

L-БЕТАРГІН У ВІДНОВЛЕННІ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ КЛІТИННОГО МЕТИЛЮВАННЯ ТА КОРЕКЦІЇ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Метилювання – це універсальний біохімічний процес, який забезпечує додавання метильних груп до різноманітних молекулярних мішеней, включаючи нейромедіатори, ліпіди, білки тощо [1]. Натомість порушення процесу метилювання може негативно впливати на експресію генів і спричиняти порушення обміну амінокислот, ліпідів, імунної та гормональної регуляції, а також систем детоксикації.

ПРИЧИНИ ПОРУШЕНЬ ПРОЦЕСІВ МЕТИЛЮВАННЯ

Метилювання є важливим біохімічним процесом у людей і тварин, належне забезпечення котрого залежить від наявності донорів метильної групи, одним з найважливіших серед яких є бетаїн. Бетаїн є основною біохімічною молекулою метіонін-/гомоцистеїнового циклу та слугує донором метильної групи при трансметилюванні – перенесенні метильних (одновуглецевих) груп через метіоніновий цикл у біологічних процесах, зокрема при синтезі життєво важливих речовин [2].

Передумовою для оптимального метилювання є баланс між різними біохімічними метаболічними процесами. Порушення балансу (наприклад, у разі дефіциту вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти) призводить до підвищення рівня гомоцистеїну – амінокислоти, що пригнічує процес метилювання та може інактивувати деякі білки. Гомоцистеїн – токсичний метаболіт, який є одним із чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентності, фіброзу печінки тощо.

Також вивільнення гомоцистеїну може відбуватися після метилювання мішеней, що супроводжується утворенням S-аденозилгомоцистеїну (SAH), який швидко гідролізується до аденозину й гомоцистеїну.

Підвищені концентрації загального гомоцистеїну та низькі концентрації S-аденозилметіоніну (SAM), який є універсальним кофактором для метилювання, асоційовані з хронічними хворобами.

Гомоцистеїнемія може бути спричинена дисбалансом метіонінового циклу через генетичні або харчові дефекти, які призводять до підвищення

рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Хронічне підвищення рівня гомоцистеїну призводить до паралельного збільшення внутрішньоклітинного SAH, і це в поєднанні зі співвідношенням SAM:SAH є індикатором незадовільного статусу клітинного метилювання.

Причиною несприятливих змін у процесах метилювання також може бути недостатнє споживання метильних груп з їжею, наслідком чого є порушення метаболізму в печінці, які можуть спричиняти різноманітні патологічні стани, включаючи коронарні, церебральні, печінкові та судинні хвороби.

Вочевидь необхідною умовою відновлення фізіологічної рівноваги є якнайшвидша детоксикація гомоцистеїну з подальшим перетворенням його на метіонін та утворення SAM за допомогою донорів метильної групи.

БЕТАЇН – ПРИРОДНИЙ ДОНОР МЕТИЛЬНОЇ ГРУПИ

Бетаїн являє собою джерело метильних груп, що забезпечує процес трансметилювання в багатьох біохімічних шляхах [1]. Він є стабільною та нетоксичною природною речовиною. Оскільки бетаїн має структуру, схожу на таку гліцину, з трьома додатковими метильними групами, то його також називають триметилгліцином [3] (рис., А).

У XIX столітті бетаїн уперше було виявлено в рослині *Beta vulgaris* (буряк звичайний). Згодом було встановлено, що він присутній у високих концентраціях у зародках пшениці, шпинаті, мікроорганізмах, молюсках тощо.

Хоча бетаїн використовується в більшості тканин (нирки, мозок) як осмопротектор, його основна

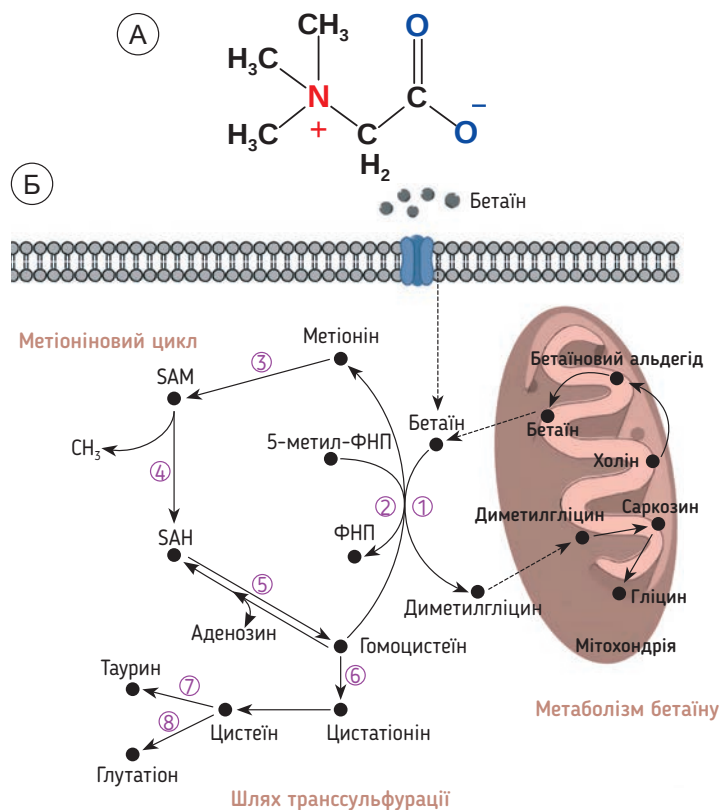


Рис. Молекулярна структура бетаїну (А) й метаболізм бетаїну та споріднених амінокислот сірки (Б) [3]
Примітка. ФНП – фактор некрозу пухлини.

роль полягає в тому, щоб діяти як донор метильних груп у метаболізмі печінки: він віддає свою метильну групу гомоцистеїну, перетворюючи його на метіонін, що сприяє підвищенню рівня метіоніну в сироватці крові [3] (рис., Б).

В експериментальних дослідженнях введення бетаїну асоціювалося з дозозалежним збільшенням SAM – прямого донора метилу в багатьох важливих шляхах, включаючи синтез білків, креатину, фосфоліпідів, гормонів, поліамінів, карнітину, адреналіну та метилювання ДНК.

Отже, з одного боку, бетаїн є життєво важливим донором метильної групи в трансметилюванні, яке відбувається переважно в печінці та нирках. З іншого боку, бетаїн є важливим осмопротектором, насамперед у нирках, печінці та мозку: він може накопичуватися в клітинах, не порушуючи їхніх функцій. У такий спосіб бетаїн захищає клітини, білки та ферменти в умовах осмотичного стресу [3].

ЗАХИСНІ ЕФЕКТИ БЕТАЇНУ

Захисні ефекти бетаїну насамперед пов'язані з регуляцією метаболізму метіоніну шляхом видалення гомоцистеїну й підтримання клітинного співвідношення SAM:SAH. Подібним чином бетаїн запобігає розвитку та прогресуванню метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки та її алкоголь-індукованому пошкодженню. Крім того,

бетаїн виконує нейрозахисну роль, зберігає функцію міокарда та запобігає стеатозу підшлункової залози. Бетаїн протидіє окислювальному стресу, захищає мембрани еритроцитів і запобігає виснаженню вітаміну А [4].

Завдяки зниженню концентрації гомоцистеїну бетаїн без побічних проявів може покращувати деякі клінічні стани, асоційовані з тяжкою гомоцистеїнемією.

За даними систематичного огляду та метааналізу, добавки бетаїну ефективно впливають на такі маркери серцево-судинних захворювань, як загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), гомоцистеїн, диметилглїцин і метіонін [5].

Бетаїн запобігає зниженню вмісту нікотинамідних коферментів і аденінних нуклеотидів у печінці й міокарді та збільшує перетворення холестерину на біліарні кислоти для подальшого виведення із жовчю, що було запропоновано як один з механізмів його антиатеросклеротичної дії.

Бетаїн продемонстрував себе як відмінний детоксикаційний агент; зокрема, він був ефективний щодо хлороформу, метотрексату, чотирихлористого вуглецю, а також ліпополісахариду (основного компонента клітинної стінки грамнегативних бактерій).

Специфічні ефекти бетаїну включають зниження печінкового ліпідозу та некрозу; поліпшення морфології мітохондрій, шорсткого ендоплазматичного ретикулуму, комплексів Гольджі та ядерної ДНК.

В осіб, що зазнали стресу хронічної соціальної поразки, бетаїн забезпечує стійкість до ангедонії (нездатності відчувати задоволення). Також повідомлялося про зниження рівня бетаїну в циркулювальній плазмі крові в пацієнтів із шизофренією та біполярним розладом, що є підґрунтям для розроблення терапевтичних стратегій з урахування нейрозахисної ролі бетаїну [4].

БЕТАЇН У ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ

Бетаїн міститься в багатьох харчових продуктах, включаючи цільнозернові культури, морепродукти, шпинат, броколі, буряк тощо, при цьому його вміст може коливатися залежно від процесів, що пов'язані з ростом та осмотичними стресовими станами. Споживання бетаїну з їжею коливається в середньому від 1 до 2,5 г/день (для дієти з високим вмістом цільної пшениці та морепродуктів). При цьому було виявлено, що вміст бетаїну в харчових продуктах змінюється при аналізі різних джерел окремих продуктів і суттєво залежить від методу приготування: наприклад, кип'ятіння призводить до найбільших втрат бетаїну.

Отже, забезпечити фізіологічний статус клітинного метилювання та, відповідно, запобігти каскаду несприятливих біохімічних перетворень доцільно за допомогою додавання бетаїну до раціону [1]. При цьому доречнішим є застосування комбінованих препаратів бетаїну, компоненти яких працюють синергетично та сприяють ефективнішому досягненню бажаних терапевтичних і профілактичних цілей.

Л-БЕТАРГІН: СИНЕРГІЯ КОМПОНЕНТІВ

Л-Бетаргін – комбінований препарат бетаїну, який чинить гепато-, кардіо-, ангіозахисну дію завдяки комбінації ефектів власне бетаїну (1,0), а також Л-карнітину (300 мг) і аргініну цитрату (1,0 г).

Як відомо, Л-карнітин зменшує стеатоз шляхом посилення β-окислення жирних кислот, зниження рівня холестерину, усунення мітохондріальної дисфункції й енергодефіциту тканин. Він забезпечує протизапальну дію, покращує утилізацію глюкози серцем і знижує рівень глюкози натще. Л-карнітин покращує резистентність до інсуліну та може зменшувати апетит шляхом прямого впливу на гіпоталамус [6].

Своєю чергою, аргінін є попередником оксиду азоту й регулює периферичний кровотік, судинний тонус і серцево-судинний гомеостаз [7]. Аргініну цитрат зменшує ендотеліальну дисфункцію

й інсулінорезистентність, а також поліпшує мікроциркуляцію й оксигенацію тканин. Він посилює вироблення аденозинтрифосфату, сприяє відновленню енергозабезпечення тканин і запобіганню/відтермінуванню розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та метаболічним синдромом.

Активні компоненти у складі Л-Бетаргін діють синергетично, що підсилює їхню ефективність і створює додаткові переваги. Наприклад, Л-карнітин і аргінін, діючи разом, ефективно зменшують прояви запального та цитолітичного синдромів, позитивно впливають на вуглеводний обмін, а також запобігають порушенням функції печінки. Своєю чергою, бетаїн і Л-карнітин синергетично впливають на метаболізм та імунну відповідь, забезпечуючи подвійний позитивний ефект: контроль запалення й забезпечення надійної відповіді на бактерійну інфекцію [8].

Варто зауважити, що при окремому споживанні бетаїну спостерігається зниження концентрації карнітину та його сполук, натомість спільна дія бетаїну й карнітину сприяє підвищенню їх концентрації.

Завдяки ефектам активних компонентів та їхній синергетичній взаємодії Л-Бетаргін доцільно застосовувати при:

- функціональних порушеннях роботи печінки, запальних процесах у печінці та їхніх наслідках;
- порушеннях функціонування серцево-судинної системи й наявності атеросклеротичних змін;
- наслідках гепатотоксичної дії алкоголю, медикаментів та інших токсичних речовин;
- станах, пов'язаних з порушенням білкового метаболізму (стреси, перевтома, астения, травми, голодування тощо).

Л-БЕТАРГІН У КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

У клінічних випробуваннях встановлено, що застосування Л-Бетаргін при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) протягом 12 тижнів (1 стік 3 рази на добу) сприяло статистично значущому пригніченню цитолізу, зменшенню ступеня стеатозу печінки, поліпшенню показників ліпідного обміну та швидкості портального кровотоку, а також зниженню ризику розвитку/прогресування атеросклерозу, кардіоваскулярних захворювань та інсулінорезистентності. Використання препарату збільшувало ефективність ерадикації синдрому надлишкового бактерійного росту. Завдяки комбінованому складу, поєднанню механізмів дії та нормалізації метаболічних порушень Л-Бетаргін

сприяє усуненню астеничного синдрому в пацієнтів з НАЖХП та покращенню якості життя [9].

Додавання L-Бетаргіну до базисного лікування (1 стік 3 рази на добу протягом 1 місяця) продемонструвало позитивну динаміку клінічних проявів показників вуглеводного й ліпідного обміну, рівнів вітамінів групи B та гомоцистеїну у хворих на ЦД 2-го типу з хронічним панкреатитом [10]. Призначення лише базисного лікування хворим на ЦД 2-го типу та хронічний панкреатит не впливало на показники ліпідного обміну в зазначених пацієнтів, тоді як додаткове призначення L-Бетаргіну сприяло статистично достовірному зниженню загального холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ [11].

ВИСНОВКИ

Бетаїн є природним донором метильних груп, що забезпечує підтримання фізіологічного статусу клітинного метилювання та запобігає розвитку небезпечних біохімічних перетворень.

L-Бетаргін, що є комплексним препаратом бетаїну, L-карнітину й аргініну цитрату, нормалізує кардіометаболічні порушення, зокрема поліпшує показники вуглеводного та ліпідного обміну й ефективно впливає на маркери серцево-судинної патології. Препарат сприяє зниженню ризику розвитку та прогресування атеросклерозу, кардіоваскулярних захворювань й інсулінорезистентності, а також покращує якість життя.

Література

1. Menezo Y., et al. Methylation: an ineluctable biochemical and physiological process essential to the transmission of life. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (23): 9311. doi: 10.3390/ijms21239311.
2. Craig S. Betaine in human nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004; 80 (3): 539-549.
3. Zhao G., He F., Wu C., et al. Betaine in inflammation: mechanistic aspects and applications. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1070. doi: 10.3389/fimmu.2018.01070.
4. Arumugam M.K., Paal M.C., Donohue T.M., et al. Beneficial effects of betaine: a comprehensive review. *Biology (Basel).* 2021; 10 (6): 456. doi: 10.3390/biology10060456.
5. Ashtary-Larky D., et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022; 62 (23): 6516-6533. doi: 10.1080/10408398.2021.1902938.
6. Askarpour M., et al. Beneficial effects of L-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research.* 2020; 151 (1): 104554.
7. Apolzan J.W., Stein J.A., Rood J.C., Beyl R.A., Yang S., Greenway F.L., Lieberman H.R. Effects of acute arginine supplementation on neuroendocrine, metabolic, cardiovascular, and mood outcomes in younger men: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2022 Sep; 101: 111658. doi: 10.1016/j.nut.2022.111658.
8. Jewell D.E., Tavenor S.K., Creech R., et al. Betaine and L-carnitine synergistically influence the metabolome and immune response in dogs. *Animals (Basel).* 2024; 14 (3): 357. doi: 10.3390/ani14030357.
9. Dorofeev O., Rudenko M., Tkach S., et al. Complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease in combination with the syndrome of excessive bacterial growth. *Modern Gastroenterology.* 2019; 1 (105).
10. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С. Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2021; 1: 119-124. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i1.12002.