О.Г. Шадрін

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ

ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ БЕТАЇНУ ТА АРГІНІНУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме
В оглядовій статті наведено результати застосування бетаїну та аргініну в клініці внутрішніх хвороб, сучасній педіатрії, кардіології, гастроентерології, неврології, деяких інших галузях медицини. Аналіз доступних матеріалів свідчить про важливе значення вивчення комбінації бетаїн — аргінін для експериментальної та клінічної медицини. У підсумку можна стверджувати, що на сьогодні бетаїн та аргінін вважаються речовинами з безпечним профілем, тому можуть вживатися й у дитячому віці.

Ключові слова
Бетаїн, аргінін, клініка внутрішніх хвороб, педіатрія.

Останніми роками інтерес до метаболічної терапії у світі помітно зріс. Це пов'язано як із розкриттям механізмів порушень метаболізму, так і з обмеженими можливостями традиційної фармакотерапії. Особливо наочно ці процеси проявляються в клініці внутрішніх хвороб, сучасній педіатрії, кардіології, гастроентерології, неврології, деяких інших галузях медицини. У широкому сенсі слова, метаболічний засіб — це ліки, що сприяють нормалізації обмінних процесів в організмі. Ця група включає в себе надзвичайно широкий спектр препаратів: анаболіки, антигіпоксанти й антиоксиданти, білки й амінокислоти, вітаміни і вітаміноподібні засоби, гіпоглікемічні, гіполіпідемічні, детоксикаційні засоби (в тому числі антидоти), коректори метаболізму кісткової і хрящової тканини, макро- й мікроелементи, регідратанти, регулятори водно-електролітного балансу і кислотно-лужного стану, засоби, що впливають на обмін сечової кислоти, засоби для ентерального й парентерального харчування, засоби, що перешкоджають утворенню та сприяють розчиненню конкрементів, ферменти й антиферменти.

Головною метою лікування завжди є поліпшення стану хворого, і метаболічні засоби можуть зіграти в цьому не останню роль. Сьогодні місце метаболічних препаратів у медицині можна визначити як допоміжне і загальнозміцнювальне. Проте м'якість клінічного ефекту й практично повна відсутність побічних ефектів робить ці препарати дуже затребуваними. Деякі із цих препаратів з успіхом апробовані в клінічних дослідженнях, до них належить і широко відома комбінація бетаїну та аргініну.

© О.Г. Шадрін

Бетаїн (лат. Beta — буряк) — триметильна похідна гліцину (до цієї групи належать різні сполуки, проте під бетаїном мається на увазі триметилгліцин), органічна речовина, виявлена в соці цукрових буряків. Бетаїн міститься в багатьох продуктах харчування. До основних його джерел у природі належать: висівки і зародки пшениці, шпинат, буряк, насіння соняшнику, криль, макарони, деякі приправи — паприка, карі, імбир, куркума, орегано. Міститься бетаїн і в деяких лікарських травах та ягодах, наприклад в ехінацеї пурпуровій, корені лопуха та ягодах Годжі.

В організмі людини деяка кількість бетаїну утворюється природним шляхом за окислення холіну (вітаміну B_4) в печінці та нирках. Найбільший вміст бетаїну і його транспортера з плазми визначається в печінці. У препаратах речовина найчастіше використовується у вигляді гідрохлориду бетаїну або цитрату, його відносять і до метаболіків (гіполіпідемічних засобів), і до гепатопротекторів, і до групи травних ферментних засобів.

Бетаїн бере участь у багатьох біохімічних процесах в організмі і має багатобічне фізіологічне значення. Головна функція бетаїну — зниження рівня гомоцистеїну — потенційно токсичного агента. Окрім того, є дані про його нормалізуючий вплив на діяльність травної системи, активізацію ліпідного обміну в печінці, підвищення продукції жовчі і поліпшення її відтоку; гідрохлоридна сіль бетаїну може використовуватись за ахлоргідрії, підвищувати апетит і поліпшувати засвоєння залі-

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата
с. 88

за, кальцію, вітамінів. Бетаїн є активатором у синтезі фосфоліпідів клітинних мембран і донором метильних груп у перетворенні метіоніну з гомоцистеїну та завдяки залученню до цих двох реакцій впливає на проміжний метаболізм [1].

Споживання 3 г або більше бетаїну (триметилгліцину) щодня є ефективним у плані зниження концентрації гомоцистеїну в організмі. Зниження відбувається після вживання першої дози, і цей рівень підтримується протягом усього курсу приймання; приблизна частка зниження становить 10% у осіб із нормальним рівнем гомоцистеїну та 20-40% — у осіб із підвищеним рівнем гомоцистеїну [2]. Перші повідомлення про успішне застосування бетаїну в клінічній практиці для лікування гомоцистеїнурії в дітей датуються 80-ми роками XX століття. Клінічне поліпшення, яке спостерігалось у пацієнтів, що отримували бетаїн, пов'язували з концентрацією гомоцистеїну в плазмі й опублікували в [3].

Зазвичай рівень гомоцистеїну підвищений у людей із серцево-судинними захворюваннями і є одним із показників наявності патології, хоча високий рівень гомоцистеїну може бути і тимчасовим. Вважається, що зниження гомоцистеїну несе захисний ефект для серця, проте до цього часу не встановлено чіткого взаємозв'язку між вживанням бетаїну і захистом серцево-судинної системи організму. Бетаїн (триметилгліцин) є осмотичною сполукою або молекулою, яка переміщається в клітину для підтримки її розміру і рівня гідратації [4-6]

Висока концентрація триметилгліцину в клітині, як і у випадку з креатином, може зберігати клітинну структуру та сприяти вищій клітинній стійкості до подразників. Тобто, бетаїн — це молекула, яка виступає як «посередник» у регулюванні водного балансу клітини за рахунок своїх осмотичних властивостей. До того ж він може підтримувати процес віддачі організму метильних сполук безпосередньо через метилювання гомоцистеїну (тобто проявляє кардіопротекторні властивості) або побічно через підтримування молекули фолату або метаболізму S-аденозилметіоніну (SAMe), що може забезпечувати метилювання клітин усього організму [7, 8]. Із цієї причини бетаїн позиціонується як засіб, який би міг знизити ризик серцевих захворювань. Бетаїн, перетворюючи гомоцистеїн у метіонін, підвищує міцність капілярів, зменшує спазм судин і сприяє зниженню артеріального тиску. Останні результати досліджень показують, що бетаїн може бути ефективним засобом корекції рівня гомоцистеїну за серцевої патології.

Однією з актуальних проблем сьогодення є зростання захворювань гепатобіліарної системи, зокрема печінки, як серед дорослого населення, так і серед дітей. Незважаючи на різні причини, загальна риса багатьох захворювань печінки — накопичення жиру в клітинах. Жирова печінка (печінковий стеатоз) спостерігається в усьому світі в людей, які страждають від ожиріння й надмірного вживання алкоголю. Це найбільш поширена причина захворювання печінки не тільки в дорослих, а й у дітей [9, 10].

Бетаїн може використовуватися як захисний засіб проти гепатотоксичних речовин, таких як етанол і чотирихлористий вуглець. Введення бетаїну підвищило печінкові рівні S-аденозилметіоніну в контрольній групі тварин, а також у тих, що приймали етанол, і майже повністю попередило виникнення печінкового стеатогепатозу, викликаного етанолом. Забезпечуючи метильні групи для опосередкованого ферментом бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферазою утворення метіоніну і S-аденозилметіоніну в разі інгібування метіонін-синтетази, а також у захисті від пастки метилфолієвої кислоти, бетаїн може стати перспективним терапевтичним агентом і можливою альтернативою для коштовних S-аденозилметіонінів під час лікування захворювання печінки та інших розладів [11].

Значна кількість даних, отриманих на моделях захворювання печінки в тварин, указує на те, що введення бетаїну може зупинити і навіть обернути прогресування порушення функцій печінки. Механізми, що беруть участь у формуванні стеатогепатозу, є не цілком дослідженими, частіше припускають наявність «двох ударів». Перший удар — резистентність до інсуліну, яка призводить до накопичення жиру, другий удар стосується мітохондріальної дисфункції, пероксидації ліпідів та прозапальних цитокінів, що призводить до більш серйозних пошкоджень гепатоцитів [12].

Стеатогепатоз викликає особливе занепокоєння, оскільки він має значний потенціал для розвитку цирозу та його ускладнень. Лікування переважно спрямоване на зменшення чинників ризику, а саме ожиріння та інсулінорезистентності [13]. Зараз досліджується використання та ефективність бетаїну за неалкогольних і алкогольних пошкоджень печінки. Екзогенний бетаїн є недорогим, добре переноситься і використовується для зниження рівня жирів і лікування гіпергомоцистеїнемії [14, 15]. У дослідах на тваринах було показано, що вживання БАД бетаїну запобігало не тільки дефіциту бетаїну, а й зменшувало резистентність до інсуліну та ймовірність розвитку стеатозу печінки.

Результати опублікованих на сьогодні досліджень показали, що пероральне вживання сполук бетаїну в дозуванні 150 мг (у поєднанні з іншими речовинами) двічі на добу протягом восьми тижнів людьми зі збільшеною печінкою (неалкогольний стеатогепатит) дозволило знизити частку жиру в печінці на 25%, тоді як плацебо знизило цей показник на 3%, печінкові ферменти — на

11% ALT, 14% AST і 15% γ-GT. Було також відзначено зменшення розмірів печінки під час вживання добавки і зниження частоти болю в животі (на 45-57%). Пілотне дослідження вживання бетаїну (3000 мг двічі на добу) протягом року людьми зі стеатозом печінки показало виражене зниження ферментів ALT і AST у пацієнтів, що приймали бетаїн [16]. Це дослідження також продемонструвало значне скорочення об`єму некрозу печінки, фіброзу та жирової інфільтрації. Позитивні ефекти були пізніше виявлені в дослідженні з більшою кількістю пацієнтів: дозування 10 г двічі на добу знизило ожиріння печінки і запалення в 90% пацієнтів (у чотирьох пацієнтів повідомлялось про зниження рівня фіброзу печінки на дві стадії) поряд зі зниженням рівня гомоцистеїну [17]. Дослідники зробили висновок, що бетаїн відіграє роль у лікуванні печінкових захворювань, проте цю роль необхідно більш детально вивчати.

Як бетаїн впливає на ожиріння, сьогодні незрозуміло, але він викликає велику зацікавленість у галузі професійного спорту та культуризму. Існує припущення, що бетаїнові добавки можуть зменшити втому та покращити ефективність роботи спортсменів [18].

Зовсім нещодавно бетаїн був виявлений в яєчниках миші, де його кількість збільшується після запліднення. Можливо, він діє як осмоліт, а передімплантаційні ембріони накопичують бетаїн через Na-залежний амінокислотний транспортер. Окрім того, виявлення високої концентрації бетаїну свідчить про його важливість у реакціях метилювання на стадіях розвитку. Це підтверджується спостереженнями, що гальмування цих процесів під час ембріогенезу призводить до дефектів розвитку [19].

Дані, отримані з дослідження контролю випадків народжувань немовлят із дефектами нервової трубки в жінок у Каліфорнії 1989-1991 років, показали, що ризик аномалій у новонароджених був найменшим для жінок, дієта яких була багатою на бетаїн, холін і метіонін [20]. Ці вагітні вживали харчові продукти — яйця, молоко та апельсиновий сік, що сприяють підвищенню рівня холіну, та продукти, що багаті на бетаїн (хліб, шпинат та печиво).

Порівняно з органами, які максимально накопичують триметилгліцин (бетаїн) до рівнів, більших, ніж у сироватці крові, в головному мозку він практично не виявляється, що може бути пов'язано з тим (принаймні в мишей), що транспортер триметилгліцин представлений у гематоенцефалічному бар'єрі і головному мозку на дуже низькому рівні (порівняно з іншими ГАМК-транспортерами) [21]. Гомоцистеїн відомий як агоніст рецепторів NMDA, з'являється в разі появи порушень у гематоенцефалічному бар'єрі (наприклад, за паралічу) [22]. Є гіпотеза про те, що зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові може полегшити глутамінову нейротоксичність за цих станів. Транспортер бетаїну (BGT-1), можливо, впливає на виникнення нападів епілептичних судом, а його інгібування може знижувати їх поріг [23].

Не так давно стало відомо, що бетаїн відіграє важливу роль у терапії аутизму в дітей. Суть його дії полягає в здатності впливати на вироблення глутатіону, нестача якого є однією з першопричин аутизму. Бетаїн і чимало інших речовин (у тому числі метіонін, гліцин і фолієва кислота) дозволяють оптимізувати вироблення власного глутатіону.

Для нормальної життєдіяльності організму людини необхідні амінокислоти. Однією з незамінних амінокислот є аргінін. Саме з аргініну утворюється окис азоту, який сприяє розслабленню кровоносних судин, збільшує приплив крові до м'язів, сприятливо впливає на роботу статевої системи, сприяє зниженню внутрішньоочного тиску, передачі імпульсів між нервовими клітинами, розслаблює м'язи шлунково-кишкового тракту та бронхів. У великій кількості аргінін міститься в гарбузовому насінні, дещо менше — в бобових, горіхах, сирі, цілісному молоці, курячих яйцях, м'якоті та печінці яловичини, м'ясі курятини, свинини, равликів, крабів, криля, анчоусах; рибі — лососевих та тунці; в горосі та нешліфованому рисі.

Біологічна функція оксиду азоту привернула увагу дослідників усього світу після циклу праць американських фармакологів Роберта Ф. Ферчготта (Robert F. Furchgott), Луїса Дж. Ігнарро (Luis J. Ignarro) і Феріда Мурада (Ferid Murad), за який вони одержали в 1998 році Нобелівську премію. Виявилося, що ця проста неорганічна молекула являє собою унікальний за своєю природою і механізмами дії вторинний месенджер у більшості клітин організму [24]. Точні дані про механізм утворення NO з L-аргініну до цього часу остаточно не з`ясовані, однак посилення синтезу оксиду азоту за тих умов, коли це необхідно, можна домогтися введенням попередника NO — L-аргініну.

NO є основним ендогенним вазодилататором, який давно використовують на практиці для зняття нападів стенокардії. Окрім того, він відіграє головну роль як у регуляції кровотоку через окремі органи, так і артеріального тиску в цілому, що дозволило розглядати порушення синтезу NO як один із важливих патогенетичних механізмів формування гіпертонічної хвороби. Доведено його роль у зниженні насосної функції серця та порушенні кровообігу за серцевої недостатності, дилатаційної ідіопатичної кардіоміопатії, діабету, атеросклерозу [25]. З точки зору мікроциркуляції слід відмітити важливу роль системи L-аргінін-NO як антиагрегаційного чинника. Доведено, що NO є вірогідним маркером запалення за бронхіальної

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата
с. 88

астми, про що свідчить підвищений вміст NO в повітрі, яке видихають ці хворі. Встановлено підвищення утворення NO за гематурій та нефротичної форми гломерулонефриту. Доведено, що деякі бактерії, такі як *Helicobacter pylori*, здатні протистояти NO-кілінгу за рахунок експресії аргінази, яка, споживаючи аргінін, знижує його доступність для iNOS [26].

Дані літератури дозволяють стверджувати, що аргінін є незамінним за катаболічних станів. Він стимулює імунітет за допомогою впливу на лімфоцити, макрофаги і дендритні клітини, поліпшує азотистий баланс, модулює гормональний фон, підвищує кровотік у мікросудинному руслі. На сьогодні рекомендації щодо використання аргініну як імуномодулятора знаходяться в стадії розробки безпечних доз, конкретних показань і протипоказань.

Клінічні дослідження показують, що ентеральне або парентеральне введення аргініну (наприклад, 8-20 г на добу, що, відповідно, в 1,5-3,6 раза вище, ніж звичайне споживання аргініну) покращує імунну функцію і клінічний результат у пацієнтів з опіковою травмою, злоякісними пухлинами, ВІЛ, множинними травмами та після оперативних втручань на органах шлунково-кишкового тракту [27]. Також спостерігається антистресова активність L-аргініну через його антиоксидантні ефекти. Тобто краще підтримується рівень антиоксидантів (SOD і каталази), зниження рівня перекисного окислення ліпідів (MDA) та зниження рівня лактатдегідрогенази в крові [28]. Після введення аргініну підвищувались функціональні характеристики Т-клітин, збільшувалася продукція антитіл, швидше нормалізувалися клінічні показники. Тим часом сприятливі ефекти аргініну у важкохворих пацієнтів із системним запаленням, сепсисом, мультиорганною недостатністю є не такими очевидними [29].

Особливу увагу привернули повідомлення про ефективність застосування аргініну за еклампсії вагітних. Прееклампсія та еклампсія є одними з основних причин захворюваності та смертності матерів. Незважаючи на зростаюче знання патофізіології гіпертонічних розладів, викликаних вагітністю, профілактичні заходи сьогодні є не завжди достатньо ефективними [30]. Про дефектний синтез оксиду азоту за прееклампсії відомо давно [31]. Місцева доступність аргініну може бути критичною до ендотеліальних адаптивних регуляторних механізмів, протилежних вазоконстрикторам за прееклампсії. Окрім того, є низка повідомлень про те, що вагітність є станом відносного дефіциту аргініну [32], зумовленого збільшенням утворення оксиду азоту для підтримки адаптивної вазодилатації вагітності й використання L-аргініну плодом. У минулому роль харчування в розвитку прееклампсії була предметом значної дискусії. Незважаючи на те, що існує замало доказів того, що дієтичні маніпуляції можуть запобігти прееклампсії, уявлення про те, що вони можуть послабити вторинні ознаки синдрому, залишаються [33]. Facchinetti et al. і Neri et al. почали вводити L-аргінін жінкам, вагітність яких ускладнювалася внутрішньоутробним уповільненням розвитку плода. Ці спостереження викликали можливість того, що додатковий L-аргінін у раціоні може забезпечити джерело субстрату для синтезу оксиду азоту під час вагітності, що може сприяти вазодилатації. Сьогодні потрібні додаткові клінічні дослідження в цій галузі, оскільки ми маємо обмежений досвід використання L-аргініну та інших донорів оксиду азоту для запобігання прееклампсії, як це зазначено в огляді Кохранівського дослідження «Мейєр та Дулей» [34]. Felipe Vadillo-Ortega [35] спостерігав значне зниження частоти прееклампсії/еклампсії у вагітних жінок, які споживали харчові добавки, що містять L-аргінін та вітаміни-антиоксиданти. Результати цього дослідження підтверджують запропоновану гіпотезу, що додатковий L-аргінін може знизити ризик прееклампсії. Застосування тільки вітамінів-антиоксидантів не мало захисного ефекту для профілактики прееклампсії. Окрім того, застосування L-аргініну з антиоксидантними вітамінними добавками привело до значного зниження ризику передчасних пологів порівняно з плацебо.

Безсимптомна гіперамоніємія є дуже поширеним явищем у більш ніж 50% недоношених новонароджених протягом перших 2 місяців життя. Mark L. et al. [36] застосовували в них добавку аргініну (від 1 до 2 ммоль/кг/добу — від 175 до 350 мг/кг на добу протягом 1-2 тижнів). У кожного малюка рівень амонію в плазмі значно знизився протягом 2 днів після початку застосування аргініну та збільшувався, коли приймання аргініну було припинено. В інших повідомленнях, пов`язаних із клінічно значущою гіперамоніємією, яка проявлялась блювотою, млявістю, нападами та комою, з успадкованими порушеннями циклу сечовини або органічними ацидеміями (рівень амонію в плазмі коливався від 500 до 2000 мкмоль/л), аргінін у дозі 4 ммоль/кг на добу ефективно знижував рівень амонію, надаючи альтернативний шлях лікування.

Сьогодні бетаїн і аргінін вважаються речовинами з безпечним профілем, тому можуть вживатися й у дитячому віці. Середньодобова доза може варіювати залежно від фізичного стану, віку і потреб пацієнта. Для аргініну типові межі дозувань становлять від 1 до 15 г на добу [37]. Для бетаїну нижня межа дозувань починається від 1 г на добу й залежно від потреби може бути підвищена до 20 г на добу, що розділена на кілька порцій [38]. Препарати із цими складовими не слід приймати в разі гіперчутливості. Аргінін заборонено приймати за

шизофренії, а також протипоказанням до приймання речовини є наявність герпетичної інфекції.

Наведене вище свідчить про важливе значення вивчення комбінації бетаїн — аргінін для експериментальної та клінічної медицини. Подальші багатопланові дослідження цієї актуальної проблеми є, безумовно, перспективними й мають велике наукове та практичне значення.

Список використаної літератури

1. *Ueland P.M. Choline and betaine in health and disease. Proton nmr studies of betaine excretion in the human neonate: consequences for choline and methyl group supply // J. Inherit. Metab. Dis. — 2011 Feb. — Vol. 34 (1). — P. 3-15.*
2. *Craig SA. Betaine in human nutrition // Am. J. Clin. Nutr. — 2004 Sep. — Vol. 80 (3). — P. 539-49.*
3. *Smolin L.A. et al. The use of betaine for treatment of homocystinuria // The Journal of Pediatrics. — 1981 Sep. — Vol. 99, Issue 3. — P. 467-472.*
4. *Courtenay E.S. et al. Vapor pressure osmometry studies of osmolyte-protein interactions: implications for the action of osmoprotectants in vivo and for the interpretation of «osmotic stress» experiments in vitro // Biochemistry. — 2000, Apr 18. — Vol. 39 (15). — P. 4455-71.*
5. *Burg M.B., Ferraris J.D. Intracellular organic osmolytes: function and regulation // J. Biol. Chem. — 2008, Mar 21. — Vol. 283 (12). — P. 7309-13.*
6. *O'Donoghue N. et al. Control of choline oxidation in rat kidney mitochondria // Biochim. Biophys. Acta. — 2009. — Vol. 1787, Issue 9. — P. 1135-1139.*
7. *Zaina S., Lindholm M.W., Lund G. Nutrition and aberrant DNA methylation patterns in atherosclerosis: more than just hyperhomocysteinemia // J. Nutr. — 2005 Jan. — Vol. 135 (1). — P. 5-8.*
8. *Lever M. et al. Betaine and secondary events in an acute coronary syndrome cohort // PLoS One. — 2012 May. — Vol. 7, Issue 5. — P. e37883.*
9. *Шульпекова Ю.О. Неалкогольна жирова хвороба печінки: патогенез, діагностика, лікування // Гастроентрологія. Ревматологія. — 2006. — № 6 (141).*
10. *Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 2. — С. 85-94.*
11. *Barak A.J., Beckenhauer H.C. and Tuma D.J. Betaine, Ethanol, and the Liver: A Review // Alcohol. — 1996 July–Aug. — Vol. 13, Issue 4. — P. 395-398.*
12. *Diehl A.M., Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis // N. Engl. J. Med. — 2017 Nov. — Vol. 23. — P. 2063-2072.*
13. *Анохіна Г.А., Харченко В.В. та ін. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 55-56.*
14. *Mukherjee S. Betaine and nonalcoholic steatohepatitis: back to the future // World J. Gastroenterol. — 2011, Aug 28. — Vol. 17 (32). — P. 3663-3664.*
15. *Day C.R., Kempson S.A. Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease // Biochim. Biophys. Acta. — 2016 Jun. — Vol. 1860 (6). — P. 1098-106.*
16. *Abdelmalek M.F. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study // Am. J. Gastroenterol. — 2001 Sep. — Vol. 96 (9). — Vol. 2711-17.*
17. *Impact of Betaine on Hepatic Fibrosis and Homocysteine in Nonalcoholic Steatohepatitis — A Prospective, Cohort Study. — 2014. — Vol. 3.*
18. *Hoffman J.R. et al. Effect of 15 days of betaine ingestion on concentric and eccentric force outputs during isokinetic exercise // J. Strength Cond. Res. — 2011 Aug. — Vol. 25 (8). — P. 2235-41.*
19. *Imbard A., Benoist J.F., Blom H.J. Neural tube defects, folic acid and methylation // Int. J. Environ. Res. Public. Health. — 2013, Sep 17. — Vol. 10 (9). — P. 4352-89.*
20. *Shaw G.M., Carmichael S.L., Yang W., Selvin S. and Schaffer D.M. Periconceptional Dietary Intake of Choline and Betaine and Neural Tube Defects in Offspring // Am. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 160. — P. 102-109.*
21. *Olsen M. et al. Effect of hyperosmotic conditions on the expression of the betaine-GABA-transporter (BGT-1) in cultured mouse astrocytes // Neurochem. Res. — 2005 Jun. — Jul. — Vol. 30 (6-7). — P. 855-65.*
22. *Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor / S.A. Lipton. — Proc. Natl. Acad. Sci U S A. — 1997, May 27. — Vol. 94 (11). — P. 5923-28.*
23. *Smith M.D. et al. Inhibition of the betaine-GABA transporter (mGAT2/BGT-1) modulates spontaneous electrographic bursting in the medial entorhinal cortex (mEC) // Epilepsy Res. — 2008 Mar. — Vol. 79 (1). — P. 6-13.*
24. *Виноградов Н.А. Многоликая окись азота // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 2. — С. 48-50.*
25. *Tousoulis D., Georgakis M.K., Oikonomou E., Papageorgiou N., Zaromitidou M., Latsios G., Papaioannou S., Siasos G. Asymmetric Dimethylarginine: Clinical Significance and Novel Therapeutic Approaches // Curr. Med. Chem. — 2015. — Vol. 22 (24). — P. 2871-901.*
26. *Chaturvedi R. L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against Helicobacter pylori / R. Chaturvedi, M. Asim, N.D. Lewis et al. // Infect. Immun. — 2007. — Vol. 75. — P. 4305-4315.*
27. *Coman D. New indications and controversies in arginine therapy / D. Coman, J. Yaplito-Lee, A. Boneh // Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 489-496.*
28. *Gupta V., Gupta A., Saggu S., Divekar H.M., Grover S.K. and Kumar R. Anti-stress and Adaptogenic Activity of L-Arginine // Evid Based Complement Alternat. Med. — 2005 Mar. — Vol. 2 (1). — P. 93-97.*
29. *Suchner U. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill / U. Suchner, D.K. Heyland, K. Peter // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 87. — P. 1256-1261.*
30. *Khalil A., Hardman L., O Brien P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy // Amino Acids. — 2015 Sep. — Vol. 47 (9). — P. 1715-27.*
31. *Morris N., Eaton B.M. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1996. — Vol. 103. — P. 4-15.*
32. *Khalil A., Hardman L., OBrien P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy // Amino Acids. — 2015 Sep. — Vol. 47 (9). — P. 1715-27.*
33. *Fraser R. Pre-eclampsia and diet / In: J.J. Strain, B. Caballero, M.J. Sadler, eds The encyclopedia of human nutrition. — Academic Press, 1998. — P. 1620-26.*
34. *Meher S., Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. — 2007. — Vol. 2. — P. CD006490.*
35. *Vadillo-Ortega F. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. d2901.*
36. *Mark L. Batshaw et al. Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia in the premature infant. Baltimore // The Journal of Pediatrics. — 1984 Jul. — Vol. 105, Issue 1. — P. 86-91.*
37. *Monograph L-Arginine. — Alternative Medicine Review. — 2005. — Vol. 10, № 2. — P. 139-147.*
38. *Betaine: osmolyte and methyl donor / M. Lever, S. Slow, P.M. Ueland Monograph Betaine Alternative Medicine Review. — 2003. — Vol. 8, № 2. — P. 193-196.*

Надійшла до редакції 14.03.2018

ISSUES OF BETAINE AND ARGININE COMBINATION USE IN CLINICAL PRACTICE

O.G. Shadrin

Abstract

The review article presents the results of betaine and arginine use in the internal diseases, modern pediatrics, cardiology, gastroenterology, neurology and some other areas of medicine. The analysis of available data indicates the importance of studying betaine-arginine combination for experimental and clinical medicine. As a result, it can be argued that today betaine and arginine considered as substances with a safe profile, and therefore can be used for children.

Keywords: betaine, arginine, internal medicine, pediatrics.

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 88