уровней норадреналина в стриатуме и дофамина в префронтальной коре и мозжеч-

ке [5]. Развитие дефицита зрительно-пространственной памяти у пациентов с различными стадиями НАЖБП было подтверждено в двух срезных популяционных исследованиях и одном исследовании типа «случай-контроль» [4].

Транзиторный характер нарушений краткосрочной распознающей памяти, вероятно, обусловлен адаптацией обменных процессов к внешнему воздействию. Установлено, что распознающая память, как и пространственная, относится к гиппокамп-зависимым функциям, однако является значительно менее «ресурсоёмкой». Так, у крыс ослабление пространственной памяти развивалось при билатеральном повреждении от 30% объёма гиппокампа, в то время как способность к распознаванию объектов сохранялась при поражении до 75% его объёма [1].

Предположительно, LOLA может способствовать компенсации дефицита распознающей памяти путём реактивации орнитинового цикла в гепатоцитах и уменьшения центральной нейротоксичности

аммиака, а также участия в реакциях образования глутатиона, L-аргинина, незаменимых аминокислот и полиаминов [2, 8]. С учётом отсутствия значимого влияния LOLA на состояние пространственной памяти можно предположить, что восполнение системного резерва орнитина способно лишь частично компенсировать поражение гиппокампа, возникающее на фоне НАСГ.

Выводы

Экспериментальный НАСГ у мышей линии C57Bl/6 сопровождается транзиторным снижением краткосрочной распознающей памяти на ранних этапах, а также прогрессирующим ослаблением рабочей пространственной памяти, предположительно, связанным с поражением гиппокампа и ассоциированных структур. LOLA предупреждает развитие дефицита распознающей памяти, но не влияет на состояние пространственной памяти животных. ЕМРА не оказывает заметного влияния на проявления мнестического дефицита при экспериментальном НАСГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Broadbent N.J., Squire L.R., Clark R.E. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004;101(40):14515–14520. DOI: 10.1073/pnas.0406344101.
2. Butterworth R.F. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: Novel insights and translation to the clinic. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):1–3. DOI: 10.1007/s40265-018-1021-4.
3. Deacon R.M., Rawlins J.N. T-maze alternation in the rodent. *Nat. Protoc.* 2006;1(1):7–12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2.
4. George E.S., Sood S., Daly R.M., Tan S.Y. Is there an association between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function? A systematic review. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):47. DOI: 10.1186/s12877-021-02721-w.
5. Higarza S.G., Arboleya 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0223019.
6. Kjærgaard K., Mikkelsen A.C.D., Wernberg C.W., Grønkjær L.L., Eriksen P.L., Damholdt M.F., Mookerjee R.P., Vilstrup H., Lauridsen M.M., Thomsen K.L. Cognitive dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease—current knowledge, mechanisms and perspectives. *J. Clin. Med.* 2021;10(4):673. DOI: 10.3390/jcm10040673.
7. Leger M., Quiedeville A., Bouet V., Haelewyn B., Boulouard M., Schumann-Bard P., Freret T. Object recognition test in mice. *Nat. Protoc.* 2013;8(12):2531–2537. DOI: 10.1038/nprot.2013.155.
8. Prikhodko V.A., Sysyov Yu.I., Poveryaeva M.A., Bunyat A.V., Ivkin D.Y., Sukhanov D.S., Shustov E.B., Okovityi S.V., Karev V.E. Effects of empagliflozin and L-ornithine L-aspartate on behavior, cognitive functions, and physical performance in mice with experimentally induced steatohepatitis. *Bull. Russ. State Med. Univ.* 2020;(3):49–57. DOI: 10.24075/brsmu.2020.034.
9. 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. *J. Hepatol.* 2018;69(2):385–395. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Приходько Вероника Александровна, ФГБОУ
ВО «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Мин-
здрава России;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Veronika A. Prihodko, St. Petersburg State
Chemical and Pharmaceutical University of the Mi-
nistry of Health Care of Russia;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com