

УДК [616.12-005.4:616.36]:616.1-08

Мануша Ю.І.

## ВПЛИВ ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ БЕТАРГІН З КВЕРЦЕТИНОМ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, СТАН ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Вступ.* Ішемічна хвороба серця та неалкогольна жирова хвороба печінки є актуальними проблемами сьогодення в Україні та світі. Патогенетичною основою розвитку ішемічної хвороби серця є атеросклероз коронарних судин, пусковим механізмом якого вважають хронічне системне запалення та супроводжується дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, перекисним окисленням ліпідів. Функціональні розлади роботи печінки потенціують розвиток та прогресування ішемічної хвороби серця. Останні наукові здобутки доводять ефективність застосування лікувальних засобів бетаргін та кверцетин при даній коморбідній патології. Мета: вивчення впливу комплексної терапії бетаргін з кверцетином на клінічний перебіг стабільної ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки, показники хронічного системного запалення (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, експресію гену інгібітора каппа В  $\alpha$ ), ендотеліальної дисфункції (циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32 та CD40), показники центральної гемодинаміки та швидкість кровотоку в венах печінки. Матеріали та методи дослідження. Було залучено 70 осіб до клінічного дослідження віком 40-69 років з діагнозом ішемічна хвороба серця: стенокардію напруги стабільну, I-II ФК, СН 0-I у поєднанні з неалкогольною жирковою хворобою печінки (стеатогепатозом). Після 2 місяць прийому протокольної терапії хворих поділили на 2 групи — дослідження (27 осіб) та порівняння (43 осіб). Проводили комплексне обстеження до та після лікування: ехо-доплер-кардіографію, ультразвукове дослідження печінки, визначали концентрацію цитокінів у сироватці крові: TNF $\alpha$ , IL-6 та IL-10 імуноферментним методом, використовували полімеразну ланцюгову реакцію для визначення експресії гену інгібітору каппа В  $\alpha$ , методом проточної цитофлуориметрії встановлювали кількість циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32 та CD40. Хворим групи дослідження до базової терапії призначали бетаргін та кверцетин, а пацієнти групи порівняння продовжували приймати базову терапію. Оцінку результатів лікування проводили через 2 місяці. Установлено покращення загального стану та клінічного перебігу даної коморбідної патології, що підтверджується зниженням показників ендотеліальної дисфункції циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32 CD40, зменшенням швидкості кровотоку в портальній та печінкових венах та покращенням показників центральної гемодинаміки та доводить виражені ендотеліопротекторні властивості лікувального комплексу бетаргін з кверцетином. Також показали протизапальний ефект за рахунок зниження цитокінів TNF $\alpha$ , IL-6 та експресії гену *mRNA I $\kappa$ B $\alpha$*  у мононуклеарах крові. Висновки. Таким чином, при застосуванні бетаргін та кверцетину на фоні базової терапії у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця та неалкогольну жирову хворобу печінки виявлено позитивний вплив на клінічний перебіг, що обумовлено вираженими ендотеліопротекторними властивостями та помірним протизапальним ефектом.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічне системне запалення, ендотеліальна дисфункція, центральна гемодинаміка, кровотік у ворітній та печінкових венах.

*Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) 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» (№ держ. реєстрації 0114U001909).*

### Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш поширеною причиною смертності населення в Україні і світі. Щорічно в Україні саме від ІХС помирає близько 350 тис. осіб [1]. Патогенетичною основою розвитку ІХС є атеросклероз (АС) коронарних судин, що супроводжується дисліпідемією (ДЛ) та ендотеліальною дисфункцією (ЕД). Відомо, що саме печінка є головним регулятором ліпідного метаболізму [2]. Функціональні розлади роботи гепатоцитів сприяють потенціюванню дисліпідемії, а тривале порушення ліпорегуляторної функції призводить до перекисного окислення ліпідів, пошкодження мітохондрій та формування ліпідного дистрес-синдрому. Пара-

лельно з оксидативним стресом формується відповідь імунної системи на ураження у вигляді хронічного системного запалення (ХСЗ), що проявляється індукцією синтезу прозапальних цитокінів (ЦК): інтерлейкіну 6 (IL-6) та фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [3]. Наукові дані останніх років обґрунтовують ХСЗ як пусковий механізм виникнення та прогресування АС. А головним компонентом ХСЗ є ядерний фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) [4,5], активація якого відбувається за допомогою TNF $\alpha$ , IL-6. В наш час жирова інфільтрація печінки, а саме неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) (стеатогепатоз) є також досить актуальною проблемою. НАЖХП це стадійний процес, що включає доб-

роякісну жирову інфільтрацію печінки, яка зазвичай протікає майже безсимптомно, і діагностується на етапі розвитку стеатогепатиту, гепатоцелюлярної карциноми або цирозу печінки [6]. Отже спільні патогенетичні механізми ІХС та НАЖХП сприяють прогресуванню та виникненню ускладнень даних захворювань.

Останні наукові здобутки доводять ефективність застосування лікувального засобу бетаргін, який являє собою комплекс природньої амінокислоти аргініну та бетаїну - триметильного похідного амінокислоти гліцин [7,8]. Він є антиоксидантом, цитопротектором, гепатопротектором, має протизапальні, антифібротичні та гіполіпідемічні властивості, детоксикаційну функцію, сприяє покращенню мікроциркуляції та оксигенації тканин, відновлює синтез молекул АТФ та є головним субстратом утворення енергії в циклі Кребса [9], регулює синтез оксиду азоту (NO) - медіатора біохімічних реакцій та ендогенного вазодилатора, знижує ризик тромбоутворення й прогресування атеросклерозу, покращує функцію травної системи, зменшує рівень ацидозу та нейтралізує ацетон у крові [10].

Також наукові дослідження стверджують доцільність застосування природного біофлавоноїда кверцетин як у хворих на ІХС, так і у хворих на НАЖХП [11,12]. Він має антиоксидантну, протизапальну та радіопротекторну дію. Антиоксидантна активність його проявляється в здатності інгібувати перекисне окислення ліпідів, зменшувати рівень вільних радикалів та токсичних продуктів, утворених в результаті пероксидації. Він також виявляє елементи кардіо-, нефро-, гастро- та хондропротекції. За результатами численних експериментальних клінічних досліджень, застосування кверцетину значно покращує результати терапії захворювань серцево-судинної, гепато-біліарної, ендокринної, гастроентерологічної, урологічної систем та онкологічної патології [13].

### **Мета**

Вивчення впливу комплексної терапії бетаргін з кверцетином на клінічний перебіг стабільної ІХС та НАЖХП, показники ХСЗ (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, експресію гену інгібітора каппа В  $\alpha$  (IkB $\alpha$ )), ендотеліальної дисфункції (циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32 та CD40), показники центральної гемодинаміки та швидкість кровотоку у венах печінки.

### **Матеріали та методи дослідження**

Було проведено клінічне дослідження, до якого залучено 70 осіб обох статей віком 40-69 років з діагнозом ІХС: стенокардію напруги стабільну, I-II ФК, СН 0-I у поєднанні з НАЖХП (стеатогепатозом), за відсутності дестабілізації перебігу на протязі двох місяців.

Відбір хворих складався з комплексного дослідження: клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. До клінічного методу входили збір скарг, дані анамнезу, огляд та

анкетування за Роузом. Лабораторні обстеження представлені загально-клінічним аналізом крові, визначення біохімічних показників крові (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гаммаглутамілтранспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ), білірубін, глюкоза), показники ліпідограми та коагулограми. Інструментальні методи склалися з велоергометрії (ВЕМ), ехо-доплер-кардіографії (Ехо-ДКГ), електрокардіографії, ультразвукового дослідження печінки (УЗД печінки). З метою визначення кардіоваскулярного ризику використовували таблицю SCORE. Усі хворі дали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні, відповідно до вимог Гельсінської декларації. До критеріїв виключення входили наявність артеріальної гіпертензії вище II стадії, нестабільна стенокардія або стенокардія III та IV класу, хронічної серцевої недостатності (ХСН) вище I стадії, цукровий діабет I тип, хронічні та гострі вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, захворювання бронхолегеневої системи, ревматичні захворювання, анемія, ендокринні захворювання, хронічні захворювання нирок з функціональною недостатністю, онкологічна патологія.

ВЕМ проводили відповідно до вимог протоколу дозованого фізичного навантаження з тривалістю однієї сходинок 2 хвилини. Хворі, які ввійшли в дослідження, отримували навантаження потужністю 75 Вт, що відповідає II ФК стенокардії напруги. У разі виникнення об'єктивних симптомів ішемії міокарда під час проби тест вважали «позитивним».

ЕхоКГ та УЗД печінки проводили на ультразвуковому сканері «Fukuda UF 750-XT» (Японія) з метою визначення показників центральної гемодинаміки та встановлення швидкостей кровотоку у ворітній та печінкових венах.

За отриманими даними ЕхоКГ в усіх хворих діагностовано діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) I типу (порушення релаксації). Оцінювали максимальні швидкості діастолічного наповнення ЛШ — раннього (Е) та пізнього (А), їх співвідношення (Е/А) та час уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT). Якщо була наявна клінічна симптоматика (задишка під час фізичного навантаження, серцебиття, втомлюваність) у поєднанні із зниженням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) встановлювали діагноз СН. У 38 % хворих було виявлено ФВ ЛШ < 50%, що відповідає СН I ступеню зі збереженою систолічною функцією, а решта, тобто 62 % пацієнтів мали ФВ > 50% [14].

Усі хворі, залучені до дослідження, приймали базову терапію протягом 2 місяців: бетаблокатори (біспролол 5 мг 1 раз на день вранці), статини (розувастатин 20 мг 1 раз в день на ніч), аспірин 75 мг на ніч, карсил 90 мг 1 раз на день, лецитин 1200 мг 2 рази на день до їди місяць та отримували рекомендації щодо ведення способу життя (дієтотерапія, дозовані фізичні

навантаження, відмова від паління та алкоголю) [15]. Після 2 місяців прийому протокольної терапії хворих поділили на 2 групи — дослідження (27 осіб) та порівняння (43 осіб) шляхом випадкової вибірки та обстежили з використанням клінічних та лабораторних методів.

З метою оцінки рівня ХСЗ визначали концентрацію цитокінів у сироватці крові: TNF $\alpha$ , IL-6 та IL-10 імуноферментним методом, який заснований на твердофазному «сандвіч»-варіанті імуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл [16]. Використовували метод полімеразної ланцюгової реакції для визначення експресії гену інгібітора каппа В  $\alpha$  (IkBa) в режимі реального часу (Real-time PCR) у мононуклеарах периферичної крові застосовуючи детектувальний ампліфікатор ДТ-Лайт («ДНК-Технологія», Росія). Для отримання кДНК проводили реакцію оберненої транскрипції за допомогою набору реагентів (СИНТОЛ, Росія). Загальну RNA брали з біологічного зразку з допомогою комплексу реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, Росія). Ген «домашнього господарства» GAPDH використовували як референтний ген. Застосували Ct метод для аналізу отриманих даних і розраховували за формулою  $2^{-\Delta Ct}$  та  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ .

З метою встановлення ЕД використали лабораторний метод проточної цитофлуориметрії для визначення кількості ЦЕМ у периферичній крові за допомогою виявлення експресії антигенів ЦЕМ CD32 та CD40 [17]. У надосадовій рідині визначали CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-мікрочастинки на проточному цитофлуориметрі «EPIX LX-MCL» (Beckman Coulter, США) за допомогою програми «System II™ software». Флюоресценцію досягали аргонним лазером. Ідентифікацію фенотипу ендотеліоцитів проводили за допомогою мишачих моноклональних антитіл (IgG) до поверхневих антигенів, які були мічені флуоресцентними барвниками (АТ до CD32 — фікоеритрином, АТ до CD40 — флуоресцеїнізотіоніатом). Для контролю використовували помічений флуоресцентним барвником мишачий IgG.

Після зазначеного обстеження хворим групи дослідження до базової терапії додатково призначали аргініну цитрат та бетаїн – бетаргін у дозі 2000/2000 мг на добу у 2 прийоми per os та кверцетин – квертин у дозі 160 мг на добу також у 2 прийоми per os за 30 хв до їди, а пацієнти групи порівняння продовжували приймати лише базову терапію. Оцінка результатів лікування була проведена через 2 місяці за допомогою повторного обстеження у вищевказаному обсязі. За період лікування та під час обстеження у хворих не відмічалось ускладнень, алергічних реакцій та непереносимості лікувальних засобів.

Статистичний аналіз даних результатів дослідження було проведено за допомогою ліцензійної програми KyPlot (KyensLab Inc., версія

5.0). Гіпотезу нормального розподілу перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Верифікацію виборок однієї сукупності здійснювали за допомогою рангового критерію Краскела-Уолліса. Парний t-критерій Стьюдента використовували для порівняльного аналізу результатів обстеження хворих до та після лікування, в разі виникнення нерівномірного розподілу використовували непараметричний парний критерій Уїлкоксона. Дані трьох незалежних груп за умов нормального розподілу аналізували з допомогою непарного t-критерію Стьюдента з поправкою Бонфероні, за умов ненормального розподілу використовували критерій Стіл-Двасс. Взаємозв'язок між змінними встановлювали кореляційним аналізом за Пірсоном, у разі нерівномірного - застосовували рангові кореляції за Спірменом. Дані результати статистичного аналізу представлені у вигляді  $X \pm \sigma$ , де X – середнє значення,  $\sigma$  – середнє квадратичне відхилення. Отримані дані оцінювали як достовірні коли рівень значимості p складав <0,05.

#### Результати та їх обговорення

Хворі групи дослідження, які приймали на фоні базової терапії бетаргін та кверцетин, у порівнянні з хворими іншої групи, відзначали покращення загального стану, настрою, підвищення працездатності, відмітили стабілізацію клінічно перебігу стенокардії напруги: зменшення частоти та тривалості больових відчуттів у ділянці серця з 2-3 раз/тиждень до 1 разу в 2 тижні, зменшилася частота прийому нітрогліцерину, збільшилася об'єм фізичного навантаження під час підйому по сходах, також покращилася функція травної системи: зникло відчуття тяжкості та дискомфорту в правому підребер'ї, зменшилися напади печії, відчуття гіркоти в роті. У групі порівняння під впливом стандартної терапії ІХС та НАЖХП також було відмічено незначне покращення загального стану хворих.

Аналіз рівня ЦК у хворих на стабільну ІХС та НАЖХП виявив підвищення у крові концентрації прозапального ЦК — TNF $\alpha$  -  $9.7 \pm 3.69$  пг/мл (у здорових осіб – 0,5 (процентильний інтервал – 0 – 6) пг/мл), вміст IL-10 складав  $10.0 \pm 2.12$  пг/мл (у здорових – 5 (0-31) пг/мл), а рівень IL-6 ск  $4.7 \pm 1.41$  пг/мл (норма – 2 (0-10) пг/мл). Отже, підвищення рівня прозапального ЦК TNF $\alpha$  у даних пацієнтів є результатом активації системно-го запалення.

Після 2 місяців терапії бетаргіном з кверцетином у хворих виявлено вірогідне зниження рівню TNF $\alpha$  та IL-6 ( $p < 0,001$  та  $p < 0,05$  відповідно) та незначне підвищення протизапального ЦК IL-10 ( $p > 0,05$ ). А у групі порівняння мали місце такі зміни - достовірне зниження TNF $\alpha$  ( $p = 0,001$ ) у крові, відмічалася тенденція до зниження IL-6 ( $p > 0,05$  відповідно) та вірогідне підвищення показника IL-10 ( $p < 0,0006$ ) (див. таб.1)

Таблиця 1  
Показники ХСЗ у сироватці крові у хворих на стабільну ІХС та НАЖХП до та після лікування

Група/показник	Статистичні показники	TNF $\alpha$ , пг/мл		IL-6, пг/мл		IL-10, пг/мл	
		До лікуван.	Після лікуван.	До лікуван.	Після лікуван.	До лікуван.	Після лікуван.
Група порівняння (стандартна терапія)	X	7.49 $\pm$ 3.69	2.59 $\pm$ 0.55	4.52 $\pm$ 1.21	4.30 $\pm$ 0.99	5.77 $\pm$ 2.71	13.58 $\pm$ 2.99
	$\sigma$	p<0.01		p>0.05		p<0.001	
Група дослідження (стандартна терапія + бетаргін + кверцетин)	X	11.88 $\pm$ 2.55	6.6 $\pm$ 2.18	4.91 $\pm$ 1.42	4.28 $\pm$ 1.04	14.41 $\pm$ 2.45	15.27 $\pm$ 6.58
	$\sigma$	p<0.001		p<0.05		p>0.05	

Примітка: X – середнє значення,  $\sigma$  – середнє квадратичне відхилення

Аналіз рівня ЦЕМ CD32 CD40 у крові хворих на стабільну ІХС та НАЖХП було виявлено підвищення показника ендотеліальної дисфункції – 2,69 x 10<sup>7</sup> /л, у здорових осіб - 1,3 (процентильний інтервал 1,05– 2,11 x 10<sup>7</sup> /л) [6]. Після отриманого лікування у групі дослідження було встановлено вірогідне зниження ЦЕМ CD32 CD40= 1.41 $\pm$ 0.55 (p = 0,0096) порівняно з групою спостереження, де отримано підвищення показників ЦЕМ CD32 CD40= 3.90 $\pm$ 2.19 (p>0,05), що підтверджує наявність ендотеліопротекторних властивостей у застосованому лікуванні (бетаргін з кверцетином).

Обстеження судин печінки у хворих на ІХС та НАЖХП за допомогою ультразвукової імпульсної доплерографії було встановлено підвищення швидкості кровотоку у ворітній вені v=0.38 м/с, у здорових осіб цей показник становить v=18-28 м/с, та в печінкових венах v=0.19 м/с норма v=14-16 м/с.

В результаті проведеної терапії виявлено достовірне зниження швидкості кровотоку у ворітній вені більш значиме у групі дослідження v=0.30 $\pm$ 0.08 м/с (p < 0.001) ніж у групі порівняння v=0.35 $\pm$ 0.053 м/с (p = 0,02). В процентному відношенні це представлено так: група дослідження - на 23.5%, група порівняння - на 4.1%. Також виявлено вірогідне зниження швидкості кровото-

ку в печінкових венах v=0.13 $\pm$ 0.029 м/с (p = 0,006) в групі прийому бетаргіну з кверцетином, а в групі застосування базової терапії лише відмічалась тенденція до зниження (p>0,05). Отже дані результати підтверджують покращення стану судин у хворих на стабільну ІХС та НАЖХП після застосування бетаргіну та кверцетину, що ще раз підтверджує ендотеліопротекторні властивості даної комбінації лікувальних засобів.

Для досягнення поставленої мети було проведено порівняльну оцінку стану центральної гемодинаміки за даними ЕхоКГ до та після лікування у хворих двох груп з діагнозом стабільна ІХС та НАЖХП.

Після проведеного лікування в обох групах відмічено достовірне покращення систолічної функції ЛШ, проте більш значимо у хворих, які приймали бетаргін з кверцетином додатково ФВ ЛШ (p<0,001) ніж у групі порівняння (p<0,01).

Діастолічна функція ЛШ оцінювалася за динамікою показників співвідношення потоків діастолічного наповнення ЛШ (Е/А) та часом уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT). У обох групах виявлено достовірне підвищення ЛШ (DT) та статистично незначиме покращення показника Е/А (p>0,05) (див. таб.2)

Таблиця 2  
Показники центральної гемодинаміки у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП до та після лікування

Показник/Група X $\pm$ $\sigma$	Група порівняння (стандартна терапія)		Група дослідження (стандартна терапія + бетаргін + кверцетин)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФВ (ЛШ),%	54.0 $\pm$ 3.51	55.0 $\pm$ 3.25*	52.9 $\pm$ 4.06	56.7 $\pm$ 4.18**
DT	192 $\pm$ 38.84	187 $\pm$ 32.81**	187 $\pm$ 44.04	170 $\pm$ 35.57*
Е/А	0.803 $\pm$ 0.15	0.823 $\pm$ 0.13°	0.827 $\pm$ 0.160	0.843 $\pm$ 0.145°

Примітка: ° – p>0,05; \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

Отже, за даними проведеного аналізу в групі стандартної терапії з бетаргіном та кверцетином показало більш суттєву позитивну гемодинаміку, ніж при застосування лише стандартної терапії. Отже покращення структурно-функціональних показників стану серця обґрунтовують ефективність терапії бетаргіна з кверцетином при стабільній ІХС та НАЖХП.

Під час аналізу транскрипційної активності NF-kB в результаті лікування в групі дослідження виявлено достовірне зниження експресії гену

mRNA ІkBa у мононуклеарах крові (p=0,049) (табл. 3), проте за методом 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> даний результат статистично не значимий. А в групі порівняння відмічено підвищення експресії гену mRNA ІkBa. Це дає нам підґрунтя стверджувати, що на фоні базової терапії у хворих на ІХС та НАЖХП відбувається процес активації хронічного системного запалення низької інтенсивності.

Таблиця 3  
Експресія мРНК ІкВ $\alpha$  2<sup>ΔΔCt</sup>

Група /Показник	Статистичн. показник	Група порівняння		Група дослідження ІІ (бетаргін, кверцетин)	
		перед лікуван.	після лікуван.	перед лікуван.	після лікуван.
Експресія mRNA ІкВ $\alpha$ 2 <sup>ΔΔCt</sup>	X m	0,224±0,040	0,315±0,076	0,188±0,048	0,126±0,034
	p	0,296		0,049*	
2 <sup>-ΔΔCt</sup>	X (Q1-Q2)	0,424 (-0,589 - +1,817)		- 0,496 (-0,591 - +0,665)	

\* - вірогідна різниця 2<sup>ΔΔCt</sup> з даними групи порівняння (p<0,05)

Отже суб'єктивні та об'єктивні дані клінічного дослідження вказують на покращення загального стану та клінічного перебігу ІХС та НАЖХП у хворих групи дослідження, що підтверджується зниженням показників ЕД ЦЕМ CD32 CD40 в сироватці крові, зменшенням швидкості кровотоку в порталній та печінкових венах та покращенням показників центральної гемодинаміки та доводить виражені ендотеліопротекторні властивості лікувального комплексу бетаргін з кверцетином. Спільне застосування лікувальних засобів також показує кращій протизапальний ефект у хворих на ІХС та НАЖХП за рахунок зниження ЦК TNF $\alpha$ , ІЛ-6 та експресії гену mRNA ІкВ $\alpha$  у мононуклеарах крові, ніж у групі прийому лише базової терапії, проте дещо в меншому ступені відмічається вираженість впливу даного лікувального комплексу на показники ХСЗ в порівнянні з лікуванням лише бетаргіном при даній коморбідній патології [18]. Це підтверджується існуючими даними, що кверцетин не справляє додаткового протизапального ефекту у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, але позитивно впливає на функцію ендотелію та має антиоксидантні властивості [19].

### Висновки

Таким чином, при застосуванні бетаргіну та кверцетину на фоні базової терапії у хворих з діагнозом стабільна ІХС у поєднанні з НАЖХП виявлено позитивний вплив на клінічний перебіг даної коморбідної патології, що обумовлено вираженими ендотеліопротекторними властивостями та помірним протизапальним ефектом даного комплексу лікувальних засобів після двомісячного прийому. Це дає нам можливість рекомендувати в клінічній практиці застосування бетаргіна з кверцетином у хворих на ІХС та НАЖХП.

### References

- Shi A, Tao Z, Wei P, & Zhao J. Epidemiological aspects of heart. Exp Ther Med diseases. 2016;12(3):1645–1650
- Drapkina OM. Nealkogol'naya zhirovaya bolez'n' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma [Non-alcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome]. Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2010;2: 72-78 (Russian)
- Hashizume M & Mihara M. Atherogenic effects of TNF- $\alpha$  and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. Cytokine. 2012; 58(3): 424–430
- Kaidashev IP. Aktivaciya yadernogo faktora kB kak molekulyarnoy osnovy patogeneza metabolicheskogo synroma [Activation of the nuclear factor kB as the molecular basis of the pathogenesis of the metabolic syndrome]. Pathol Physiol and Experim Ther. 2013; (3): 65-72 (Russian)

- Martin RDe, Hoeth M, Hofer-Warbinek R. The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(11): 83-88
- Vakalyuk II, Virstyuk NH. Perebih stabil'noyi ishemichnoyi khvoroby sertsya na tli nealkogol'noyi zhyrovoyi khvoroby pechinky v reabilitatsionomu periodi pislya revaskulyaryzatsiynykh vtruchan' [The course of stable ischemic heart disease combined with non-alcoholic fatty liver disease in the rehabilitation period after revascularization interventions]. Visnyk naukovykh doslidzhen'. 2016; 4: 23-25 (Ukrainian)
- Kharchenko NV, Anokhina HA, Kharchenko VV. Pechinkovi ta pozapachinkovi efekty likuval'noho kompleksu z L-argininom ta betainom u khvorykh iz metabolichnym syndromom [Hepatic and extrahepatic effects of the treatment complex with L-arginine and betaine in patients with metabolic syndrome]. Suchasna gastroenterologiya. 2015;3(83): 42-49 (Ukrainian)
- Kolesnikova YeV. Sovremennyy patsiyent s zabolevaniyem pecheni i patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy: kakoy vybor sdelat'? [A modern patient with liver disease and cardiovascular pathology: what choice should I make?]. Suchasna gastroenterologiya. 2014;2 (76):85-94 (Russian)
- Icksoo Lee. Betaine is a positive regulator of mitochondrial respiration. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2015; 456: 621-625
- Stepanov YuM. Arginin v meditsynskoy praktike [Arginine in medical practice]. Suchasna gastroenterologiya. 2005;4: 121 – 127 (Russian)
- Prysyazhnyuk VP, Voloshyn OI. Osoblyvosti vykorystannya kvartsetynu v patsiyentiv iz nealkogol'noyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky riznykh vikovykh hrup [Features of using quercetin in patients with non-alcoholic fatty liver disease of different age groups]. Visnyk naukovykh doslidzhen'. 2015; 1: 23-25 (Ukrainian)
- Chekalina Nataliya, Burmak Yurii, Petrov Yeugen, Borisova Zinaida, Manusha Yulija, Kazakov Yurii, Kaidashev Igor. Quercetin Reduces the Transcriptional Activity of NF-kB in Stable Coronary Artery Disease. India Heart Journal. 2018; doi.org/10.1016/j.ihj.2018.04.006
- Kovalevs'ka IV. Vyznachennya fizyko-khimichnykh kharakterystyk kvartsetynu [Determination of physical and chemical characteristics of quercetin]. Farmakohnoziya ta khimiya pryrodnykh spoluk. 2014;1(14):9–11 (Ukrainian)
- Strutynskiy AV. Ekhokardiohrama: analiz i interpretatsiya [Echocardiography: analysis and interpretation]: Moskva: MED; 2001: 208p. (Russian)
- Unifikovaniy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretinnoyi (visokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy. Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya [Unified clinical protocol, secondary (specialized) and third (highly specialized) medical care. Stable ischemic heart disease.]. Novyny medytsyny i farmatsiyi. Kardiologiya i revmatologiya (tematichnyy nomer). 2016; 572: 27-60 (Ukrainian)
- Sennikov SV, Silkov AN. Metody opredeleniya tsitokinov [Methods of cytokine detection]. Tsitokiny i vospaleniye. 2005; 1(4): 22-27 (Russian)
- Kutsenko NL, Savchenko LG, Kaydasheva EI, Kutsenko LA, Solochina IL & Kaydashev IP. Determination of circulating CD32<sup>+</sup> CD40<sup>-</sup> microparticles — modification of degradation assessment of endothelial cells. Clinical Laboratory Diagnostics. 2011;7: 20-23
- Manusha YUI, Kazakov YUM, Mamontova TV, Shlykova OA, Chekalina NI. Zastosuvannya betarhinu v likuvanni stabil'noyi ishemichnoyi khvoroby sertsya ta nealkogol'noyi zhyrovoyi khvoroby pechinky [Application of betargin in the treatment of stable ischemic heart disease and non-alcoholic fatty liver disease]. Visnyk problemy biolohiyi ta medytsyny. 2018; 2: 44-47 (Ukrainian)
- Lutay YAM, Parkhomenko OM, Ryzhkova NO, Havrylenko TI, Irkin OI, Kozhukhov SM, Stepura AO, Bilyy DO. Vplyv terapiyi vnutrishn'ovennym inhibitorom 5-lipoksyhenazy kvartsetynom na funktsiyu endoteliiyu, vyrazhenist' systemnoho zapalennya ta prooksidantnoho stresu pry hostromu infarktii miokarda z elevatsiyeu sehmenta ST [Influence of therapy with intravenous inhibitor of 5-lipoxxygenase quercetin on endothelial function, systemic inflammation and prooxidant stress in acute myocardial infarction with elevation of segment of ST]. Medytsyna neotlozhnykh sostoyanyy. 2016; 1(72): 111-119 (Ukrainian)

**Реферат**

**ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕБНОГО КОМПЛЕКСА БЕТАРГИН С КВЕРЦЕТИНОМ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, СОСТОЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Мануша Ю.И.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническое системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, центральная гемодинамика, кровотоков в воротной и печеночных венах.

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца и неалкогольная жировая болезнь печени являются актуальными проблемами современности в Украине и мире. Патогенетической основой развития ишемической болезни сердца является атеросклероз коронарных сосудов, пусковым механизмом которого считают хроническое системное воспаление и сопровождается дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией, перекисным окислением липидов. Функциональные нарушения работы печени потенцируют развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца. Последние научные достижения доказывают эффективность применения лекарственных средств бетаргин и кверцетин при данной коморбидной патологии. Цель: изучение влияния комплексной терапии бетаргин с кверцетином на клиническое течение стабильной ишемической болезни сердца и неалкогольной жировой болезни печени, показатели хронического системного воспаления (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, экспрессию гена ингибитора каппа В  $\alpha$ ), эндотелиальной дисфункции (циркулирующих эндотелиальных микрочастиц CD32 и CD40), показатели центральной гемодинамики и скорость кровотока в венах печени. Материалы и методы исследования: Было привлечено 70 человек к клиническому исследованию в возрасте 40-69 лет с диагнозом ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения стабильной, I-II ФК, СН 0-I в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (стеатогепатозом). После 2 месяцев приема протокольной терапии больных разделили на 2 группы - исследование (27 человек) и сравнения (43 человек). Проводили комплексное обследование до и после лечения: эхо-Допплер-кардиографию, ультразвуковое исследование печени, определяли концентрацию цитокинов в сыворотке крови: TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-10 иммуноферментным методом, использовали полимеразную цепную реакцию для определения экспрессии гена ингибитора каппа В  $\alpha$ , методом проточной цитофлуориметрии устанавливали количество циркулирующих эндотелиальных микрочастиц CD32 и CD40. Больным группы исследования к базовой терапии назначали бетаргин и кверцетин, а пациенты группы сравнения продолжали принимать базовую терапию. Оценку результатов лечения проводили через 2 месяца. Установлено улучшение общего состояния и клинического течения данной коморбидной патологии, что подтверждается снижением показателей эндотелиальной дисфункции циркулирующих эндотелиальных микрочастиц CD32 CD40, уменьшением скорости кровотока в портальной и печеночных венах, улучшением показателей центральной гемодинамики, и доказывает выраженные эндотелиопротекторные свойства лечебного комплекса бетаргин с кверцетином. Также показали противовоспалительный эффект за счет снижения цитокинов TNF $\alpha$ , IL-6 и экспрессии гена mRNA I $\kappa$ B $\alpha$  в мононуклеарах крови. Выводы. Таким образом, при применении бетаргина и кверцетина на фоне базовой терапии у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и неалкогольной жировой болезнью печени выявлено положительное влияние на клиническое течение, что обусловлено выраженными эндотелиопротекторными свойствами и умеренным противовоспалительным эффектом.

**Summary**

**EFFECTS PRODUCED BY BETARGIN AND QUERCETIN THERAPY COMPLEX ON CLINICAL COURSE, CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Manusha Yu.I.

Key words: coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction, central hemodynamics, blood flow in the portal and hepatic veins

**Introduction.** Coronary heart disease and non-alcoholic fatty liver disease are urgent present day problems in Ukraine and throughout the world. The pathogenetic basis for the development of coronary heart disease is atherosclerosis of the coronary vessels. Chronic systemic inflammation is considered as the trigger mechanism of atherosclerosis and it is accompanied by dyslipidemia, endothelial dysfunction, lipid peroxidation. Functional disorders of the liver enhance the development and progression of coronary heart disease. Recent scientific achievements prove the effectiveness of betargin and quercetin in the presence of this comorbid pathology. The aim of the research was to study the effects of comprehensive therapy of betargin with quercetin on the clinical course of stable coronary heart disease and non-alcoholic fatty liver disease, indicators of chronic systemic inflammation (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, expression of kappa-B-inhibitor alpha gene), endothelial dysfunction (circulating endothelial CD32 and CD40 microparticles), central hemodynamics and blood flow velocity in the veins of the liver. Materials and methods. The clinical study included 70 people aged 40-69 years with the confirmed diagnosis of stable coronary heart disease: stable exertional angina, functional class I-II, CH 0-I and concomitant non-alcoholic fatty liver disease (steatohepatosis). 2 months following the protocol therapy, the patients were divided into 2 groups: the study group (n=27) and the comparison group (n=43). We performed comprehensive examination of patients before and after the treatment:

echo-doppler-cardiography, ultrasound scan of the liver, identification of serum cytokine concentrations: TNF $\alpha$ , IL-6 and IL-10 by enzyme-immunoassay and polymerase chain reaction to determine the expression of kappa-B-inhibitor alpha gene. Using the method of flow cytometry, we established the number of circulating endothelial CD32 and CD40 microparticles. Patients of the study group were prescribed to take betargin and quercetin along with the standard therapy, and the patients of the comparison group continued to receive the baseline therapy. The treatment results were evaluated in 2 months. Improvement of the general condition and clinical course of this comorbidity has been found out that is confirmed by the reduced endothelial dysfunction indices of circulating endothelial CD32 CD40 microparticles, reduced blood flow rate in the portal and hepatic veins and enhanced central hemodynamic parameters, thus proving the expressed endothelial protective properties of betargin and quercetin treatment complex. Furthermore, the anti-inflammatory effect was observed by lowering the TNF $\alpha$ , IL-6 cytokines and I $\kappa$ B $\alpha$  mRNA expression in mononuclear cells. Conclusions. Thus, the combination of betargin and quercetin during standard protocol therapy in patients with stable coronary heart disease and non-alcoholic fatty liver disease demonstrates a positive impact on the clinical course due to marked endothelial protective and moderate anti-inflammatory effects.

УДК [616.44]-022+616/281]-055

Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Тарасенко М.В.

## ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ І ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНІХ ВОЛОСКОВИХ КЛІТИН ВНУТРІШНЬОГО ВУХА ЛЮДИНИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

*В представлений роботі досліджена поширеність порушення функції структур внутрішнього вуха у осіб з автоімунним тиреоїдитом в стані еутиреозу. Досліджено гормональну функцію та активність автоімунного процесу в щитоподібній залозі. Визначені рівні такого специфічного для характеристики функції внутрішнього вуха біохімічного показника, як білок престин. Слух досліджено за допомогою реєстрації отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення. Подальший багатогранний статистичний аналіз виявив достовірні дані про порушення функції зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха, підвищення рівнів престину у осіб з автоімунним тиреоїдитом в порівнянні зі здоровими особами. Крім того, отримані нами результати дозволяють окреслити основні ланки в механізмі розвитку порушень слуху при автоімунному тиреоїдиті, і доводять достовірність взаємозв'язку між підвищенням автоімунної активності в щитоподібній залозі та зниженням функції зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха.*

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, отоакустична емісія, престин, антитіла до тиреоглобуліну, антитіла до тиреопероксидази, статистичний аналіз.

*Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології імені О.О. Богомольця "Визначення окремих компонентів патогенезу, розробка методів ранньої діагностики, удосконалення методів лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, стравоходу, слухового та вестибулярного аналізаторів на підставі використання ендоскопічних методів", № державної реєстрації 0198U003083.*

### Вступ

Вплив органоспецифічного автоімунного процесу, такого як автоімунний тиреоїдит (АІТ), на функцію зовнішніх волоскових клітин (ЗВК) внутрішнього вуха хворих є проблемою, яка досі достеменно не вивчена. Дослідники, які вивчали функцію клітин внутрішнього вуха за допомогою методів об'єктивної аудіометрії, лише показували результат впливу, не поглиблюючись до характеристики відповідних механізмів [1,2].

Процес описання характеру будь-якого патологічного процесу треба починати з розуміння фізіологічних чинників, які є так званою основою. Транспортний білок престин, який знаходиться в мембрані ЗВК, приймає участь в процесі електромотильності [3]. Процес іонного транспорту клітини регулюється багатьма системами, однією з котрих є кальцій-кальмодулінова.

Келер і співавтори при дослідженні впливу кальмодуліну (CaM) на функцію транспортного

білку престину виявили, що білок має внутрішньо неупорядковані ділянки (IDR), на які може впливати CaM та зв'язаний з ним кальцій. При безпосередньому зв'язуванні CaM з IDR ділянкою відбувається процес її гіперполяризації і, як наслідок, функція престину змінюється [4].

Томохіро Кога та співавтори досліджували роль кальцій-кальмодулін залежної протеїнкінази IV (CaMK4) в регуляції роботи антигенпрезентуючих і Т-клітин імунної системи людини. Проводячи огляд літературних джерел, дослідники виявили, що саме CaMK4 є одним з ключових чинників у розвитку аутоагресії та зміні функції Т-клітин [5].

Автоімунні процеси активують про- та анти-запальні реакції за рахунок збільшення аутоантитіл, які є цитотоксичними і модулюють нативну роботу клітини. В літературі описуються досліджені факти ототоксичності відносно впливу, наприклад, саліцилатів, гіперекспресія яких спостерігається при активації автоімунних процесів