

ЗАСТОСУВАННЯ БЕТАРГІНУ В ЛІКУВАННІ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Мануша Ю.І., Казаков Ю.М., Мамонтова Т.В., Шликова О.А., Чекаліна Н.І.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

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. На основі проведених досліджень та літературного аналізу серцево-судинні захворювання, а саме ішемічна хвороба серця (ІХС) займає перше місце серед причин смертності населення світу. В Україні щорічно від ІХС помирає близько 350 тис. осіб [1]. Основною патогенетичною причиною розвитку ІХС є атеросклероз (АС) судин, що супроводжується порушенням обміну ліпідів. А як відомо саме гепатоцити приймають участь у підтримці ліпідного гомеостазу [2]. Отже функціональні порушення роботи печінки сприяють потенціюванню дисліпідемії (ДЛ) і, відповідно розвитку та прогресуванню ІХС [3,4] Питання формування жирової інфільтрації печінки, а саме неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) (стеатогепатоз) є також досить актуальним. НАЖХП це стадійний процес, що включає доброякісну жирову інфільтрацію печінки з подальшим розвитком стеатогепатиту, гепатоцелюлярної карциноми та цирозу печінки [3].

Наукові дослідження останніх років доводять, що саме хронічне системне запалення (ХСЗ) займає провідну роль у виникненні і прогресуванні АС [5], патогенетичною основою якого є ендотеліальна дисфункція (ЕД) та ДЛ [6]. Як результат виникає оксидативний стрес на фоні утворення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [7]. Головним компонентом ХСЗ є ядерний фактор каппа В (NF- κ B) [8,20], який активується за допомогою прозапальних цитокінів (ЦК): інтерлейкіну 6 (IL-6) та фактору некрозу пухлини α (TNF α) [9].

За результатами наукових досліджень, проведених за останні роки перспективним антиоксидантом та цитопротектором є лікувальний засіб бетаргін, що являє собою джерело

природної амінокислоти аргініну та бетаїну - триметильного похідного амінокислоти гліцин [10,11]. Він також має детоксикаційну функцію, є гепатопротектором, проявляє протизапальні, антифібротичні та гіполіпідемічні властивості, покращують мікроциркуляцію та оксигенацію тканин, сприяє синтезу молекул АТФ та являється головним субстратом утворення енергії в циклі Кребса [12], бере участь в синтезі оксиду азоту (NO) медіатора біохімічних процесів та ендогенного вазодилататора, зменшує ризик тромбоутворення і прогресування атеросклерозу, покращує процеси травлення, знижує ацидоз та запобігає утворенню ацетона в крові [13].

Мета: вивчення впливу бетаргіну на клінічний перебіг стабільної ІХС та НАЖХП, показники ХСЗ (TNF α , IL-6 та IL-10), ендотеліальної дисфункції, на стан центральної гемодинаміки та кровотоку вен печінки.

Матеріали та методи дослідження: До дослідження були залучено 83 осіб обох статей (43 чоловіків та 40 жінок) 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 протягом, що найменше, двох місяців.

Під час відбору хворих комплексне дослідження складалося з клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Клінічні методи включали збір скарг, даних анамнезу, огляд та анкетування за Роузом. Лабораторні обстеження включали загальні клінічні аналізи крові, визначення біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, білірубін, глюкоза), показники ліпідного спектру, коагулограму. Інструментальні методи: велоергометрія (ВЕМ), ехо-доплер-кардіографія (Ехо-ДКГ), електрокардіографія, ультразвукове дослідження печінки (УЗД печінки). Використовували таблицю SCORE для визначення кардіоваскулярного ризику. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, згідно вимог Гельсінської декларації. Критеріями виключення були наявність АГ вище II стадії, нестабільна стенокардія або стенокардія III та IV класи, хронічної серцевої недостатності (ХСН) вище I стадії, цукровий діабет I тип, хронічні та гострі вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, автоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, хронічні захворювання бронхолегеневої системи, ревматичні захворювання, анемія, ендокринні захворювання, хронічні захворювання нирок з недостатністю функції, онкологічні захворювання.

ВЕМ проводили згідно протоколу дозованого навантаження з тривалістю однієї сходинок 2 хвилини. Залучені до дослідження хворі отримували фізичне навантаження

потужністю 75 Вт, що відповідає II ФК стенокардії напруги. Тест вважали «позитивним», якщо з'являлися під час проби об'єктивні симптоми ішемії міокарда.

На ультразвуковому сканері «Fukuda UF 750-XT» (Японія) було проведено ЕхоКГ, з метою дослідження показників центральної гемодинаміки, та ультразвукову імпульсну доплерографію печінки для визначення швидкостей кровотоку у ворітній та печінкових венах.

Згідно даних Ехо-ДКГ в усіх хворих було виявлено діастолічну дисфункцію лівого шлуночку (ЛШ) I типу (порушення релаксації). За наявності клінічної симптоматики (задишка при навантаженні, серцебиття, стомлюваність) та зниження фракції викиду (ФВ) лівого шлуночку (ЛШ) встановлювали діагноз СН. 24 % хворих мали значення ФВ ЛШ 45-50%, що відповідало СН I ступеню зі збереженою систолічною функцією, решта 76% мали ФВ > 50% [14]. Ступінь ризику щорічної смертності визначали за сумарною оцінкою з використанням таблиці SCORE і значення ФВ ЛШ.

Усі хворі на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП приймали стандартну терапію протягом 2 місяців: бета-блокатори (бісопролол 5 мг 1 раз на день вранці), статини (розувастатин 20 мг 1 раз в день на ніч), аспірин 75 мг на ніч, та надані рекомендації щодо способу життя (дієтотерапія, дозовані фізичні навантаження, відмова від паління) [15]. Через 2 місяць після початку базової терапії хворі були поділені на 2 групи — дослідження (35 осіб) та порівняння (48 осіб) шляхом випадкової вибірки та обстежені з використанням клінічних та лабораторних методів.

Щоб оцінити рівень ХСЗ визначали концентрацію цитокінів у сироватці крові: TNF α , IL-6 та IL-10 за допомогою імуноферментного метода, використовуючи тест-систему «Вектор-Бест» (Новосибірськ), який оснований на твердофазному «сандвіч»-варіанті імуноферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл [16]. Експресію гену інгібітору каппа В α (IkB α) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) у мононуклеарах периферичної крові застосовуючи детектувальний ампліфікатор ДТ-Лайт («ДНК-Технологія», Росія). Щоб отримати кДНК використовували набір реагентів з метою проведення реакції оберненої транскрипції (СИНТОЛ, Росія). Загальну RNA отримували з біологічного зразку за допомогою комплексу реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, Росія). Послідовність праймерів для визначення експресії гену IkB α — F: 5' - GGC TGA AGA AGG AGC GGC TA - 3', R: 5' - CCA TCT GCT CGT ACT CCT CG -3'. Режим ампліфікації: 95,0 - 5 хвилин – 1 цикл; 62,0 – 40 секунд, 95,0 – 15 секунд - 40 циклів. Ген «домашнього господарства»

GAPDH використовували як референтний ген. Було застосовано Ct метод з метою аналізу отриманих даних і розраховували за формулою $2^{-\Delta Ct}$ та $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Для встановлення ЕД використовували лабораторний метод визначення кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) у периферичній крові за допомогою виявлення експресії антигенів (ЦЕМ) CD32 та CD40 методом проточної цитофлуориметрії [17]. Методика виконання: до крові пацієнтів додавали 3,8 % трьохзаміщений цитрат натрію у співвідношенні 1:9, потім центрифугували при 1000 об/хв протягом 10 хвилин, після чого до 2 мл отриманої плазми додавали 0,4 мл 2 мМ дінатрієвої солі аденозиндіфосфату, яка необхідна для агрегації тромбоцитів, перемішуючи протягом 10 хвилин та потім знову центрифугували 10 хвилин для осадження агрегатів. У надосадовій рідині визначали CD32⁺CD40⁺-мікрочастинок на проточному цитофлуориметрі «EPIC LX-MCL» (Beckman Coulter, США) з допомогою програми «System II™ software». Флюоресценцію викликали аргонним лазером з довжиною хвилі 488 нм. Ідентифікацію фенотипу ендотеліоцитів виконували з допомогою мишачих моноклональних антитіл (IgG) до поверхневих антигенів, мічених флюоресцентними барвниками (АТ до CD32 — фікоеритрином, АТ до CD40 — флюорисцеїнізотіоціанатом). Для контролю використовували мічені флюорисцентними барвниками мишачий IgG.

Після обстеження хворим, які входили до групи дослідження, до базової терапії додатково призначали аргініну цитрат та бетаїн – бетаргін у дозі 2000/2000 мг на добу у 2 прийоми per os, а група порівняння залишилася приймати лише базову терапію. Проводили оцінку результатів лікування даного дослідження через 2 місяці за допомогою повторного обстеження у вищевказаному обсязі. Протягом лікування та обстеження у хворих не було виявлено ускладнень, алергічних реакцій та непереносимості лікувальних засобів.

Статистична обробка отриманих даних результатів дослідження була проведена ліцензійною програмою KyPlot (KyensLab Inc., версія 5.0). Гіпотезу нормального розподілу перевіряли за критерієм Шапіро — Уїлка. Верифікацію вибірок, що належать до однієї сукупності, здійснювали за допомогою рангового критерію Краскела — Уолліса. Парний t-критерій Стюдента застосовували для порівняльного аналізу даних обстеження хворих до і після лікування, а при виникненні ненормального розподілу використовували непараметричний парний критерій Уїлкоксона. Дані, які необхідно було порівняти між трьома незалежними групами, за умов нормального розподілу, аналізували згідно непарного t-критерію Стюдента з поправкою Бонфероні, а при ненормальному розподілі за допомогою критерію Стілл-Двасс. Пошук взаємозв'язків між змінними проводився

кореляційним аналізом за Пірсоном, за умов ненормального - застосовували рангові кореляції за Спірменом. Дані статистичного аналізу показані у вигляді $X \pm \sigma$, де X – середнє значення, σ – середнє квадратичне відхилення. Отримані дані вважали достовірними, якщо рівень значимості p складав $<0,05$ [10].

Результати та їх обговорення.

Хворі, які приймали бетаргін, у порівнянні з хворими іншої групи, відзначали покращення настрою, появу бадьорості, підвищення працездатності, стабілізація клінічно перебігу стенокардії напруги: зменшення кількості і тривалості нападів болю в ділянці серця з 3-4 раз/тиждень до 1 разу, зменшилася частота прийому нітрогліцерину, збільшилася витривалість фізичного навантаження під час підйому по сходах, також покращився стан травної системи: зменшилося відчуття тяжкості та дискомфорту в правому підребер'ї, напади печії, відчуття гіркоти в роті та здуття живота. У групі порівняння під впливом стандартної терапії ІХС та НАЖХП теж мала місце незначна позитивна динаміка суб'єктивного стану хворих.

Аналіз рівня ЦК у хворих на ІХС та фоні НАЖХП показав підвищений вміст TNF α (9.85 ± 3.74 пг/мл) у здорових – 0,5 (процентильний інтервал - 0-6 пг/мл), вміст IL-10 складав 9.9 ± 2.12 пг/мл (у здорових – 5 (0-31) пг/мл), а вміст IL-6 склав 4.6 ± 1.21 пг/мл (норма – 2 (0-10) пг/мл). Підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ЦК) в умовах атерогенезу є результатом активації імунокомпетентних клітин та ендотелію (ЕТ), що підтверджено численими науковими дослідженнями [6]. TNF α один з головних медіаторів запалення, який утворюється в результаті впливу патогенних чинників та як наслідок підвищення транскрипційної активності NF- κ B. Цей цитокін підтримує механізм функціонування прозапальних процесів за участю NF- κ B й активуючого протеїну 1 (AP-1) за рахунок активації різних протеїніназ та фосфатаз [8,20].

Після 2 місяців терапії бетаргіном у хворих відбулося вірогідне зниження рівню TNF α у крові, відмічалася тенденція до зниження рівнів IL-6 ($p < 0,001$ та $p > 0,05$ відповідно) та достовірне підвищення IL-10 ($p < 0,004$). У групі порівняння також виявлено подібну картину - вірогідне зниження TNF α у крові, тенденція до зниження рівнів IL-6 ($p = 0,001$ та $p > 0,05$ відповідно) та достовірне підвищення IL-10 ($p < 0,0006$), що показує нам наявність протизапального ефекту в обох групах.

Проте провівши аналіз рівня (ЦЕМ) CD32 CD40 в крові хворих на ІХС та НАЖХП до лікування було встановлено підвищення даного показника – $2,94 \times 10^7$ /л, у здорових осіб - 1,3 (процентильний інтервал $1,05 - 2,11 \times 10^7$ /л) [6]. А після проведеної терапії у

групі дослідження було виявлено достовірне зниження (ЦЕМ) $CD32\ CD40= 2.04\pm 1.53$ ($p = 0,046$) порівняно з групою спостереження, де встановлено підвищення (ЦЕМ) $CD32\ CD40= 3.90\pm 2.19$ ($p>0,05$). Це говорить нам про зниження ознак запальної активації та дисфункції ЕТ під впливом бетаргіну, що свідчить про його ангіопротекторні властивості.

Під час ультразвукової імпульсної доплерографії судин печінки було виявлено підвищення кровотоку у ворітній вені у хворих на ІХС та НАЖХП $v=0.38$ м/с, у здорових осіб цей показник становить $v=0.18-0.28$ м/с, а також в печінкових венах $v=0.20$ м/с, тоді як у нормі $v=0.14-0.16$ м/с.

Та після терапії отримали достовірне зниження кровотоку у ворітній вені більш значиме $v=0.33\pm 0.07$ м/с ($p = 0,0002$), тобто на 16.3% у групі стандартного лікування з бетаргіном, ніж у групі зі стандартним лікуванням $v=0.35\pm 0.053$ м/с ($p = 0,02$) - 4.1% відповідно. Що також підтверджує покращення стану ендотелію судин. Дослідження кровотоку у печінкових венах обох груп показало незначне зниження показників ($p>0,05$).

З метою визначення впливу бетаргіну на структурно-функціональний стан серця хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП, проведено порівняльну оцінку показників центральної гемодинаміки за даними ЕхоКГ.

Таблиця 1

Показники центральної гемодинаміки, що характеризують систолічну та діастолічну функцію ЛШ, у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП під впливом терапії

Показник/Група $X \pm \sigma$	Контрольна група (стандартна терапія)		Група дослідження (стандартна терапія + Бетаргін)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФВ (ЛШ),%	54±3.51	55±3.25**	53±4.2	58±3.6***
DT	192±38.84	187±32.81* *	200±50.38	170±32.68* *
Е/А	0.803±0.15	0.823±0.13°	0.95±0.33	1.08±0.32**

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

Як зазначено вище у таб.1 після проведеного лікування систолічна функція ЛШ покращилася в обох групах, проте більш суттєво у хворих, що приймали бетаргін додатково ФВ ЛШ ($p < 0,001$) підвищилася на 8%, а у хворих групи порівняння збільшилася ФВ ЛШ ($p = 0,01$) - на 2%.

Діастолічна функція ЛШ оцінювалася за показником співвідношення фаз трансмітрального потоку E/A, який достовірно підвищився у групі, що вивчалися ($p = 0,003$), а також значення E/A нормалізувалося ($E/A > 1,0$). У групі ж порівняння спостерігалася тенденція до підвищення ($p > 0,05$). В усіх групах вірогідно зменшилося значення DT, проте при лікуванні з бетаргіном (на 15%), а лише стандартною терапією (на 2,7%).

За даними проведеного аналізу, під впливом стандартної терапії з бетаргіном більш суттєво, ніж при застосуванні стандартної терапії, покращилася систолічна та діастолічна функція ЛШ. Отже значні позитивні гемодинамічні зміни обґрунтовують ефективність застосування бетаргіна при стабільній ІХС та НАЖХП.

Таблиця 2

Експресія mRNA ІкВ 2- $\Delta\Delta C_t$

Група / Показник		Група порівняння		Група дослідження I (бетаргін)	
		до лікуван.	після лікуван.	до лікуван.	після лікуван.
Експресія mRNA ІкВ α , 2- ΔC_t	X	0,224	0,315	0,232	0,119
	m	$\pm 0,040$	$\pm 0,076$	$\pm 0,062$	$\pm 0,028$
	p	0,296		0,048	
2- $\Delta\Delta C_t$	X	0,424		-0,576*	
	(Q1-Q2)	(-0,589 - +1,817)		(-0,497 - -0,759)	

* - вірогідна різниця $2^{-\Delta\Delta C_t}$ з даними групи порівняння ($p < 0,01$)

Також під впливом бетаргіну вірогідно знизилася експресія гену mRNA I κ B α у мононуклеарах крові ($p = 0,048$) (табл. 2), на відміну від отриманих результатів у групі порівняння ($p > 0,05$).

Після прийому бетаргіну зниження експресії mRNA I κ B α , яка асоціюється зі зменшенням транскрипційної активності NF- κ B, та зниження рівня TNF- α та IL-6 у крові підтверджують протизапальну дію цього лікувального засобу на різних ланках сигнальної трансдукції. А зниження прозапального фону забезпечує зменшення проявів запальної активації ендотелію, що підтверджується в нашому дослідженні зниженням рівнів (ЦЕМ) CD32 CD40, в свою чергу це викликає зниження швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах, а також покращується центральна гемодинаміка

Наукові дослідження останніх років демонструють ефективну дію компонентів бетаргіна на ядерний фактор каппа В у мишей, що проявляється у пригніченні його активності за рахунок ядерного фактора-індукції кінази/I κ B кінази та мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPKs), а як відомо саме оксидативний стрес є пусковим механізмом ХСЗ [11,21].

Також компонент бетаргіну є донатором оксиду азоту (NO), відомого як ендотеліального фактору релаксації, який утворюється в ендотелії за участю ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Цей процес (ендотелійзалежна вазодилатація) лежить в основі регуляції кровотоку в судинах [18,19].

Висновки. Таким чином, при застосуванні бетаргіну разом з базовою терапією у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП встановлено позитивний вплив на клінічний перебіг даної патології, що обумовлено його діючим нормалізуючим впливом на рівень хронічного системного запалення після двох місяців лікування, на відміну від застосування лише базової терапії. В нашому дослідженні бетаргін зменшує рівень прозапальних ЦТ TNF α , і в меншій мірі IL-6 та знижує експресію I κ B α mRNA, що є ознакою зменшення транскрипційної активності NF- κ B. Також під впливом бетаргіну

зменшуються прояви ендотеліальної дисфункції та покращується структурно-функціональний стан серця, що сприяло поліпшенню загального стану хворих за критеріями якості життя. Отримані результати обґрунтовують доцільність та ефективність застосування бетаргіна у комплексній терапії ІХС та НАЖХП.

Є доцільним подальше вивчення інших ланок патогенетичних механізмів, на які впливає Бетаргін з метою розширення показів та рекомендацій застосування лікувального засобу в клінічній практиці внутрішніх хвороб.

Посилання

1. Shi A, Tao Z, Wei P, & Zhao J. Epidemiological aspects of heart. *Exp Ther Med diseases*. 2016;12(3):1645–1650
2. Drapkina OM. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti*. 2010;2: 72-78
3. Vakalyuk II, Virstyuk NH. Perebih stabil'noyi ishemichnoyi khvoroby sertsya na tli nealkohol'noyi zhyrovoyi khvoroby pechinky v reabilitatsynomu periodi pislya revaskulyaryzatsiynykh vtruchan'. *Visnyk naukovykh doslidzhen'*. 2016; 4: 23-25
4. Shul'pekova YuO. Patogeneticheskoy eznachenije lipidov pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii*. 2012;1: 45-56
5. Galkina E & Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:165–197.

6. Chekalina NI. Pokaznyk endotelial'noyi dysfunktsiyi u khvorykh na avtoimunnyy tyreoyidyt u poyednanni z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya. *J Clin Exp Med Res*. 2016;4(2): 293–302
7. Shchukin YUV, Medvedyeva EA. Korektsiya okysnoho stresu i zapalennya u patsiyentiv z aterosklerozom pry sudynnykh rekonstruktsiyakh. *Naukovyy visnyk natsional'noho medychnoho universytetu imeni O. O. Bohomol'tsya*. 2013; 3 (2/3): 206-212
8. Kaidashev IP. Aktivaciya yadernogo faktora kB kak molekulyarnoy osnovy patogeneza metabolicheskogo synroma. *Pathol Physiol and Experim Ther*. 2013; (3): 65-72
9. Hashizume M & Mihara M. Atherogenic effects of TNF- α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine*. 2012; 58(3): 424–430
10. Kharchenko NV, Anokhina HA, Kharchenko VV. Pechinkovi ta pozapechinkovi efekty likuval'noho kompleksu z L-arhininom ta betayinom u khvorykh iz metabolichnym syndromom. *Suchasna hastroenterolohiya*. 2015;3(83): 42-49
11. Kolesnikova YeV. Sovremenny patsiyent s zabolevaniyem pecheni i patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy: kakoy vybor sdelat'?. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014;2 (76):85-94
12. Icksoo Lee. Betaine is a positive regulator of mitochondrial respiration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015; 456: 621-625
13. Stepanov YuM. Arginin v meditsinskoj praktike. *Suchasna gastroenterologiya*. 2005;4: 121 – 127
14. Strutynskiy AV. Ekhokardiohrama: analiz i interpretatsiya: Moskva: MED; 2001: 208
15. Unifikovaniy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretinnoyi (visokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. *Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya. Novyny medytsyny i farmatsiyi. Kardiologiya i revmatologiya (tematychnyy nomer)*. 2016 roku; 572: 27-60
16. Sennikov SV, Silkov AN. Metody opredeleniya tsitokinov. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2005; 1(4): 22-27
17. Kutsenko NL, Savchenko LG, Kaydasheva EI, Kutsenko LA, Solochina IL & Kaydashev IP. Determination of circulating CD32⁺ CD40⁺ microparticles — modification of degradation assessment of endothelial cells. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2011;7: 20-23
18. Bode-Boger SM. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62 (13): 91 – 99

19. Neri I. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women . J Matern Fetal Neonatal Med. 2004;16: 23 – 28
20. 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
21. Amosova KM, Stremenyuk OT, Andryeyev YEV. Rol' endotelial'noyi dysfunktsiyi ta systemnoho imunnoho zapalennya u vynyknenni ishemiyi miokarda pry fizychnomu navantazhenni u khvorykh z hemodynamichno neznachushchym aterosklerozom vintsevykh arteriy sertsya. Ukrayins'kyy kardiologichnyy zhurnal. 2011;4: 14–19

УДК 616.12-005.4+616.36-08

**ЗАСТОСУВАННЯ БЕТАРГІНУ В ЛІКУВАННІ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ**

Мануша Ю.І, Казаков Ю.М., Мамонтова Т.В., Шликова О.А., Чекаліна Н.І.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Резюме. *Мета:* вивчення впливу бетаргіну на клінічний перебіг стабільної ІХС та НАЖХП, показники ХСЗ (TNF α , IL-6 та IL-10), ендотеліальної дисфункції, на стан центральної гемодинаміки та кровотоку вен печінки.

Матеріали і методи: У відкритому клінічному дослідженні взяло участь 83 особи хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, II ФК, СН 0-I у поєднанні з НАЖХП (стеатогепатозом). Хворим були проведені лабораторні дослідження з визначенням концентрації цитокінів у крові: TNF α , IL-6 та IL-10, експресії гену інгібітору каппа В α (IkB α), кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32 та CD40, й інструментальні: ЕхоКГ, з метою дослідження показників центральної гемодинаміки, та ультразвукову імпульсну доплерографію печінки для визначення швидкостей кровотоку у ворітній та печінкових венах.

Результати: Дослідження продемонструвало зниження рівнів прозапальних цитокінів, зменшення експресії гену інгібітору каппа В α (IkB α) та кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32 та CD40 в крові, покращення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночку та зниження швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах.

Висновки: Отримані результати обумовлюють доцільність рекомендувати застосування в практиці лікувального засобу бетаргін у хворих на ІХС у поєднанні з патологією гепато-біліарної системи, а саме з НАЖХП.

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

УДК 616.12-005.4+616.36-08

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТАРГИНА В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ

Мануша Ю.И., Казаков Ю.М., Мамонтова Т.В., Шлыкова О.А., Чекалина Н.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, м. Полтава

Резюме. *Цель:* изучение влияния бетаргина на клиническое течение стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), показатели ХСВ (TNF α , IL-6 и IL-10), эндотелиальной дисфункции, состояние центральной гемодинамики и кровотока вен печени.

Материалы и методы. В открытом клиническом исследовании приняло участие 83 человека больных ИБС: стенокардия напряжения стабильная, II ФК, СН 0-I в сочетании с НАЖБП (стеатогепатозом). Больным были проведены лабораторные исследования по определению концентрации цитокинов в крови: TNF α , IL-6 и IL-10, экспрессии гена ингибитора каппа В α (IkB α), количества циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ) CD32 и CD40, а также инструментальные: ЭхоКГ, с целью исследования показателей центральной гемодинамики, и ультразвуковую импульсную доплерографию печени для определения скоростей кровотока в воротной и печеночных венах.

Результаты. Исследование продемонстрировало снижение уровней провоспалительных цитокинов, уменьшение экспрессии гена ингибитора каппа В α (IkB α) и количества циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ) CD32 и CD40 в крови, улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка и снижение скорости кровотока в воротной и печеночных венах.

Выводы: Полученные результаты обуславливают целесообразность рекомендовать применение в практике лечебного средства бетаргин у больных ИБС в сочетании с патологией гепатобилиарной системы, а именно с НАЖБП.

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

УДК 616.12-005.4+616.36-08

**APPLICATION OF BETARGIN IN THE TREATMENT OF STABLE CORONARY HEART
DISEASE AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Yu.I. Manusha, Yu.M. Kazakov, T.V. Mamontova, O.A. Shlykova, N.I. Chekalina

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Summary. *The aim of the research:* To study the influence of betargin on the clinical course of stable coronary heart disease (CHD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), indicators of CSI (TNF α , IL-6 and IL-10), endothelial dysfunction, on the condition of central hemodynamics and blood flow in the liver veins.

Materials and methods: The study included 83 subjects of both sexes aged 40-69 years with the diagnosis of CHD: exertional stable angina, FC I-II, HF 0-I concurrent with NAFLD (steatohepatosis), in the absence of destabilization of the course for two months. In order to identify the diagnosis of CHD and NAFLD, the data of clinical, laboratory and instrumental studies were taken into account in accordance with the standards of patients' examination. All patients received standard therapy for 2 months. After that, they were divided into 2 groups – study group (35 subjects) and comparison group (48 people). At the beginning of the research, patients in both groups underwent echocardiography to study the parameters of central hemodynamics and ultrasound pulsed Doppler sonography of the liver to determine the rate of blood flow in the portal and hepatic veins. The concentration of cytokines (CK) in the blood was determined: TNF α , IL-6 and IL-10 using the enzyme immunoassay method; expression of kappa B kappa inhibitor (I κ B α) by real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR); the number of circulating endothelial microparticles (CEM) in the peripheral blood by detecting the expression of CD32 and CD40 antigens by flow cytometry. Further, the study group received the baseline therapy along with administering betargin at a dose of 2000/2000 mg twice a day per os, while the comparison group received only the baseline therapy. We evaluated the results of this study after 2 months by means of re-examination in the abovementioned volume of methods.

Results: In application of integrated therapy with betargin, the results of treatment showed a significant improvement in the general condition of patients: increased vigor and work capacity, stabilization of the clinical course of exertional angina: reduced number and duration of pain attacks in the heart region from 3-4 times / week to 1 time, decreased frequency of nitroglycerin intake, increased endurance of physical activity when climbing stairs. The state of the digestive system also improved: the feeling of gravity and discomfort in the right hypochondrium, the attacks of heartburn, feeling of bitterness in the mouth and bloating decreased. The application of this therapy had a positive effect on the state of central hemodynamics: the value of systolic function of LV (EF) was improved by 8% and LV diastolic function, which was evaluated by the ratio of the phases of transient flow E / A and DT.

The rate of blood flow in the portal vein significantly decreased: $v = 0.33 \pm 0.07$ m/s ($p = 0.0002$) by 16.3%. Moreover, a reliable decrease in CEM was observed: $CD32$ $CD40 = 2.04 \pm 1.53$ ($p = 0.046$), which indicates the reduction of endothelial dysfunction. After administration of betargin, a significant decrease in expression of the $iKB\alpha$ mRNA gene in mononuclear cells ($p = 0.048$) was observed, which is associated with reduced transcriptional activity of NF-kB and has an anti-inflammatory effect, that is also confirmed by a significant decrease in $TNF\alpha$ and a minor decrease of IL-6 ($p < 0.001$ and $p > 0.05$, respectively), as well as a reliable increase of IL-10 ($p < 0.004$).

Conclusion: The obtained results determine the expediency of recommending the use of betargin in the treatment of CHD concurrent with the hepatobiliary pathology, namely NAFLD.

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

Мануша Юлія Іванівна

моб. тел. +38 0955875916

роб. тел. +38 0532 688390

Адреса для листування:

вул. Київське Шосе 74а, 115.

м. Полтава, 36 000

E-mail: ulamanusa@gmail.com

