

УДК: 616.36-003.826-03-06:616.127-005.4:615.322

Мануша Ю. І.

**МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ БЕТАРГІНУ НА КЛІНІЧНИЙ СТАН, ГОМЕОСТАЗ
ТА ГЕМОДИНАМІКУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ
ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

ulamanusa@gmail.com

Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з оглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) ВДНЗУ УМСА на тему: «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності в них різних компонентів метаболічного синдрому й конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень», № державної реєстрації 0114U001909

Атеросклероз – одна з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, що є причиною захворюваності і смертності населення розвинених країн світу. Численні епідеміологічні та клінічні дослідження довели пряму залежність між рівнем вмісту загальної холестерину в плазмі крові і ризиком розвитку холестерин – асоційованих захворювань. Основна причина атеросклерозу – відкладенню холестерину в судинах, зв'язаного з ліпопротеїнами плазми крові, особливо з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), а також, з так званими, залишковими ліпопротеїнами. Порушення ліпідного обміну – дисліпопротеїнемія (ДЛП), викликає значні патологічні розлади різних ланок гомеостазу, що призводить до ураження життєво важливих органів і тканин. Проаналізувавши наявні порушення при ДЛП, було запропоновано об'єднати цей симптомокомплекс в єдиний ліпідний дистрес – синдром (ЛДС) [1]. Залежно від ураженого «органу – мішені», ЛДС є пусковим механізмом захворювань як ішемічна хвороба серця так і неалкогольної жирової хвороби печінки. А як відомо, хронічне системне запалення є патогенетичним компонентом розвитку і прогресування атеросклерозу (АС) та ендотеліальної дисфункції, що становить основу ішемічної хвороби серця (ІХС). Поширеність НАЖХП у поєднанні з ІХС продовжує прогресивно зростати, що обґрунтовує актуальність пошуку нових лікувальних і профілактичних засобів боротьби з цими захворюваннями.

Особливий інтерес представляє оцінка функціонального стану печінки з позицій «пускового» фактора дисліпідемії. Розвиток стеатозу відбувається в результаті послідовних процесів: інсулінорезистентність, стимуляція ліполізу і підвищення транспорту вільних жирних кислот у печінку, пригнічення їх окислення в мітохондріях з накопиченням тригліцеридів і зниженням екскреції жирів гепатоцитами. Виникає оксидативний стрес в результаті

утворення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), реактивних форм кисню і цитокінов (ФНП- α , інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) та ін.). ПОЛ супроводжується набуханням мітохондрій, ламкістю лізосом, порушенням цілісності клітинних мембран, утворених з колагену, що призводить до некрозу гепатоцитів і розвитку запальної клітинної інфільтрації – відбувається формування неалкогольного стеатогепатиту. Крім того, продукти ПОЛ, некроз гепатоцитів, ФНП- α , ІЛ-6 викликають активацію зірчастих клітин, що приводить до надмірної продукції сполучної тканини з розвитком фіброзу, а при тривалому персистуванні процесу – цирозу печінки [10]. ФНП- α активує ядерний транскрипційний фактор каппа В (NF- κ B) в адипоцитах і гепатоцитах, що веде до посилення фосфорилування інсулінового рецептора I типу, і, таким чином, зниження захоплення та утилізації глюкози клітинами, наростанню гіперглікемії і розвитку інсулінорезистентності. Активація NF- κ B також стимулює продукцію індукцибельної NO-синтази (iNOS), сприяючи розвитку запальної реакції в судинній стінці, адгезії моноцитів до ендотелію і всього каскаду оксидативного стресу. Під впливом ФНП- α гладком'язові і ендотеліальні клітини судин посилюють продукцію моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1), що грає важливу роль в патогенезі атеросклерозу та формуванні серцево-судинних захворювань [5]. Також ФНП- α сприяє підвищенню експресії і синтезу білка Vcl-2, який активує апоптоз гепатоцитів [33]. А активовані патогенними стимулами ендотеліоцити підвищують на клітинній мембрані молекул адгезії та рецепторів, які забезпечують запальну сигнальну трансдукцію. Серед числа таких молекул важливе місце посідають CD40 – рецептор суперсімейства TNF- α (TNFRSF5), і CD32 (Fc γ RII) – рецептор імуноглобуліну G II типу. Активація ендотеліоцитів (ЕТ), як і ряд інших клітин, також призводить до утворення мікрочастинок (мікроевезикул), які відшнуровуються від клітинної мембрани та мають в своїй будові молекулярні маркери патологічного процесу, в який задіяна клітина. Так ідентифіковані маркери апоптоза ЕТ (CD31, CD105), маркери запальної активації CD32, CD40, CD54 (ICAM-1), CD62 (E- та P-селектини), CD64 (FCGR1B), CD146 [9, 17].

Печінка, внаслідок різноманіття виконуваних нею функцій, власне і визначає тяжкість дисліпідемії та її типу і за певних умов стає основним «органом-мішенню», запускаючи каскад всіх дис-

метаболических порушень. При ДЛП і атеросклерозі клітинами-мішенями є, насамперед, клітини печінки гепатоцити, Купферовські клітини, ендотеліоцити, а також ендотеліальна вистилка судин, зміни в яких ведуть до формування стеатозу печінки, а також до типового пошкодження судинної стінки атеросклеротичним процесом [3].

Також на основі попередньо проведених досліджень відомо, що у 50% хворих з серцево-судинними захворюваннями виявляється НАЖХП, у зв'язку з чим визнано фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [1]. Згідно Фрамінгемського дослідження, PROCAM, ATP III ризик виникнення патології системи кровообігу протягом 10 років достовірно вище у хворих з НАЖХП порівняно із здоровими.

В даний час немає єдиного підходу і загальноприйнятої схеми лікування НАЖХП. Звичайно, на першому місці стоїть зниження маси тіла, зміна способу життя і лікування метаболических порушень. У цілому, необхідно відзначити, що незважаючи на велику кількість фундаментальних відкриттів в області гепатології, багато аспектів лікування і профілактики ліпід – асоційованих захворювань печінки потребують подальшого вивчення і теоретичного обґрунтування. Виникає питання: як же знижувати серцево-судинний ризик у пацієнтів з НАЖХП? Останнім часом з'явилися роботи (Колесникова О.В., 2014; Харченко Н.В., 2015; Харченко В.В., 2016; Денисова М.Ф., 2015), які демонструють переваги призначення комбінованого препарату бетаргін, до складу якого входять амінокислота L-аргінін та бетаїн.

Ефект L-аргінину

Печінковий вплив L-аргінину

Аргінін застосовують у гепатологічній практиці з 1960-х. В організмі L-аргінін використовується для функціонування багатьох процесів. За участю ферменту аргінази L-аргінін розпадається на L-орнітин і сечовину, що забезпечує виведення замінних нітровмісних речовин з організму. Аргінін збільшує знешкодження аміаку в печінці, сприяючи перетворенню аміаку на сечовину, зв'язує токсичні іони амонію, які утворюються при катаболізмі білків у печінці. L-аргінін використовують для лікування гострої та хронічної печінкової енцефалопатії [2,7]. L-аргінін позитивно впливає на стан клітинних мембран завдяки властивостям знижувати в'язкість білково-ліпідного контакту і нормалізувати активність ферментів системи цитохрому P450, що забезпечує детоксикаційну функцію печінки. Останніми роками виявлено позитивний вплив L-аргінину на прооксидантно-антиоксидантний баланс печінки [14,16].

Серцево-судинний вплив L-аргінину

Ефект L-аргінину проявляється у нормалізації функції ендотелію судин, що є основою роботи серцево-судинної системи. Дисфункція ендотелію судин – ранній предиктор несприятливого прогнозу при більшості серцево-судинних захворювань. Ендотелій артеріальних судин – це шар клітин на

базальній мембрані, які виконують різні функції, що беруть участь у вазомоторних реакціях, проліферації клітин, тромбоутворенні, запаленні та оксидативному стресі. Клітини ендотелію також залучені в процес модулювання активності лейкоцитів і тромбоцитів, інгібують адгезію лейкоцитів, підтримують непроникність бар'єра для клітин крові і плазмових білків [2,7]. На регуляцію судинного русла значною мірою впливає оксид азоту (NO), відомий як ендотеліальний фактор релаксації. NO утворюється в ендотелії під час перетворення L-аргінину на L-цитрулін за участю ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). eNOS локалізується в ендотеліальних клітинах та відповідає за синтез базального рівня NO і зміну його рівня у відповідь на фізичні стимули і молекули-агоністи [15,28]. Цей процес (ендотеліальна вазодилатація) лежить в основі регуляції регіонального кровотоку [3,7,15,28].

L-аргінін є необхідним для синтезу креатину, який у фосфорильованій формі (креатинфосфат) є незамінним джерелом енергії для скорочення м'язів. Аргінін – попередник NO, міститься в усіх тканинах тіла і відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної, імунної та нервової систем. NO інгібує адгезію мононуклеарів, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладенької мускулатури судин, вироблення реактивних форм кисню [29,34]. У фізіологічних умовах NO бере участь в адаптації судинної системи до підвищених фізичних навантажень згідно з метаболическими потребами. Дефіцит NO може призводити до розвитку тяжких захворювань таких як АГ, ІХС та атеросклерозу [15]. Дані доказової медицини дають підставу вважати, що введення L-аргінину поліпшує ендотеліальну функцію при стенокардії, зменшує серцево-судинну недостатність, гіперхолестеринемію. Зазначені ефекти визначаються не лише можливістю збільшення продукції NO, а й антиоксидантними ефектами, спричиненими зниженням концентрації супероксид-аніон-радикала, який вивільняється з ендотелію [28,29,34]. Зниження синтезу NO призводить до вазоконстрикції, вільнорадикального пошкодження мембран клітин, зниження активності імунної системи, пригнічення сексуальної функції. За даними деяких досліджень, пацієнти з порушеною ендотеліальною функцією мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань [15,28]. L-аргінін підвищує синтез NO і зменшує вияви дисфункції ендотелію, має антиоксидантну дію. Клінічні випробування продемонстрували ефективність аргініну у різних категоріях пацієнтів [29,34]. Основними джерелами L-аргінину є насіння, пшеничні зародки, овес, бобові (соя, горох, квасоля), м'ясо, горіхи, риба, желатин, молочні та морепродукти. З віком вміст L-аргінину в крові зменшується, а при ССЗ та захворюваннях печінки потреба в ньому зростає.

Також провівши огляд літератури було знайдено дані, які припускають інгібуючий вплив L-аргінину опосередковано через IL-1 β на ядерний фактор транскрипції каппа В (NF- κ B), що дає нам можливість дослідити ці дані більш детально [27].

Ефект бетаїну

Перша інформація про бетаїн в медицині виникла понад сто років, коли його виділили з екстракту цукрових буряків (*Beta vulgaris*). Це похідне амінокислоти гліцину – триметилгліцин. В організмі він синтезується шляхом окиснення холіну або надходить з їжею [12,13,19]. Бетаїн виявлено у різних продуктах: пшеничні висівки, шпинат, буряк, пшеничний хліб грубого помолу, креветки.

Печінковий вплив бетаїну

Біологічне значення бетаїну виявили на експериментальних моделях цирозу печінки в 1942 р. та було підтверджено іншими дослідженнями [19,24]. Дослідники встановили, що бетаїн може замінити холін і функціонувати як ефективний донор метильних груп при харчовій недостатності метіоніну. Бетаїн здатний запобігати накопиченню ліпідів у печінці. Його визнано ефективним ліпотропним агентом [24,32]. Однією з важливих функцій холіну є синтез фосфатидилхоліну, компонента клітинних мембран та обов'язкового компонента ЛПВЩ. Бетаїн бере участь у реакціях метилювання, в яких відбувається передача карбонової групи від деяких амінокислот через фолатний цикл у циклі гомоцистеїн-метіонін і далі до фосфатидилхоліну. Формування фосфатидилхоліну з фосфатидилетаноламіну – одна з найважливіших реакцій метилювання. Бетаїн у цих реакціях сприяє перетворенню гомоцистеїну на метіонін. Завдяки цьому бетаїн може замінювати дефекти в реакціях метилювання, спричинені порушенням фолатного циклу або синтезу деяких вітамінів. При цих порушеннях участь бетаїну в перетворенні гомоцистеїну на метіонін стає вирішальною. Бетаїн може також замінювати S-аденозил метіонін у реакціях синтезу фосфатидилхоліну. Антистеатогенна та антифібротична дія бетаїну асоціюється з його властивостями зменшувати рівень гомоцистеїну в крові та нормалізувати вміст аденозину в печінці [19,21,26]. Дефекти фолатного циклу і циклу гомоцистеїн – метіонін є поширеними порушеннями і спостерігаються при жировій хворобі печінки. Є дані про ефективність бетаїну при лікуванні хворих з неалкогольним стеатогепатитом, підтвержені біохімічними показниками і результатами гістологічного дослідження печінки [20,21,26].

Монотерапія бетаїном при неалкогольному стеатогепатиті сприяла зниженню рівня аланінових та аспарагінових трансаміназ, ступеня стеатозу печінки, зменшення некротичних і запальних змін і стадії фіброзу протягом року [11]. Показано, що бетаїн значно збільшує печінковий рівень S-аденозилметионіну і знижує накопичення тригліцеридів у печінці при етанол-індукованому ураженні печінки у щурів. Бетаїн викликав значуще збільшення секреції жовчі у щурів, а також підвищення вмісту жовчних кислот і нормалізацію ліпідного метаболізму в сироватці крові у кроликів з експериментальним атеросклерозом. Припускають, що трансформація холестерину в жовчні кислоти є одним із механізмів антиатеросклеротичної дії бетаїну [4]. Як відомо при НАЖХП відбувається акти-

вація ядерної транскрипції фактора каппа В (NF- κ B) в адипоцитах та гепатоцитах. А бетаїн має проти-запальну дію на NF- κ B, що пов'язано з пригніченням його активності за рахунок ядерного фактора-індукції кінази/I κ B кінази та мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPKs), що виникає при оксидативному стресі у пацієнтів [18]. Що також дає можливість більш детально вивчити його вплив на NF- κ B у пацієнтів з ІХС у поєднанні з НАЖХП.

Серцево-судинний вплив бетаїну

Він проявляється участю в обміні метіоніну, який сприяє зниженню в крові рівня гомоцистеїну. Підвищений рівень гомоцистеїну в крові є важливою причиною розвитку атеросклерозу. Гомоцистеїн пошкоджує стінку артерій, що призводить до накопичення в місці пошкодження макрофагів, які захоплюють холестерин та спричиняють запальний процес. Високий рівень гомоцистеїну спричиняє порушення функції ендотелію, проліферацію гладком'язових клітин судин, активацію тромбоцитів і посилює процеси коагуляції, що призводить до посилення тромбоутворення та підвищує ризик атеросклеротичного ураження коронарних артерій і виникнення інфаркту міокарда [8,30,32]. Бетаїн також діє як антиоксидант, бере участь у регуляції синтезу NO, синтезі креатину та карнітину, що поліпшує стан м'язової тканини. Бетаїн також відіграє провідну роль у регуляції клітинної гідратації і утриманні цитоплазмою клітин необхідної кількості води [8].

Також бетаїн захищає клітини від шкідливої дії навколишнього середовища. Було висловлено припущення, що бетаїн може пригнічувати ріст ракових клітин в природних умовах і в (in vitro) пробірці [25]. Мітохондріальні електронно-транспортні ланцюгові комплекси породжують мембранний потенціал мітохондрій, який необхідний для синтезу клітинної енергії АТФ. Зниження мітохондріального дихання і енергетичного статусу були відмічені в багатьох патологічних станах людини, в тому числі під час старіння, ракові і нейродегенеративних захворювання [23,31,35].

Онкологічний патологічний процес зазвичай пов'язують зі зниженням активності мітохондріальної системи окисного фосфорилування. Більше 90% випадків з онкологічним патологічним процесом показати розвиток ефекту Варбурга, з пригніченням мітохондріального дихання та посилення аеробного гліколізу. Цей феномен більш виражений в агресивних видів раку. Ріст ракових клітин і метастазування може бути знижено шляхом підвищення активності мітохондріальної системи окисного фосфорилування, що спостерігається під час прийому бетаїну [22]. Тому цілком доцільно говорити ще й про антионкогенний ефект бетаїну.

Висновки. Отже аналіз літературних джерел з патогенезу та лікування патології серцево-судинної системи і печінки говорить, що основним пусковим механізмом є дисфункція гепатоцитів, яка обумовлена стеатогепатозом, а прогресування даної патології несе за собою подальший розвиток дисліпідемії, що запускає в судинній стінці атероскле-

ротичні процеси. Освітлені в сучасній літературі матеріали досліджень впливу бетаргіна на гепатоцити, що регулюють всі основні процеси обміну речовин в організмі, ставлять перед нами задачу подальшого вивчення ефективності впливу бетаргіна на процеси системного запалення, ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії та можливі гемодинамічні зміни в серцево-судинній системі. В випадку позитивного впливу на клініко-біохімічний перебіг коморбідної патології ми зможемо рекомендувати

цей лікувальний засіб до застосування в терапевтичній практиці при вищевказаній патології. Відсутність літературних джерел з приводу впливу цього препарату на ядерний фактор транскрипції каппа В (NF-κB) у пацієнтів з ІХС у поєднанні з НАЖХП відкриває перед нами перспективу вивчення препарату бетаргіну в якості універсального цитопротектора при лікуванні широкого спектру захворювань печінки, що супроводжуються ССЗ.

Література

1. Galeyeva Z.M. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pečeni i aterogennaya dislipidemiya: kakiye problemy voznikayut u kardiologa? / Z.M. Galeyeva, I.A. Gimaltdinova, E.B. Frolova // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. – 2014. – № 1. – S. 55-59.
2. Granik V.G. Metabolizm L-arginina / V.G. Granik // Khim-farm. zhurn. – 2003. – № 3. – S. 3-20.
3. Drapkina O.M. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pečeni kak komponent metabolicheskogo sindroma / O.M. Drapkina, D.S. Gatsolayeva, V.T. Ivashkin // Rossiyskiye meditsinskiye vesti. – 2010. – № 2. – S. 72-78.
4. Kolesnikova Ye.V. Sovremennyy patsiyent s zabolevaniyem pečeni i patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy: kakoy vybor sdelat'? / Ye.V. Kolesnikova // Suchasna gastroenterologhny. – 2014. – № 2 (76). – S. 85-94.
5. Komshilova K.A. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pečeni pri ozhirenii / K.A. Komshilova, Ye.A. Troshina, S.A. Butrova // Ozhireniye i metabolizm. – 2011. – № 3. – S. 3-11.
6. Orlovs'ky V.F. Vplyv zastosuvannya L-arhininu na tolerantnist' do fizychnoho navantazhennya u khvorykh na stabil'nu stenokardiyu napruzheniya / V.F. Orlovs'ky, M.A. Hordina, YU.O. Ataman, A.V. Zharkova, H.O. Lohvynuk // Semeynaya medytsyna. – 2015. – № 3 (59). – S. 160-162.
7. Stepanov YU.M. Arginin v meditsinskoj praktike / YU.M. Stepanov, I.N. Kononov, A.I. Zhurbina, A.YU. Filippova // Suchasna gastroenterologhny. – 2005. – № 4. – S. 121-127.
8. Kharchenko N.V. Pechinkovi ta pozapechinkovi efekty likuval'noho kompleksu z L-arhininom ta betayinom u khvorykh iz metabolichnym syndromom / N.V. Kharchenko, H.A. Anokhina, V.V. Kharchenko // Suchasna hastroenterolohiya. – 2015. – № 3 (83). – S. 42-49.
9. Chekalina N.I. Pokaznyky endotelial'noy dysfunktsiyi u khvorykh na autoimmunny tyreoidyt u spoluchenni z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya / N.I. Chekalina // Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykhmedychnykh doslidzhen'. – 2016. – T. 4, № 2. – S. 293-302.
10. Shul'pekova YU.O. Patogeneticheskoye znachenie lipidov pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pečeni / YU.O. Shul'pekova // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2012. – № 1. – S. 45-56.
11. Abdelmalek M.F. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study / M.F. Abdelmalek, P. Angulo, R.A. Jorgensen // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2711-2717.
12. Atkinson W. Dietary and supplementary betaine: acute effects on plasma betaine and homocysteine concentrations under standard and postmethionine load conditions in healthy male subjects / W. Atkinson, J. Elmslie, M. Lever // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 87 (3). – P. 577-585.
13. Atkinson W. Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males / W. Atkinson, S. Slow, J. Elmslie // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 767-773.
14. Bednarz B. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardialinfarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial / B. Bednarz, T. Jaxa-Chamiec, P. Maciejewski // Kardiol. Pol. – 2005. – Vol. 62. – P. 421-428.
15. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / S.M. Bode-Boger // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 62 (suppl. 13). – P. 91-99.
16. Boger R. The Pharmacodynamics of L-arginine / R. Boger // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650-1655.
17. Chekalina N.I. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level ofnecrosis factor α in patients with coronary artery disease / N.I. Chekalina, Yu.M. Kazakov, T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // «Wiadomosci Lekarskie». – 2016. – Vol. 69, № 3 (cz II). – P. 479-483.
18. Eun Kyung Go Betaine Suppresses Proinflammatory Signaling During Aging: The Involvement of Nuclear Factor-κB via Nuclear Factor-Inducing Kinase/IκB Kinase and Mitogen-Activated Protein Kinases / Eun Kyung Go, Kyung Jin Jung, Ji Young Kim, Byung Pal Yu and Hae Young Chung // Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES. – 2005. – Vol. 60 A. – P. 1252-1264.
19. Feng Q. Betaine-homocysteine methyltransferase: human liver genotype-phenotype correlation / Q. Feng, K. Kalari, B.L. Fridley // Mol Genet Metab. – 2011. – Vol. 102 (2). – P. 126-133.
20. Ge C.X. Betaine prevented fructose-induced NAFLD by regulating LXRα/PPARα pathway and alleviating ER stress in rats / C.X. Ge, R. Yu, M.X. Xu, P.Q. Li, C.Y. Fan, J.M. Li, L.D. Kong // European Journal of Pharmacology. – 2015. – Vol. 770. – P. 154-164.
21. Guthikonda S. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis / S. Guthikonda, W.G. Haynes // Curr. Atheroscler. Rep. – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 100-106.
22. Icksoo Lee Betaine is a positive regulator of mitochondrial respiration / Icksoo Lee // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2015. – Vol. 456. – P. 621-625.
23. Kawakami K. Effects of dietarysupplementation with betaine on a nonalcoholic steatohepatitis (NASH)mouse model / S. Kawakami, K.H. Han, Y. Nakamura, K. Shimada, T. Kitano, T. Aritsuka, T. Nagura, K. Ohba, K. Nakamura, M. Fukushima // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2012. – Vol. 58. – P. 371-375.
24. Lee J.E. Are dietary choline and betaine intakes determinants of total homocysteine concentration? / J.E. Lee, P.F. Jacques, L. Dougherty // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 91 (5). – P. 1303-1310.

25. Lee J.E. Betalain and betaine composition of greenhouse- or field-produced beetroot (*Beta vulgaris*L.) and inhibition of HepG2 cell proliferation / E.J. Lee, D. An, C.T. Nguyen, B.S. Patil, J. Kim, K.S. Yoo // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62. – P. 1324-1331.
26. Lonn E. Homocysteine in the prevention of ischemic heart disease, stroke and venous thromboembolism: therapeutic target or just another distraction? / E. Lonn // *Curr Opin Hematol.* – 2007. – Vol. 14 (5). – P. 481-487.
27. Meng Q. L-arginine attenuates Interleukin-1 β (IL-1 β) induced Nuclear Factor Kappa-Beta (NF- κ B) activation in Caco-2 cells / Q. Meng, M. Cooney, N. Yepuri, R.N. Cooney // *PLOS One.* – 2017. – Vol. 12(3).
28. Neri I. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women / I. Neri // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2004. – Vol. 16. – P. 23-28.
29. Pallosi A. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries / A. Pallosi // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 933-938.
30. Rajaie S. Dietary choline and betaine intakes and risk of cardiovascular diseases: review of epidemiological evidence / S. Rajaie, A. Esmailzadeh // *ARYA Atheroscler.* – 2011. – Vol. 7 (2). – P. 78-86.
31. Schwab U. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects / U. Schwab, A. Torronen, L. Toppinen, G. Alfthan, M. Saarinen, A. Aro, M. Uusitupa // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 76. – P. 961-967.
32. Schwab U. Long-term effect of betaine on risk factors associated with the metabolic syndrome in healthy subjects / U. Schwab, G. Alfthan, A. Aro, M. Uusitupa // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 65 (1). – P. 70-76.
33. Torer N. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / N. Torer, S. Ozenirler, A. Yucel, N. Bukan, O. Erdem // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2007. – № 42 (9). – P. 1095-1101.
34. Wilson A.M. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm / A.M. Wilson, R. Harada, N. Nair, N. Balasubramanian // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 188-195.
35. Zhang W. Betaine protects against high-fat-diet-induced liver injury by inhibition of high-mobility group box 1 and toll-like receptor 4 expression in rats / W. Zhang, L.W. Wang, L.K. Wang, X. Li, H. Zhang, L.P. Luo, J.C. Song, Z.J. Gong // *Dig. Dis. Sci.* – 2013. – Vol. 58. – P. 3198-3206.

УДК 616.36-003.826-03-06:616.127-005.4:615.322

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ БЕТАРГІНУ НА КЛІНІЧНИЙ СТАН, ГОМЕОСТАЗ ТА ГЕМОДИНАМІКУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Мануша Ю. І.

Резюме. В даній статті проведено огляд публікацій, освітлюючи механізми впливу препарату бетаргін на патогенетичні ланки формування та прогресування такої коморбідної патології, як неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та ішемічної хвороби серця (ІХС). Висвітлено зміни, які виникають в організмі в результаті дисфункції гепатоцитів, порушення ліпідного обміну, що викликає значні розлади різних ланок гомеостазу та запускає процеси системного запалення, яке являється патогенетичним підґрунтям розвитку і прогресування атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції. В наш час проблема є досить актуальною в результаті широкого розповсюдження неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). А єдиного підходу та загальноприйнятої схеми в лікуванні даної коморбідної патології досі ще не існує. Тому метою представленого огляду літератури є більш детальне вивчення впливу природного амінокислотного комплексу на молекулярному рівні за рахунок ядерного фактору транскрипції каппа В (NF- κ B). Це дасть нам змогу рекомендувати даний лікувальний засіб до застосування в терапевтичній практиці при вищевказаній патології.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ішемічна хвороба серця, бетаргін, бетаїн, L-аргінін, атеросклероз, системне запалення, ендотеліальна дисфункція.

УДК 616.36-003.826-03-06:616.127-005.4:615.322

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ БЕТАРГИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, ГОМЕОСТАЗ И ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Мануша Ю. И.

Резюме. В данной статье проведен обзор публикаций, освещающих механизмы влияния препарата бетаргин на патогенетические звенья формирования и прогрессирование такой коморбидной патологии, как неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ишемической болезни сердца (ИБС). Освещены изменения, которые возникают в организме в результате дисфункции гепатоцитов, нарушении липидного обмена, что вызывает значительные расстройства различных звеньев гомеостаза и запускает процессы системного воспаления, которое является патогенетической основой развития и прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. В наше время проблема является достаточно актуальной в результате широкого распространения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖХП) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). А единого подхода и общепринятой схемы в лечении данной коморбидной патологии до этого времени еще не существует. Поэтому целью представленного обзора литературы является более детальное изучение влияния природного аминокислотного комплекса на молекулярном уровне за счет ядерного фактора транскрипции каппа В (NF- κ B). Это даст нам возможность рекомендовать данное лечебное средство к применению в терапевтической практике при выше указанной патологии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца, бетаргин, бетаин, L-аргинин, атеросклероз, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция.

UDC 616.36-003.826-03-06:616.127-005.4:615.322

MECHANISMS AND EFFECTS OF BETARGIN ON CLINICAL COURSE, HOMEOSTASIS AND HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASE

Manusha Yu. I.

Abstract. This review article focuses on the study of mechanisms, by which a preparation Betargin influences upon the pathogenetic links in the development and progression of such comorbidity as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and coronary heart disease (CHD). The changes that occur in the body as a result of hepatocyte dysfunction and lipid metabolism disorders, causing significant disorders of various parts of the homeostasis and triggers the processes of systemic inflammation, which is the pathogenetic basis for the development and progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction, are highlighted. As you know, atherosclerosis is one of the most important medical and social problems of our time. Its main cause is the deposition of cholesterol in the blood vessels, bound to plasma lipoproteins, especially with low density lipoprotein (LDL), and also with residual lipoproteins. Disturbance of lipid metabolism – dyslipoproteinemia (DLP) causes significant pathological disorders of various parts of homeostasis, which leads to the defeat of vital organs and tissues. Having analyzed the existing disturbances with DLP, this symptom complex was combined into a single lipid distress syndrome (LDS). Depending on the “target organ”, the LDS is a trigger mechanism for diseases such as ischemic heart disease and non-alcoholic fatty liver disease. In our time, this problem is very relevant as a result of the widespread distribution of this comorbidity. Nevertheless, there are no commonly accepted approaches and schemes for the treatment of this comorbidity. Recently, work has appeared that demonstrates the benefits of using the combination Betargin drug, which includes the amino acid and their derivatives: arginine citrate and betaine. This literature review also describes in detail the mechanisms of the effect of L-arginine and betaine separately on the liver and cardiovascular system. Namely, the introduction of L-arginine improves endothelial function in angina, reduces cardiovascular insufficiency, hypercholesterolemia. In the liver, arginine increases the ammonia clearance, contributing to its transformation into urea, which provides detoxification function of the liver. The positive effect of L-arginine on the prooxidant-antioxidant balance of the liver was found. It has been established that betaine can replace choline and act as an effective donor of methyl groups in foodborne methionine deficiency. Betaine is able to prevent the accumulation of lipids in the liver. Antifibrotic and antisteatosis action of betaine is manifested in its properties to reduce the level of homocysteine in the blood, an increase which is also a cause of atherosclerosis and coronary heart disease, and to normalize the content of adenosine in the liver.

Thus, in modern literature, the materials of research on the influence of Betargin on hepatocytes, which regulate all the basic processes of metabolism in the body, are covered in the modern literature, we challenge the further study of the effectiveness of the effect of this drug on the processes of systemic inflammation, endothelial dysfunction, dyslipidemia, and possible hemodynamic changes in the cardiovascular system. It also requires a more detailed study of the effect of the natural amino acid complex on the molecular level due to the nuclear transcription factor Kappa B (NF- κ B). The thorough evaluation of its peculiarities makes it possible to recommend this preparation as a treatment option for therapy of non-alcoholic fatty liver disease in combination with ischemic heart disease.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, ischemic heart disease, betargin, betaine, L-arginine, atherosclerosis, systemic inflammation, endothelial dysfunction.

Рецензент – проф. Козаков Ю. М.

Стаття надійшла 18.08.2017 року