

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-...-...>

Систематический компьютерный анализ исследований орнитина для выявления наиболее перспективных трендов терапевтического использования — акцент на функцию печени

Громова О. А.^{1,2}, Торшин И. Ю.^{1,2}, Лазебник Л. Б.³, Максимов В. А.⁴

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт Фармакоинформатики: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Россия

² Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские Горы, 1, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. АИ Евдокимова, 127473, г. Москва, Россия, ул. Делегатская, 20/1

⁴ ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Россия

Для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю., Лазебник Л. Б., Максимов В. А. Систематический компьютерный анализ исследований орнитина для выявления наиболее перспективных трендов терапевтического использования — акцент на функцию печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): ...-... DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-...-...

✉ Для переписки:

Громова Ольга Алексеевна
unesco.gromova@gmail.com

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель; в.н.с.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с.

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, профессор

Максимов Валерий Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии

Резюме

Анализ 21626 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям орнитина показал, что фармакологические эффекты орнитина обусловлены его участием в нейтрализации аммиака в цикле мочевины, метаболизме аминокислот, внутриклеточном синтезе белка, воспалении и функционировании Т-клеточного иммунитета. Перспективны применения орнитина при гипераммониемии, стеатогепатозе и других патологиях печени, печеночной энцефалопатии и саркопении. Орнитин поддерживает гормональный баланс, способствуя выработке инсулина и соматотропного гормона.

Ключевые слова: Орнитина аспартат, фармакология, гепатопротекция, ГепаМерц

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-...-...>

Systematic computer analysis of ornithine research to identify the most promising trends in therapeutic use — focus on liver function

O. A. Gromova^{1,2}, I. Yu. Torshin^{1,2}, L. B. Lazebnik³, V. A. Maksimov⁴¹ Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, 119333, Moscow, st. Vavilova, 42, Russia² Center for storage and analysis of big data of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", 119991, Moscow, Leninskie Gory, 1, Russia³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Delegatskay str., 20/1, Moscow, 127473, Russia⁴ FGBOU DPO RMAPO Ministry of Health of Russia, Barrikadnaya st., 2/1, b.1, Moscow, 123242, Russia**For citation:** Gromova O. A., Torshin I. Yu., Lazebnik L. B., Maksimov V. A. Systematic computer analysis of ornithine research to identify the most promising trends in therapeutic use — focus on liver function. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): ...-... (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-...-...**Olga A. Gromova**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-7663-710X, WoS ID: J-4946-2017**Ivan Yu. Torshin**, Ph.D., Senior Researcher; ORCID: 0000-0002-2659-7998, WoS ID C-7683-2018**Leonid B. Lazebnik**, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Outpatient Therapy Department; Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851**Valery A. Maksimov**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dietetics and Nutritionology; ORCID: 0000-0003-4120-1071

✉ Corresponding author:

Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Summary

This analysis of 21,626 publications on fundamental and clinical studies of ornithine showed that the pharmacological effects of ornithine are due to its participation in the neutralization of ammonia in the urea cycle, amino acid metabolism, intracellular protein synthesis, inflammation and the functioning of T-cell immunity. The use of ornithine is promising for hyperammonemia, steatohepatosis and other liver pathologies, hepatic encephalopathy and sarcopenia. Ornithine maintains hormonal balance by promoting the production of insulin and growth hormone.

Keywords: Ornithine aspartate, pharmacology, hepatoprotection, HepaMertz**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Введение

Диаминовалериановая кислота (L-орнитин, орнитин) – промежуточный продукт биосинтеза аргинина, непротеиногенная аминокислота, участвующая в цикле мочевины и способствующая удалению избытка аммиака. Орнитин также является одним из продуктов действия фермента аргиназы на L-аргинин с последующим образованием мочевины. Приём внутрь солей орнитина способствует нейтрализации/выведению аммиака, что важно для лечения печеночной энцефалопатии, и для компенсации мышечной усталости.

Однако, только в базе данных PUBMED по запросу «ornithine» представлено более 20000 ссылок на публикации в реферируемых научных журналах. Столь значительный объем научной информации по

орнитину свидетельствует о том, что спектр клинических применений орнитина в принципе не может ограничиваться только упоминаемыми выше применениями. Поэтому, для получения максимально широкой и современной картины терапевтических применений орнитина представляется правильным провести систематический компьютерный анализ всей научной литературы, имеющейся к настоящему времени по данному вопросу.

Целью настоящей работы была систематизация информации об орнитине как о диагностическом маркере и нутриенте, полезном при определенных патологиях. Методами топологического анализа данных был изучен массив из всех имеющихся к настоящему времени публикаций по орнитину.

Результаты систематического компьютерного анализа исследований взаимосвязи обеспеченности микронутриентами и результатами вакцинации

Проведен анализ 21626 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям орнитина (запрос «ornithine» в базе биомедицинских публикаций PUBMED). Для нахождения наиболее информативных ключевых слов было проведено сравнение с контрольной выборкой из 21600 текстов, случайно выбранных из 19131035 публикаций, найденных по запросу «Humans [MESH Terms] NOT ornithine». Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического [1] и метрического подходов к анализу данных [2, 3].

Для исключения текстов, носящих выражено манипулятивный характер, массив из 21626 публикаций был проверен системой ANTIFAKE (www.antifake-news.ru). В результате, было идентифицировано только 98 публикаций с выражено отрицательными значениями бета-балла (менее -10, см. описание процедуры расчета в работе [4]), т.е. публикаций, в которых манипулятивный контент преобладал над содержательным. Типичным

примером таких публикаций являлись недействительные (ретрагированные) «систематические анализы», продаваемые под маской «доказательной медицины». Данные «исследования» отличались многочисленными нарушениями основ фармакологии, клинической медицины, биохимии и анализа данных поэтому, вследствие очевидно низкого научного качества, были исключены из дальнейшего рассмотрения.

В ходе систематического анализа 21626 публикаций были выделены 86 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по орнитину от публикаций по другим биомаркерам крови (контрольная выборка, см. выше). Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила сформулировать комплекс молекулярных механизмов, описывающих клинических и лабораторных коррелятов орнитина (рис. 1).

Рисунок 1.



Метрическая диаграмма, отражающая карту взаимосвязей между уровнями орнитина в крови и терминами, описывающими клинические состояния пациентов. Диаграмма получена в результате систематического компьютерного анализа 21626 публикаций как оптимальная проекция многомерной метрической конфигурации на плоскость. Расстояние между парой любых точек, соответствующей паре терминов, обратно пропорционально «взаимодействию» терминов – т.е. их совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление терминов). Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов.

Анализ метрической карты на рис. 1 методами топологической теории сгущений [2, 3] указал на наличие 4 чётко выраженных кластеров терминов, описывающих биологические и фармакологические эффекты орнитина: нейтрализация аммиака в цикле мочевины (кластер 1), метаболизм аминокислот и внутриклеточный синтез белка (кластер 2), коморбидные патологии (прежде всего, патологии печени, кластер 3) и воздействие на воспаление и иммунитет (кластер 4). Эти группы терминов также указывают на перспективные направления дальнейших исследований орнитина.

Участие орнитина в обмене мочевины (кластер 1) и нейтрализации аммиака (GO:0097272) связано с его участием как метаболита орнитинового цикла (цикл Кребса-Гензелейта, GO:0072350), в который,

помимо орнитина и мочевины, вовлечены цитруллин (GO:0019240), аргинин (GO:0042450), аспарагинат, фумарат. Орнитин активирует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени: орнитин карбоамил-трансферазы (GO:0004585) и карбоамилфосфат синтетазы (GO:0070409). Нарушения активности цикла связаны с диагнозом E72.4 «Нарушения обмена орнитина». По взаимосвязи метаболизма орнитина и цитруллина имеется более 1600 публикаций.

Через участие в цикле мочевины, орнитин участвует в метаболизме аминокислот и в биосинтезе белка (кластер 2), воздействуя не только синтез аргинина (GO:0042450), глицина (GO:0019265), гомоцистеина (GO:0071268), бета-аланина (GO:0016223), селеноцистеина (GO:1904571). Проведенный анализ указал на существование 290 белков в протеоме человека (фосфосерин фосфатаза (GO:0004647) и др.), активность которых может изменяться под воздействием орнитина взаимосвязана с фармакодинамикой и фармакокинетикой орнитиновых препаратов, включая отклик организма на вирусы (GO:0019081), транспорт тиреоидных гормонов (GO:0015349). Для уточнения этих эффектов целесообразно проведение протеомного, хемореактивного, фармакоинформационного и геронтоинформационного анализов молекулы орнитина.

Нарушения обмена аминокислот ассоциированы с патологией печени и других органов (кластер 3): печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия и другие повреждения мозга, аноксия, острая травма легких, мочекаменная болезнь, ювенильный артрит, дефицит холина и др. В частности, по неврологическим исследованиям орнитина

имеется около 3000 публикаций, по воздействию на функцию печени – около 4700 публикаций.

Действие орнитина простирается и в достаточно неожиданную область – воспаление и другие аспекты функционирования иммунной системы (кластер 4). В частности, орнитин может влиять на активацию Т-лимфоцитов (GO:0002287), секреторные гранулы Т-лимфоцитов (GO:0033371), дифференцировку CD8+ Т-лимфоцитов (GO:0043378), презентацию пептидных антигенов на белковом комплексе МНС (GO:0002477), уровни интерлейкинов (GO:0019969, GO:0019982), активность про-апоптотического белка Fas (GO:1902045). Эти активности орнитина также взаимосвязаны с метаболизмом андрогенов (GO:0006710), холестерина (GO:0034736) и микронутриентов (в т.ч. тиамина, GO:0071934, и ненасыщенных жирных кислот, GO:0019368). По влиянию орнитина на иммунитет в PUBMED представлено более 3300 публикаций, включая воздействия на активность вирусов. Поэтому, важным представляется проведение хемоинформационных анализов молекулы орнитина, оценивающих влияние на рост бактериальной микробиоты и виром (совокупность эндогенных вирусов) человека.

Далее, в настоящей статье рассмотрены эффекты орнитина, связанные с поддержанием структуры и функции печени, включая применение орнитина для устранения гипераммониемии, терапии печеночной энцефалопатии, стеатогепатоза и других поражений печени и такого последствия дисфункции печени, как саркопения. Орнитин также необходим для поддержания гормонального баланса (выработка гормона роста и инсулина, прежде всего).

Орнитин для устранения гипераммониемии

Участие орнитина как субстрата в цикле мочевины обуславливает анти-гипераммониемические свойства данного вещества. Дотации орнитина в эксперименте снижают высокое содержание аммиака в крови, вызванное приемом хлорида аммония, улучшают заживление ран и тормозят модели цирроза печени [5].

В эксперименте, снижение гипераммониемии посредством орнитина фенилацетата предотвращало отек мозга и кому, индуцированные бактериальными липополисахаридами (ЛПС) у крыс с циррозом печени. Через 4 недели после перевязки желчных протоков и 7 дней после гипераммонийной диеты давались ЛПС (1 мг/кг) в сочетании с в/б инъекциями плацебо (физ. р-р) или орнитинфенилацетата (0.6 г/кг). ЛПС значительно ухудшал стадию комы, увеличивал содержание воды и плазмы в головном мозге, а также уровни ФНО- α головного мозга. Орнитин значительно задерживал ЛПС-индуцированное прогрессирование до стадии комы ($P < 0.009$), снижал уровень аммиака в артериальной крови ($P < 0.001$) и воды в головном мозге ($P < 0.01$), что было связано со значительным снижением цитокинов [6].

Показано влияние орнитина аспартата (ОА) на аммиак и аминокислоты плазмы у пациентов с циррозом печени ($n=10$). Инфузии (с 09:00 до 17:00) представляли собой плацебо (NaCl), 5 г, 20 г или 40 г ОА. В дни инфузии пациенты получали белковые

нагрузки перорально (0,25 г/кг в 09:00 и 0,5 г/кг в 13:00). Значительное повышение концентрации аммиака после приема пищи было отмечено во время инфузий плацебо и 5 г ОА, но не произошло при дозировках в 20 и 40 г. Из аминокислот, участвующих в метаболических путях орнитина и/или аспартата, глутамат показал повышение уровня в плазме после инфузии 40 г ОА, тогда как глутамин этого не сделал. Концентрации метионина, фенилаланина, тирозина, треонина, серина и глицина постепенно снижались с увеличением доз ОА (5–40 г) [7].

Одним из последствий повышенной концентрации аммиака в крови является отек мозга и связанная с ним *печеночная энцефалопатия*. У пациентов с печеночной энцефалопатией, вызванной циррозом печени, орнитина аспартат улучшал показатели по шкале портосистемной энцефалопатии HES и повышал критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ) [8]. Напомним, что КЧСМ – частота, при которой мерцающий свет воспринимается как непрерывный. В норме КЧСМ составляет 40–46 Гц и снижается менее 40 Гц по мере старения организма и при развитии энцефалопатии. Эффективность орнитина аспартата для лечения печеночной энцефалопатии и гипераммониемии при циррозе печени была подтверждена в метаанализе [9].

Гипераммониемия способствует росту опухолевых тканей, поэтому нейтрализация избытка аммо-

ния орнитинем соответствующим *противоопухолевому эффекту*. В сравнительном клиническом исследовании более высокие уровни орнитина в крови были ассоциированы с более низким риском рака груди у пациенток 50+-9 лет (735 случаев, 735 контролей). Повышение уровня орнитина на 10 мкмоль/л было ассоциировано со снижением риска рака груди на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,79–0,97) [10].

Снижая гипераммониемию, улучшая детоксикационную функцию печени и улучшая обмен

аминокислот, перспективно применение орнитина в *терапии сердечнососудистой патологии*. Альфа/бета-адреноблокатор карведилол и орнитина аспартат (10 г/сут) эффективны в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III степени (45–74 года, n=95). Прием ОА приводил к улучшению качества жизни, когнитивных тестов, уменьшению одышки, отека, асцита, портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной недостаточности [11].

Орнитин в терапии стеатогепатоза и других поражений печени

Показан эффект ОА (2 г/кг, 10 дней) на повреждение печени у крыс, вызванное тиацетамидом заключался в значительном восстановлении архитектуры и дольчатой структуры печени при гистологической оценке [12]. Показана возможность коррекции печеночной дисфункции у пациентов с обтурационной желтухой (n=54) посредством приема ОА [13].

Орнитина аспартат (3–6 г/сут, 12 нед.) эффективен и безопасен в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Многоцентровое рандомизированное исследование показало, что ОА (6–9 г/сут, 12 нед.) привело к дозозависимому снижению уровней аммиака, АСТ, АЛТ и триглицеридов вместе со значительным улучшением состояния печени по данным КТ, включая улучшение микроциркуляции печени [14].

Орнитин и цирроз печени

Дотации орнитина и аминокислот с разветвленной цепью (АРЦ – валин, лейцин и изолейцин) эффективны для лечения цирроза печени. Дотации АРЦ – обычная процедура для пациентов с циррозом печени, т.к. при последнем происходит снижение уровней АРЦ в плазме крови. Благоприятные эффекты от приема АРЦ отягощаются снижением уровней кетоглутарата в цикле трикарбоновых кислот, что ослабляется приемом ОА [16].

При циррозе вследствие гепатита В (n=83) уровни орнитина, фосфохолина, глюкуроновой кислоты, глицерофосфосерина и таурохолевой кислоты в крови коррелируют с оценкой цирроза по шкале Чайлд-Пью ($P < 0.01$) [17].

Орнитин и саркопения

Саркопения – частое осложнение цирроза печени. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что аммиак напрямую участвует в патогенезе саркопении при циррозе через механизмы, включающие повышенную экспрессию миостатина, маркеров аутофагии LC3 и p62. При циррозе печени скелетные мышцы становятся основным органом детоксикации аммиака и увеличивают экспрессию генов, кодирующих белки метаболизации аммиака [19].

Основные терапевтические стратегии для снижения саркопении при циррозе включают диетические вмешательства (дополнительное потребление белка), повышенную физическую активность (упражнения на сопротивление и выносливость), гормональную терапию (тестостерон)

В другом клиническом исследовании было показано, что более высокая доза ОА (6 г/сут) обеспечивает более надежный клинический эффект, чем более низкая (3 г/сут), не влияя на профиль безопасности. Улучшалось состояние печени по данным КТ ($P=0.0001$), причем общее улучшение было более устойчивым при приеме 6 г/сут (52,6%), чем в группе 3 г/сут (38,2%, $P=0.05$). Снижались уровни АЛТ в сыворотке крови, причем общее улучшение было более устойчивым в группе высокой дозы (79,0%), чем в группе низкой дозы (53,0%, $P=0.05$). Аналогичные тенденции наблюдались для сывороточных уровней АСТ, ГГТ и уровней триглицеридов. Частота побочных реакций (усталость, анорексия, вздутие живота, тошнота и др.) была низкой и не отличалась между двумя группами (6 г/сут: 4,8%, 6 г/сут: 4,4%, только желудочно-кишечные реакции) [15].

У пациентов с хроническим гепатитом С на прецирротической стадии прием орнитина аспартата (в составе Гепа-Мерц) корректировал гипераммониемию и минимальную печеночную энцефалопатию. В основную группу вошли мужчины $34,2 \pm 5,3$ лет с диагнозом хронический гепатит С1 с фиброзом стадии F1 по шкале METAVIR (n=60), в контроль – здоровые мужчины $34,1 \pm 5,8$ лет без заболеваний печени (n=20). Орнитина аспартат (15 г/сут, 2 мес. приема, 2-мес. перерыва, всего 12 мес.). Значительное снижение концентрации иона аммония (от 135,5 мкмоль/л до 82,9 мкмоль/л, $p=0.002$) наблюдалось через 5 месяцев терапии. Критическая частота КЧСМ достоверно повышалась уже после 1-го месяца терапии ($p=0.008$) [18].

и средства, снижающие уровень аммиака (L-орнитин, L-аспартат, аминокислоты с разветвленной цепью) [20].

В эксперименте снижение аммиака посредством приема ОА способствует устранению саркопении, вызванной циррозом печени у крыс, посредством снижения аммиака, аутофагии и восстановления обмена белка в мышцах [21].

Дотации орнитина, аспартата, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, цинка и витамина D положительно влияют на гомеостаз мышц и могут использоваться для лечения саркопении при хроническом заболевании печени. Лечение пациентов с циррозом печени орнитинем ограничивает вызванную аммиаком саркопению за счет улучшения синтеза белка в мышцах [22].

Орнитин и гормональный баланс

Орнитин способствует выработке инсулина и соматотропного гормона, что важно для поддержания функции печени. Как известно, инсулин способствует синтезу жирных кислот и гликогена в печени. Соматотропный гормон (СГ, «гормон роста») усиливает регенерацию печени, стимулирует печень к секреции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

Орнитин стимулирует высвобождение соматотропного гормона. Активность высвобождения СГ после интрадуоденального введения орнитина блокировалась агонистом рецептора грелина. При этом, орнитин не взаимодействует напрямую с рецептором грелина, а увеличивает экспрессию мРНК грелина в двенадцатиперстной кишке, также индуцируя высвобождение СГ через β -адренорецепторы [23].

Показано влияние продолжительности приема L-орнитина на суточные ритмы СГ в плазме крови, которые достигают пика в светлую фазу и усиливаются L-орнитином (500 мг/кг). При

этом, эффекты орнитина на циркадианный ритм СГ в плазме продолжались не менее 2 дней после прекращения ежедневного приема [24]. Дотации аргинина и орнитина повышают уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови после упражнений у силовых спортсменов (n=15) [25].

Экзогенный L-орнитин быстро накапливается в островках поджелудочной железы и *стимулирует секрецию инсулина* [26] через активацию белка Ga (i2), участвующего в реализации эффектов G-белковых рецепторов [27]. 2–3-кратное увеличение секреции инсулина, вызванное L-аргинином или L-орнитином (в присутствии 16 мМ глюкозы), было значительно снижено при инактивации гена, кодирующего белок Ga (i2). В сочетании с глюкозой орнитин значительно увеличивал индуцированную глюкозой секрецию инсулина *in vivo* и *in vitro* и приводил к значительному увеличению использования глюкозы *in vivo* [28].

Заключение

Анализ 21626 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям орнитина показал, что фармакологические эффекты орнитина обусловлены его участием в нейтрализации аммиака в цикле мочевины, метаболизме аминокислот, внутриклеточном синтезе белка, воспалении и функционировании Т-клеточного иммунитета. Перспективны применения орнитина при гипераммониемии, стеатогепатозе и других патологиях печени, печеночной

энцефалопатии, саркопении. Орнитин поддерживает гормональный баланс, способствуя выработке инсулина и соматотропного гормона.

В России представлен комплекс Гепа-Мерц (гранулы д/пригот. р-ра д/приема внутрь), который содержит 3 г аспартата орнитина. L-орнитин-L-аспартат быстро диссоциирует на орнитин и аспартат и начинает действовать в течение 15–25 мин, имея короткий период полувыведения ($T^{1/2}$).

Литература | References

1. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Patt Rec Image Anal.* 2014; 24 (1): 11–23.
2. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Patt Rec Image Anal.* 2014; 24 (2): 196–208.
3. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Patt Rec Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.
4. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(2):146–163. (In Russ.) Doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2020.021
5. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., et al. “Fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(2):146–163. doi.org/10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2020.021
5. Sikorska H, Cianciara J, Wiercińska-Drapała A. [Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency]. *Pol Merkur Lekarski.* 2010 Jun;28(168):490–5. PMID: 20642112.
6. Wright G, Vairappan B, Stadlbauer V, Mookerjee RP, Davies NA, Jalan R. Reduction in hyperammonaemia by ornithine phenylacetate prevents lipopolysaccharide-induced brain edema and coma in cirrhotic rats. *Liver Int.* 2012 Mar;32(3):410–9. doi: 10.1111/j.1478–3231.2011.02698.x. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22151131.
7. Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, Hagmüller E, Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol.* 1993 Nov;19(3):424–30. doi: 10.1016/s0168–8278(05)80553–7. PMID: 8151104.
8. Strebel H, Haller B, Sohn M, Schepp W, Gundling F. Role of Brain Biomarkers S-100-Beta and Neuron-Specific Enolase for Detection and Follow-Up of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis before, during and after Treatment with L-Ornithine-L-Aspartate. *GE Port J Gastroenterol.* 2020 Nov;27(6):391–403. doi: 10.1159/000507225. Epub 2020 Apr 21. PMID: 33251288.

Торшин И. Ю., Громова О. А., Стаховская Л. В., Ванчакова Н. П., и соавт. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake

9. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Sep;8(3):301–313. doi: 10.1016/j.jceh.2018.05.004. Epub 2018 May 22. PMID: 30302048.
10. Zhang J, Tao B, Chong Y, Ma S, Wu G, Zhu H, Zhao Y, Zhao S, Niu M, Zhang S, Wang T, Yang S, Qiao W, Vuong AM, Li J, Zhu D, Tao W. Ornithine and breast cancer: a matched case-control study. *Sci Rep*. 2020 Sep 23;10(1):15502. doi: 10.1038/s41598-020-72699-9. PMID: 32968187.
11. Evdokimova AG, Tomova AV, Tereshchenko OI, Zhukolenko LV, Evdokimov VV. [Clinical efficacy of the receptor beta and alpha blockers – carvedilol and ornithine-aspartate in patients with chd and chf combined with alcoholic liver disease]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2016;(6):42–7. PMID: 30280552.
12. Najmi AK, Pillai KK, Pal SN, Akhtar M, Aqil M, Sharma M. Effect of l-ornithine l-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010 Dec;42(6):384–7. doi: 10.4103/0253-7613.71926. PMID: 21189911.
13. Datsenko BM, Tamm TI, Borisenko VB, Kramarenko KA. [Hepatic dysfunction correction in patients with obturation jaundice]. *Klin Khir*. 2013 Apr;(4):9–12. PMID: 23888709.
14. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–68. doi: 10.1159/000491429. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30016770.
15. Tian LY, Lu LG, Tang CW, Xie Y, Luo HS, Tan SY, Pang Z, Zhang YL, Gong LB, Li YM, Chen SH, Shi JP. [Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013 Jul;21(7):528–32. doi: 10.3760/cma.j.isn.1007-3418.2013.07.013. PMID: 24074713.
16. Holeček M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition*. 2017 Sep;41:80–85. doi: 10.1016/j.nut.2017.04.003. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28760433.
17. Ye Q, Yin W, Zhang L, Xiao H, Qi Y, Liu S, Qian B, Wang F, Han T. The value of grip test, lysophosphatidylcholines, glycerophosphocholine, ornithine, glucuronic acid decrement in assessment of nutritional and metabolic characteristics in hepatitis B cirrhosis. *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0175165. doi: 10.1371/journal.pone.0175165. eCollection 2017. PMID: 28384211.
18. Buyeverov AO, Bogomolov PO, Mayev IV, Matsievich MV, Uvarova OV. Possibilities of therapeutic correction of hyperammonemia and minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C at the pre-cirrhotic stage. *Ter Arkh*. 2019 Mar 18;91(2):52–58. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000125. PMID: 31094172.
19. Butterworth RF. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 28;2019:8182195. doi: 10.1155/2019/8182195. eCollection 2019. PMID: 31183339
20. Jindal A, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol*. 2019 Sep;25(3):270–279. doi: 10.3350/cmh.2019.0015. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31006226.
21. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, Engelen MPKJ, Ten Have GAM, Prayson R, Deutz NEP, Dasarathy S. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017 Jun;65(6):2045–2058. doi: 10.1002/hep.29107. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28195332.
22. Hey P, Gow P, Testro AG, Apostolov R, Chapman B, Sinclair M. Nutraceuticals for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Feb;41:13–22. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.11.015. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33487256.
23. Ho YY, Nakato J, Mizushige T, Kanamoto R, Tanida M, Akiduki S, Ohinata K. L-Ornithine stimulates growth hormone release in a manner dependent on the ghrelin system. *Food Funct*. 2017 Jun 1;8(6):2110–2114. doi: 10.1039/c7fo00309a. Epub 2017 May 17. PMID: 28513740.
24. Matsuo H, Iwamoto A, Otsuka T, Hishida Y, Akiduki S, Aoki M, Furuse M, Yasuo S. Effects of time of L-ornithine administration on the diurnal rhythms of plasma growth hormone, melatonin, and corticosterone levels in mice. *Chronobiol Int*. 2015 Mar;32(2):225–34. doi: 10.3109/07420528.2014.965312. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25286138.
25. Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, Chalimoniuk M, Langfort J. Arginine and ornithine supplementation increases growth hormone and insulin-like growth factor-1 serum levels after heavy-resistance exercise in strength-trained athletes. *J Strength Cond Res*. 2010 Apr;24(4):1082–90. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d321ff. PMID: 20300016.
26. Malaisse WJ, Blachier F, Mourrada A, Camara J, Albor A, Valverde I, Sener A. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release. Metabolism of L-arginine and L-ornithine in pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta*. 1989 Sep 19;1013(2):133–43. doi: 10.1016/0167-4889(89)90041-4. PMID: 2669974.
27. Leiss V, Flockertze K, Novakovic A, Rath M, Schönsiegel A, Birnbaumer L, Schürmann A, Harteneck C, Nürnberg B. Insulin secretion stimulated by L-arginine and its metabolite L-ornithine depends on Gα(i2). *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Nov 1;307(9):E800–12. doi: 10.1152/ajpendo.00337.2014. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25205820.
28. Schneid C, De Bandt JP, Cynober L, Torres E, Reach G, Darquy S. In vivo induction of insulin secretion by ornithine alpha-ketoglutarate: involvement of nitric oxide and glutamine. *Metabolism*. 2003 Mar;52(3):344–50. doi: 10.1053/meta.2003.50054. PMID: 12647274.