

# SKUTECZNOŚĆ PREPARATU HEPATIALE FORTE W NORMALIZACJI FUNKCJONOWANIA WĄTROBY U PSÓW

Dr n. wet. Renata Nieradka  
Katedra Diagnostyki Klinicznej  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie

## Streszczenie:

Wątroba jest jednym z ważniejszych organów, uczestniczących zarówno w procesach metabolicznych jak i detoksykacyjnych czy immunologicznych. Wczesna diagnostyka chorób wątroby pozwala na stosunkowo szybką reakcję i wprowadzenie preparatów hepatoprotekcyjnych, opartych m.in. na fosfolipidach oraz aminokwasach: argininie i glutaminie. W prezentowanym badaniu 20 psów z zaburzoną aktywnością enzymów wątrobowych otrzymywało preparat zawierający fosfolipidy sojowe oraz argininę i glutaminę przez 8 tygodni. Po zakończeniu badania stwierdzono statystycznie istotne obniżenie aktywności enzymów wątrobowych i wzrost stężenia albumin, co wskazuje na normalizację pracy narządu oraz jego regenerację.

## Słowa kluczowe:

wątroba, pies, terapia dietetyczna, fosfolipidy, arginina, glutamina

Jednym z ważniejszych „superorganów” w organizmie żywym jest wątroba. Odgrywa główną rolę w różnorodnych (ponad 2000) procesach w organizmie: metabolizm węglowodanów, tłuszczów i białek, detoksykacja metabolitów i ksenobiotyków, magazynowanie witamin, metali śladowych, tłuszczu, glikogenu, regulacja immunologiczna. Położona między przewodem pokarmowym a centrum układu krążenia, silnie unaczyniona, syntetyzuje, odtruwa, transformuje, akumuluje, wydziela i produkuje wiele związków i substancji chemicznych. Jej masa waha się od 125 do 1350 g, co stanowi 1,33 – 5,95% masy ciała, średnio mówi się, że to ok. 3,4% masy ciała dorosłego psa; u młodych osobników procent ten jest większy (2, 3, 13). Objawy kliniczne, fizykalne, zmiany patologiczne, które towarzyszą chorobom wątroby odzwierciedlają uszkodzenia i zaburzenia tych funkcji. Niesamowitą cechą wątroby jest jej ogromna rezerwa czynnościowa sięgająca 65%. Dlatego występowanie specyficznych objawów wątrobowych i wątrobowo – żółciowych – żółtaczkę, hipoglikemii, tendencji do krwawień, encefalopatii wątrobowej lub wodobrzusza – oznaczających przekroczenie tej rezerwy, występuje późno, zwykle w końcowej fazie choroby. Wczesne objawy chorób wątroby – nawracający brak apetytu, wzrost pragnienia, wielomocz, wymioty, osłabienie – naśladują objawy występujące w schorzeniach innych narządów. Chociaż przeważająca część objawów chorób wątroby nie jest specyficzna, to istnieją pewne wskazówki, co do możliwości występowania schorzenia wątroby i/lub dróg żółciowych. Wskazówką do rozpoznania chorób wątroby i dróg żółciowych mogą być informacje

o przyjmowaniu przez zwierzę leków potencjalnie hepatotoksycznych – anestetycznych, przeciwdrgawkowych, NLPZ (4, 5). Pozawątrobowe zatkanie przewodów żółciowych często jest następstwem nowotworów dróg żółciowych lub ostrego zapalenia trzustki. To ostatnie, razem z chorobą zapalną jelit (IBD), może być przyczyną odczynowej hepatopatii (4, 5). Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może być także następstwem zaburzeń endokrynnych. Wg Center ok. 85% przypadków nadczynności kory nadnerczy wiąże się ze wzrostem aktywności ALP i GGTP, a 50 – 80% – z wzrostem aktywności ALP (4). Wzrost aktywności ALP i ALT notuje się także w przebiegu niedoczynności tarczycy, ale jest on łagodny i nie zawsze notowany (4).

Ze względu na swoje położenie i funkcje wątroba zaangażowana jest, pośrednio i bezpośrednio, w wiele przemian i procesów metabolicznych zachodzących w organizmie. Urozmaicona symptomatologia, brak charakterystycznych, typowych objawów, częsty przebieg bezobjawowy powodują, że wykrycie tych schorzeń często jest przypadkowe, np. podczas badań przesiewowych, planowych badań geriatrycznych czy podczas kwalifikowania pacjenta do znieczulenia ogólnego (5, 13). Uszkodzenie wątroby nie dotyczy jednocześnie wszystkich hepatocytów, stąd duża część tych zaburzeń przebiega podklinicznie i ulega samowyleczeniu, bez pozostawienia jakichkolwiek następstw. Objawy kliniczne występują w przypadku ciężkich i/lub rozległych uszkodzeń wątroby. Istotnym jest, że stopień zaawansowania zmian nie musi być związany z nasileniem objawów klinicznych (4, 5, 13).

Patomechanizm degeneracji i/lub śmierci komórki wątrobowej nie do końca jest jasny. Niedokrwienie i niedotlenienie komórki, działanie wolnych rodników i oksydacja komórki, niedobór lub brak wewnątrzkomórkowych elementów lub kofaktorów, wewnątrzkomórkowa produkcja toksyn i możliwość wbudowywania ich w strukturę białkową, DNA i RNA komórki, wreszcie – cholestaza i działanie endotoksyn bakterii, wirusów, pasożytów i czynniki immunologiczne to częsty patomechanizm uszkodzeń wątroby. Szczególną uwagę zwraca się na uszkodzenie błony komórkowej hepatocytu poprzez oksydację i, związaną z tym, utratę fosfolipidów, głównych składników budulcowych błony komórkowej. Stres oksydacyjny, następstwo ataku wolnych rodników, zawsze uszkadza lipidy błony komórkowej, które podlegając wzmożonej peroksydacji nasilają stres oksydacyjny hepatocytów, doprowadzając do ich martwicy (4, 7). Uwalnianie z uszkodzonych hepatocytów utlenione lipidy indukują stan zapalny i uszkodzenie żył wątrobowych. Przewlekły stan zapalny powoduje nadmierną syntezę min. czynnika martwicy nowotworów (TNF –  $\alpha$ ) oraz interleukin prozapalnych. Prowadzi to do stłuszczenia i zwłóknienia wątroby (10). Uszkodzenia błon komórkowych hepatocytów są najlepiej udokumentowane jako przyczyna martwicy wątroby. Stąd zastosowanie fosfolipidów, głównych składników budulcowych błon komórkowych, jako substancji naprawczej do uzupełnienia jej ubytków lub niedoborów w błonach komórkowych hepatocytów. Fosfolipidy to estry glicerolowe kwasu cholinofosforowego i nienasyconych kwasów tłuszczowych – linowego, linolenowego i oleinowego. Nie są syntetyzowane w organizmie z powodu obecności wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w łańcuchach bocznych. Mają zdolność wbudowywania się w błony komórkowej cytoplazmatyczne komórek wątrobowych i uzupełniają ubytki powstałe podczas procesów chorobowych – to regeneracja hepatocytów i przywrócenie ich funkcji. Poprawia się działalność receptorów błonowych, układów enzymatycznych zlokalizowanych w błonach cytoplazmatycznych, transport czynny i bierny. Fosfolipidy są także niezbędne podczas różnicowania się i rozplemienia komórek wątrobowych. Hamują procesy włóknienia tkanki wątrobowej poprzez zmniejszanie produkcji kolagenu i zwiększenie aktywności kolagenazy. Odgrywają także ważną rolę w trawieniu tłuszczów i wchłanianiu witamin, zwiększają rozpuszczalność cholesterolu w żółci, odgrywają ważną rolę w trawieniu tłuszczów i wchłanianiu rozpuszczalnych w nich witamin, zwiększają transport cholesterolu z tkanek pozawątrobowych do wątroby i aktywują enzymy lipolityczne (4, 10, 11). Drugą drogą, niemniej ważną, w regeneracji i protekcji komórek wątrobowych jest stosowanie substancji usprawniających czynność wątroby. Często stosowane są ornityna, S-adenozy-

no-metionina, cynk, sylimaryna i sylibilina. Poszukuje się coraz nowych substancji, często substratów do przemian wątrobowych, by optymalizować procesy zachodzące w narządzie. Takimi związkami są aminokwasy – L-arginina i L-glutamina. Są to aminokwasy względnie egzogenne; produkowane częściowo przez organizm lub dostarczane z dietą, ale by komórki mogły prawidłowo działać konieczna jest suplementacja z zewnątrz. L-arginina bierze udział w wielu procesach: wpływa na funkcjonowanie układu krwionośnego (poprzez wpływ na wydzielanie tlenu azotu – czynnika wzmacniającego i rozszerzającego naczynia krwionośne), odpornościowego, mięśniowego, pokarmowego, płciowego. Stymuluje produkcję neurotransmiterów i białek – kreatyny, proliny, poliamin, a przede wszystkim mocznika. Ma swój udział w syntezie i uwalnianiu hormonu wzrostu. Aminokwas ten bierze udział w procesach zrostania kości i gojenia ran. Dzięki niej możliwe jest usuwanie szkodliwych substancji, zwłaszcza amoniaku, z organizmu. Bierze udział w cyklu mocznikowym w wątrobie. Podczas reakcji katabolicznej z argininy powstałej z cytruliny w jelicie cienkim, powstaje  $\alpha$ -ketoglutaran, z którego, poprzez usunięcie atomów węgla i azotu powstaje ornityna (17, 24). L-glutamina to aminokwas budulcowy; wpływa korzystnie na produkcję komórek odpornościowych i leukocytów. Wykazuje także korzystne działanie związane z namnażaniem korzystnych bakterii jelitowych. Wzmacnia procesy regeneracyjne organizmu walczącego z wyniszczeniem spowodowanym chorobą. Jest prekursorem syntezy białek i aminokwasów (kwasu glutaminowego,  $\gamma$ -aminomasłowego, argininy, ornityny, cytruliny, proliny). Glutamina bierze udział w metabolizmie azotu. Reguluje toksyczny poziom jonów amonowych w ustroju. Sprawia, że amoniak zostaje przyłączony do związków organicznych. Może wykorzystywać amoniak do produkcji mocznika, a więc odtruwać organizm. Jest także ważnym regulatorem syntezy tlenu azotu (18). Dlatego podjęto próbę określenia skuteczności preparatu hepatoprotekcyjnego zawierającego fosfolipidy, L-argininę i L-glutaminę w chorobach wątroby u psów. Są to częste przypadki u tych zwierząt; jedynym ich objawem może być podwyższona aktywność enzymów wątrobowych. Ponieważ leczenie chorób wątroby opiera się na stosowaniu wielu leków i diety, na potrzeby niniejszego opracowania ograniczono się do opisu tych przypadków, w których zastosowano tylko preparat Hepatiale Forte.

## MATERIAŁ I METODY

Do badań użyto preparat Hepatiale Forte lub Hepatiale Forte Large Breed +25 kg firmy Vet Expert (Vet Planet, Łomianki Polska) zawierający nasiona soi Glycine max. jako źródło fosfolipidów sojowych, L-argininę i L-glutaminę. Preparat podawano 1 raz

dziennie w dawce 1 tabletka na 15 kg masy ciała (Hepatiale Forte) lub 1 tabletka na 25 kg masy ciała (Hepatiale Forte Large Breed + 25 kg). Grupę badawczą stanowiło 20 psów różnej płci, wieku i rasy, pacjentów Polikliniki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie. Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, stwierdzonej w przesiewowych badaniach geriatrycznych i badaniach przeprowadzanych przed znieczuleniem ogólnym. U żadnego z pacjentów nie występowały objawy kliniczne sugerujące jakiegokolwiek choroby. Niemniej, po otrzymaniu wyników badań laboratoryjnych, u wszystkich pacjentów wykonano badanie ultrasonograficzne wątroby i układu żółciowego, które powtórzono po zakończeniu aplikacji preparatu Hepatiale Forte/ Hepatiale Forte Large Breed. Preparat stosowany był u wszystkich zwierząt przez 8 tygodni w dawce podanej wyżej, zgodnej z zaleceniami producenta, bezpośrednio lub rozkruszany, mieszany z jedzeniem; przed lub w trakcie posiłku. U wszystkich zwierząt wykonano badanie morfologiczne krwi (liczba krwinek białych Lkcs, liczba krwinek czerwonych Erys, liczba hematokrytowa HCT, zawartość hemoglobiny HGB, liczba płytek krwi PLT, liczba neutrofilii Neut, liczba limfocytów Lymph, liczba monocytów Mono, bazocytów Baso i eozynocytów Eos) i biochemiczne surowicy (aktywność aminotransferazy alaninowej ALT, asparaginianowej AST, fosfatazy zasadowej ALP, gammaglutamylotranspeptydazy GGTP, dehydrogenazy glutaminianowej GLDH, poziom białka całkowitego TP, albumin ALB, glukozy GLUC, bilirubiny całkowitej TB i kwasów żółciowych SBA). Badania wykonano w dniu 0 – przed podaniem preparatu, oraz po 8 tygodniach aplikacji preparatu Hepatiale Forte/ Hepatiale Forte Large Breed. Jednocześnie poproszono właścicieli zwierząt o wypełnienie ankiety z pytaniami dotyczącymi ich postrzegania działania preparatu: ewentualne objawy uboczne stosowania preparatu (wymioty, biegunka, zaparcia, posmutnienie, wzrost/spadek pragnienia, apetytu, wielo/skąpomocz, świąd, ślinotok, żółtaczką), przyjmowanie preparatu (wielkość i liczba tabletek, ich smakowitość, chęć/niechęć przyjmowania leku) i uwagami co do samopoczucia psa po kuracji.

## WYNIKI

U wszystkich pacjentów w trakcie trwania doświadczenia nie zauważono żadnych klinicznych objawów ubocznych podczas podawania preparatu Hepatiale Forte/ Hepatiale Forte Large Breed.

W badaniach hematologicznych wykonanych przed wprowadzeniem (Dzień „0”) preparatu Hepatiale Forte/ Hepatiale Forte Large Breed u żadnego psa nie stwierdzono zmian w układzie czerwono-krwinkowym. Wartości Lkcs, Erys, HGB, HCT, PLT,

Neut, Lymph, Mono, Baso i Eos mieściły się w zakresie wartości referencyjnych oznaczonych dla psów. Pełne wyniki badań krwi wykonanych u psów przed rozpoczęciem badania i po jego zakończeniu przedstawiono w tabeli nr 1.

W badaniach ultrasonograficznych, u większości (14 pacjentów) nie stwierdzono zmian makroskopowych w obrazie USG. U 3 pacjentów występowało nieznaczne stopnia zagęszczenie żółci w pęcherzyku żółciowym, bez pogrubienia ścian pęcherzyka i przewodów żółciowych. Mięszk wątroby wykazywał całościową hypoechogeniczność. U trzech pacjentów stwierdzono rozsiane zmiany hyperechogeniczne miąższu wątroby, z nieznacznie pogrubioną ścianą pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, ale bez cech zastojów żółci.

Po 8 tygodniach stosowania preparatu Hepatiale Forte, nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach parametrów hematologicznych (Tabela 1). Natomiast w badaniu biochemicznym u 19 psów stwierdzono wyraźne zmiany w aktywności enzymów wątrobowych; u 17 psów nastąpił spadek aktywności enzymów, u dwóch psów zanotowano wzrost aktywności; u jednego pacjenta aktywność enzymów pozostała bez zmian. Warto zaznaczyć, że spadek aktywności enzymów: ALT, AST, GLDH i GGTP oraz AP po 8 tyg. stosowania preparatu Hepatiale Forte/ Hepatiale Forte Large Breed była statystycznie istotna (Ryc. 1). Natomiast stężenie białka całkowitego pozostało bez zmian, choć wykazano statystycznie istotny wzrost stężenia albumin we krwi. Zanotowano również statystycznie istotny spadek stężenia bilirubiny i kwasów żółciowych (Ryc. 1).

W badaniu ultrasonograficznym uzyskano wyniki podobne do uzyskanych przed rozpoczęciem podawania Hepatiale Forte/ Hepatiale Forte Large Breed. U trzech pacjentów żółć w pęcherzyku żółciowym była klarowna, ściany pęcherzyka i przewodów żółciowych były niepogrubione. U trzech pacjentów obraz ultrasonograficzny również pozostał bez zmian - nadal w wątrobie stwierdzono rozsiane zmiany hyperechogenne. Pacjenci ci zostali skierowani do dalszej diagnostyki.

## OMÓWIENIE

Wzrost długości życia, znajomość anatomii, cytologii i fizjologii wątroby obciąża i pozwala na poszukiwanie związków i substancji mogących przedłużyć funkcjonowanie narządu i ewentualne zapobieganie jego uszkodzeniom. Stąd badania nad składnikiem budulcowym komórek wątroby – fosfolipidami. Uszkodzenia wątroby mogą być wieloczynnikowe dlatego badania nad fosfolipidami uwzględniają różne czynniki uszkadzające narząd. Liczne badania dotyczą działania fosfolipidów przy poalkoholowej marskości wątroby. U szczurów długotrwale intoksykowanych alkoholem po stosowaniu fosfolipidów

stwierdzono zmniejszenie zmian histopatologicznych w wątrobie, normalizację i stałość parametrów biochemicznych, także redukcję nasilenia histologicznych zmian zapalnych i degeneracyjnych w wątrobie. Przekładało się to poprawę stanu klinicznego i wyniki laboratoryjne pacjentów (21, 22). Podobne wyniki uzyskano badając zwłóknienie i niewydolność wątroby spowodowaną toksynami, np. czterochlorkiem węgla, czy lekami, np. isoniazidem (19, 20, 22). Fosfolipidy, razem z mangoferyną, stosowano przez 7 dni u szczurów, którym 8. dnia podano w pojedynczej dawce czterochlorek węgla. W badaniu uzyskano spadek aktywności ALT, AST, ALP i bilirubiny, wzrost poziomu białka całkowitego (19). W eksperymentalnym zatruciu isoniazidem (lekiem przeciwgruźliczym) badano czynność wątroby, stres oksydacyjny, poziom czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  i interleukiny 10. Stwierdzono działanie przeciwoksydacyjne, zmniejszenie poziomu związanej i wolnej bilirubiny, TNF- $\alpha$ , spadek aktywności ALT, ALP, oraz wzrost poziomu przeciwzapalnej IL-10. Potwierdza to badanie Jaisval i wsp., którzy stwierdzili, że fosfolipidy chronią komórki wątrobowe i błony mitochondrialne poprzez zwiększenie proliferacji komórek i wbudowywanie enzymów metabolizujących leki w siateczkę cytoplazmatyczną (9). Stwierdzono także hepatoprotekcyjne i przeciwzapalne działanie fosfolipidów w terapii zapalenia wątroby typu C u ludzi (6). Zapobiegają także transferowi zależnego od TNF  $\beta$ 1 kolagenu, tym samym nie dopuszczając do jego kumulacji (1). Znany jest także ochronny wpływ fosfolipidów na wątrobę pacjentów odżywianych pozajelitowo, które doprowadza do zaburzenia budowy i funkcji hepatocytów i wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. W grupie badanej, otrzymującej fosfolipidy po 2 tygodniach stwierdzono nieistotny statystycznie wzrost aktywności tylko ALT, podczas gdy w grupie kontrolnej zanotowano statystycznie istotny wzrost aktywności ALT, AST, GGTP (12). Fosfolipidy obniżają poziom cholesterolu, mogą eliminować ból i objawy niestrawności, normalizują parametry biochemiczne (15). Normalizacja parametrów biochemicznych u badanych psów jest tego potwierdzeniem. Zwraca się uwagę także na inne, poza wpływem na wątrobę, pozytywne działanie fosfolipidów. Mają kluczowe znaczenie w fizjologii i patologii błon komórkowych oraz struktur błonowych organelli wewnątrzkomórkowych, stanowiąc ich podstawowy, strukturalny i czynnościowy budulec. Są niezbędne w procesach różnicowania, proliferacji regeneracji komórek. Fosfatydylocholina wchodzi w skład lipoprotein krwi i żółci. Współtworzy film ochronny w przewodzie pokarmowym i płucach. Podsumowując, w badaniach przeprowadzonych in vitro i na zwierzętach stwierdzono antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwzwłóknieniowe, regenerujące, naprawcze i ochronne działanie fosfolipidów.

Stwierdzono polepszenie parametrów klinicznych, biochemicznych, obrazowych i histologicznych w przypadku stłuszczenia wątroby, intoksykacji polekowej, w chorobach wirusowych wątroby i śpiączce wątrobowej (7). Nie mniej istotna rola hepatoprotekcja i hepatoregeneracyjna przypada aminokwasom, głównie L-argininie i L-glutaminie. W badaniach Haroun i wsp. (8) u 70 myszy wywołano uszkodzenie wątroby przy użyciu nanocząsteczkowego tlenku miedzi. Akumulacja miedzi w wątrobie wywołała jej uszkodzenie – widoczne we wzroście aktywności ALT, spadku aktywności arginazy wątrobowej, spadku poziomu białka całkowitego i zmianie architektury wątroby. Myszy przez 8 tygodni leczono arginina, kwercetyną i arginina z kwercetyną. Wykazano znaczny spadek aktywności ALT i wzrost poziomu białka całkowitego; stwierdzono także, w porównaniu z grupą kontrolną, znaczny spadek poziomu TNF- $\alpha$  w osoczu, świadczący o wygaszeniu procesu zapalnego (8). W innym badaniu uszkodzenie wątroby u szczurów indukowano poprzez dootrzewnowe podanie czterochlorku węgla, inicjując proces peroksydacji lipidów. Następnie przez 6 dni podawano im arginina. W pobranych tkankach wątroby oznaczano min. katalazę, reduktazę glutationu i glutation S – transferazę. W wątrobach zwierząt bez argininy wykazano zahamowanie aktywności enzymów przeciwutleniających. W wątrobach szczurów leczonych arginina obserwowano zwiększony poziom glutationu, co poprawiło aktywność wszystkich enzymów przeciwutleniających. Podawanie argininy ma działanie hepatoprotekcyjne i hepatolecznicze w przypadku stresu oksydacyjnego i uszkodzeniu wątroby. Stwierdzono także, że lecznicze działanie argininy jest bardziej skuteczne niż jej działanie ochronne (23). Badano także wpływ L-argininy na pozapalne uszkodzenie wątroby spowodowane przez *E. coli*. W celu wywołania stanu zapalnego dootrzewnowo podano odsadzonym prosiętom zawieszinę lipopolisacharydów (LPS) *E. coli*. Miały wywołać stan zapalny poprzez szlak sygnału TLR 4. Badano aktywność AST, GGT i ALP w surowicy. Świnom podano 0,5% roztwór argininy zmieszany z paszą. Podanie LPS zwiększyło aktywność enzymów wątrobowych. Natomiast suplementacja argininy zmniejszyła tę aktywność, wywarła korzystny wpływ na skutki uszkodzenia narządu u świń z LPS. Jest możliwe, że ochronny wpływ argininy na wątrobę jest związany ze zmniejszeniem uwalniania cytokin prozapalnych i wolnych rodników, poprzez hamowanie sygnalizacji TLR 4 (14). W innym badaniu zastosowano L-glutaminę do regeneracji wątroby u szczurów, którym usunięto 60% narządu. Eksperyment polegał na określeniu masy wątroby, parametrów laboratoryjnych (AST, ALT, GGT, TB, bilirubina pośrednia i bezpośrednia, ALB) i histopatologii wątroby. Szczury w grupie badanej otrzymywały glutaminę z wodą do

picia. Badanie kontrolne wykonano 24, 72 godziny i 7 dni po hepatotomii. Stwierdzono przyrost masy wątroby i wzrost poziomu albumin w grupie badanej. W grupie kontrolnej również nastąpił wzrost masy wątroby, ale wzrosła także aktywność GGT. W badaniu histopatologicznym stwierdzono większą liczbę mitoz w hepatocytach grupy otrzymującej glutation. Okazuje się, że suplementacja diety glutaminą jest korzystna dla regeneracji wątroby (16).

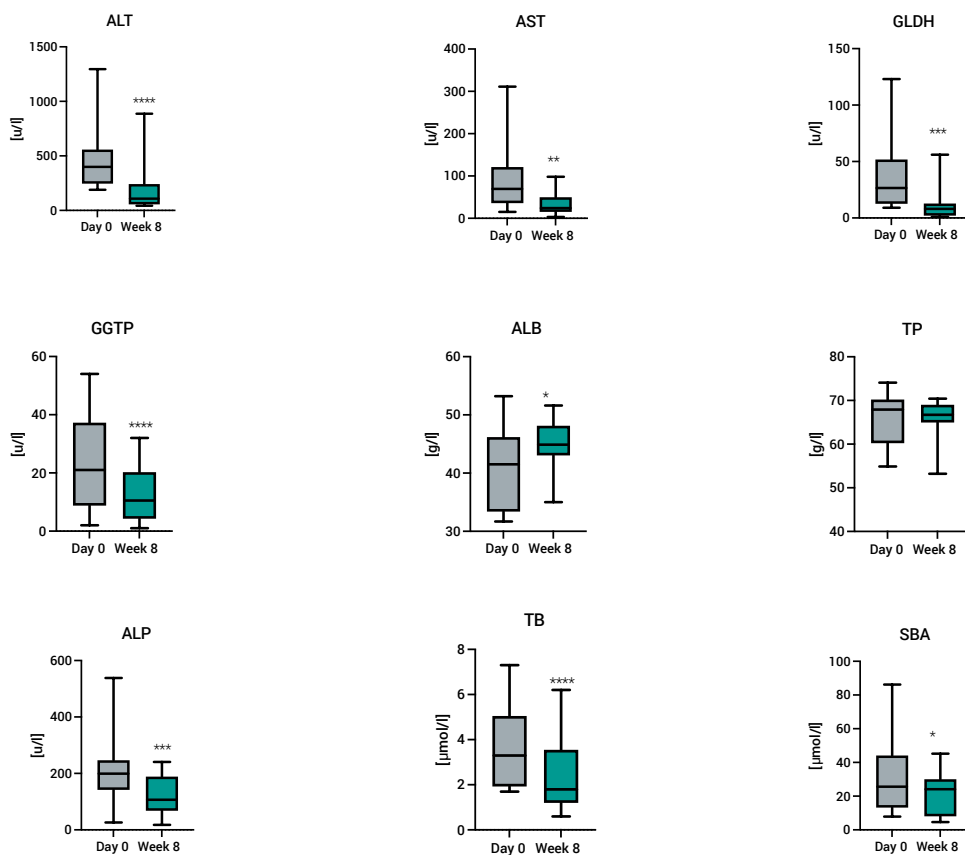
Przeprowadzone badania własne potwierdzają korzystny wpływ fosfolipidów i aminokwasów na stan i funkcję wątroby. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych bez objawów klinicznych u badanych pacjentów (dzień „0”) musi być wynikiem uszkodzenia komórek wątrobowych. Po 8 tygodniach podawania preparatu u przeważającej większości pacjentów zauważono statystycznie istotny spadek i/lub normalizację aktywności enzymów wątrobowych ALT, AST, ALP, GGTP, GLDH, a poziom białka całkowitego, albumin, glukozy, bilirubiny całkowitej i kwasów żółciowych może wskazywać na właściwą czynność wątroby. Bez względu na to, czy przyczyną zmian są leki, toksyny, dieta, zmiany pozapalne, zakaźne, czy też starcze – we wszystkich tych przypadkach uzyskano spadek aktywności enzymów wątrobowych po stosowaniu jedynie suplementu diety zawierającego fosfolipidy i L-argininę i L-glutaminę. Może to być dowodem skutecznego i pozytywnego wpływu preparatów Hepatiale Forte na funkcjonowanie wątroby. W kontekście danych uzyskanych przez innych badaczy należałoby się zastanowić, czy nie wykorzystać leczniczego i ochronnego działania fosfolipidów i aminokwasów i nie wprowadzić ich do długotrwałego stosowania.

## PIŚMIENICTWO:

1. Cao O., Mak K.M., Lieber C.S.: Dilinoleoylphosphatidylcholine prevents transforming growth factor - beta1 - mediated collagen accumulation in cultured rat hepatic stellate cells. *J Lab Clin Med*, 2139, 202 - 210, 2002
2. Center S.A., Strombeck D.R.: Liver: Normal Structure and Function. W: Grant Guliford W., Center S.A., Strombeck D.R., Williams D.A., Meyer D.J. eds. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3. Ed Philadelphia, W.B. Saunders Company, 540 – 552, 1996
3. Center S.A.: Chronic Hepatitis, Cirrhosis, Breed-Specific Hepatopathy, Suppurative Hepatitis, Granulomatous Hepatitis, and Idiopathic Hepatic Fibrosis. W: Grant Guliford W., Center S.A., Strombeck D.R., Williams D.A., Meyer D.J. eds. *Diseases of the Gallbladder and Biliary Tree*. W: Grant Guliford W., Center S.A., Strombeck D.R.,
4. Center S.A.: Hepatic lipidosis, glucocorticoid hepatopathy, vascular hepatopathy, storage disorders, amyloidosis and iron toxicity. W: Grant Guliford W., Center S.A., Strombeck D.R., Williams D.A., Meyer D.J. eds. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3. Ed Philadelphia, W.B. Saunders Company, 782, 788
5. Cooper J., Webster C.R.L.: Postępowanie diagnostyczne u psów bez objawów klinicznych I z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych. *Weterynaria po Dyplomie*, 9,1, 6 - 14, 2008
6. Falasca K., Ucciferri C., Mancino P., Vitacolonna E., De Tullio D., Pizzigallo E., Conti P., Vecchiet J.: Treatment With Sylibin-Vitamin E-Phospholipid Complex in Patients With Hepatitis C Infection. *J Med Virol*, 80, 1900 - 1906, 2008
7. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M.: Activity of essentials phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep.*, 63, 3, 643 - 59, 2011
8. Haroun A.H., El-Sayed W.M., Hesan R.E.: Quercetin and L-Arginine Ameliorated the Deleterious Effects of Copper Oxide Nanoparticles on the Liver of Mice Through Anti-inflammatory and Anti-apoptotic Pathways. *Biol Trace Elem Res*, 202(7), 3128 - 3140, 2024
9. Jaiswal R.K., Rama Sastry B.V., Landon E.J.: Changes in microsomal membrane microviscosity and phospholipid methyltransferases during rat liver regeneration. *Pharmacology*, 24,6, 355 - 65, 1982
10. Konstantynowicz K., Miklosz A., Stepek T., Chabowski A.: Akumulacja lipidów (triacylo-diacylogliceroli i ceramidów) wewnątrz hepatocytów, a rozwój insulinooporności wątrobowej. *Postępy Hig Med. Dosw*, 65, 236 - 243, 2011
11. Kozłowska – Wojciechowska M.: Niezbędne fosfolipidy. *Terapia*, 6,2, 13-15, 2014
12. Lata J., Dastyh M. Jr., Senkyrik M., Husova M., Stary K.: Protective effect of Essentials phospholipids on liver injury due to Total parenteral nutrition. *Vnitř Lek*, 47, 9, 599 - 603, 2001
13. Lechowski R. red: *Choroby wątroby psów i kotów*, Wydawnictwo SIMA, 41 - 43, Warszawa 2003
14. Li Q., Liu Y., Che Z., Zhu H., Meng G., Hou Y., Ding B., Yin Y., Chen F.: Dietary L-arginine supplementation alleviates liver injury caused by *Escherichia coli* LPS in weaned pigs. *Innate Immun*, 18(6):804 - 14, 2012
15. Ma X., Zhao J., Lieber C.S.: Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alkoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J Hepatol*, 24, 604 - 613, 1996
16. Magalhães C.R., Malafaia O., Martins Torres O.J., Bugmann Moreira L., da Silva Gonçalves Tefil S.C., da Rocha Pinheiro M., Harada B.A.: Liver regeneration with L-glutamine supplemented diet: experimental study in rats. *Rev Col Bras Cir*, 41(2):117 - 21, 2014
17. Matuszak M., Suliborski J.: Rola argininy w prewencji i leczeniu chorób metabolicznych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 3, 3, 50 - 53, 2012
18. Min-Hyun K., Hyeyong K.: The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implications in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci*, 18 (5), 1051, 2017
19. Sauvik B., Sk Milan A., Bishnu P.S., Pulok K.M.: Soya phospholipid complex of mangiferin enhances its hepatoprotectivity by improving its bioavailability and pharmacokinetics. *J Sci Food Agric*, 94, 1380 - 1388, 2014
20. Udu V.V., Vengerovskii A.I., Burkova V.N., Vaizova O.E., Korshunov D.A.: The effect of phospholipid hepatoprotectors on lipid peroxidation in liver and content of cytokines in the blood in experimental pathology caused by isoniazid. *Eksp Klin Gastroenterol*, 6, 47 - 52, 2012
21. Vasilevskaia A.S., Butov M.A., Uzbekova D.G., Mnikhovich M.V., Nikiforov A.A.: Hepatoprotectors in treatment of alcoholic liver disease. *Eksp Klin Gastroenterol*, 12, 79 - 82, 2013
22. Venkatesh M., Kakali M., Kuntal M., Pulok K.M.: Enhanced Oral Bioavailability and Antioxidant Profile of Ellagic Acid by Phospholipids. *J Agric Food Chem*, 57, 11, 4559 -4565, 2009
23. Voloshin I., Hahn - Obercyger M., Anavi S., Tirosh O.: L-arginine conjugates of bile acids-a possible treatment for non - alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*, 4, 22:13:69, 2014
24. Zdrojewicz Z., Winiarski J., Popowicz E., Szyra M., Śmieszniak B.: Rola argininy w organizmie człowieka. *Zeszyty Naukowe państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im. Witelona*, 130, 163 - 171, 2019

## TABELE I RYCINY

Ryć. 1. Zmiany poziomów wybranych paramatrów wątrobowych w osoczu krwi psów otrzymujących przez 8 tygodni preparat wspomagający funkcję wątroby Hepatiale Forte lub Hepatiale Forte Large Breed (VetExpert). ALT - aktywność aminotransferazy alaninowej; AST - aktywność aminotransferazy asparaginianowej; GLDH - aktywność dehydrogenazy glutaminianowej; GLTP - aktywność gammaglutamylotranspeptydazy; ALB - stężenie albumin; TP - stężenia białka całkowitego; ALP - aktywność fosfatazy zasadowej; TB - stężenie bilirubiny całkowitej; SBA - stężenie kwasów żółciowych. Obecność \* oznacza różnice istotne statystycznie przy  $p < 0,05$ ; \*\* przy  $p < 0,01$ ; \*\*\* przy  $p < 0,001$  i \*\*\*\* przy  $p < 0,0001$ . Day 0 – Dzień 0, Week 8 – Tydzień 8.



Tab. 1. Wartości parametrów hematologicznych u psów otrzymujących przez 8 tygodni preparat wspomagający funkcję wątroby Hepatiale Forte lub Hepatiale Forte Large Breed.

| Wskaźnik (jednostka)                          | Dzień 0 (średnia ± odchylenie standardowe) | Tydzień 8 (średnia ± odchylenie standardowe) | Istotność statystyczna (wartość p) |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|
| Liczba krwinek białych (Lkcs $10^9/l$ )       | 8,990 ± 2,287                              | 8,790 ± 1,817                                | Nie (p=0,5384)                     |
| Liczba krwinek czerwonych (Erys $10^{12}/l$ ) | 6,665 ± 0,764                              | 6,775 ± 0,665                                | Nie (p=0,4270)                     |
| Stężenie hemoglobiny (mmol/l)                 | 14,63 ± 1,628                              | 14,69 ± 1,730                                | Nie (p=0,8413)                     |
| Hematokryt (%)                                | 49,7 ± 4,7                                 | 49,3 ± 2,8                                   | Nie (p=0,5895)                     |
| Liczba płytek krwi (PLT $10^9/l$ )            | 276,5 ± 65,3                               | 276,7 ± 41,7                                 | Nie (p=0,9847)                     |
| Liczba neutrofilii (Neut $10^3/l$ )           | 7,795 ± 2,469                              | 7,145 ± 1,431                                | Tak (p=0,0321)                     |
| Liczba limfocytów (Lymph $10^3/l$ )           | 3,553 ± 1,778                              | 3,085 ± 0,938                                | Nie (p=0,0788)                     |
| Liczba monocytów (Mono $10^3/l$ )             | 0,860 ± 0,535                              | 0,770 ± 0,326                                | Nie (p=0,1625)                     |
| Liczba bazofili (Baso $10^3/l$ )              | 0,085 ± 0,104                              | 0,055 ± 0,051                                | Nie (p=0,2088)                     |
| Liczba eozynofili (Eos $10^3/l$ )             | 0,220 ± 0,219                              | 0,170 ± 0,126                                | Nie (p=0,3665)                     |