

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ПОЛЬЗА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ БЕТАИНА В ЗЕРНОВЫХ КУЛЬТУРАХ (ОБЗОР)

V.I. Polonsky

BIOLOGICAL ROLE AND HEALTH BENEFITS OF BETAININE IN CEREALS (REVIEW)

Полонский Вадим Игоревич – д-р биол. наук, проф. каф. ландшафтной архитектуры, ботаники, агроэкологии Красноярского государственного аграрного университета, г. Красноярск.
E-mail: vadim.polonskiy@mail.ru

Polonsky Vadim Igorevich – Dr. Biol. Sci., Prof., Chair of Landscape Architecture, Botany, Agroecology, Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk. E-mail: vadim.polonskiy@mail.ru

Цель исследования – анализ современной научной литературы по влиянию на здоровье человека бетаина, входящего в состав зерновых культур. К веществам, способствующим профилактике ряда серьезных заболеваний человека, относится бетаин, который содержится в зерновых культурах. Известно, что бетаин осуществляет несколько функций в организмах растений и животных, это осмолит, шаперон и донор метильной группы. Установлено, что суточная доза бетаина для большинства людей (в разных группах населения) составляет от 100 до 300 мг. Сегодня представляется весьма вероятным, что нарушения метаболизма бетаина вследствие повышения концентрации гомоцистеина в плазме крови являются фактором риска развития атеросклеротических заболеваний сосудов, а также появления тромбозов. Найдено, что алейроновые фракции зерна и пшеничные отруби способны выступать хорошим источником бетаина, оказывающим благоприятное физиологическое действие на человека. Показано более чем двукратное увеличение содержания бетаина в плазме крови после употребления как пшеничных отрубей, так и алейроновых фракций зерна по сравнению с исходным уровнем. Установлено, что бетаиновая терапия может предотвращать сосудистые события и иметь клинические преимущества в защите от аллергии, уменьшении риска возникновения некоторых форм рака, продлении сроков выживаемости онкологических больных, снижении резистентности к инсулину.

Исходя из этого, бетаин сегодня используется в качестве ингредиента функционального питания и пищевой добавки. Хотя зерновые культуры считаются одним из основных компонентов питания человека, исследований содержания в них бетаина проведено недостаточно, а в Российской Федерации публикации по указанной теме практически отсутствуют. Обзор современной литературы предлагается с целью привлечения внимания генетиков, селекционеров, физиологов растений, биотехнологов и растениеводов к указанной проблеме.

Ключевые слова: содержание бетаинов, функциональные продукты питания, здоровье человека, зерновые злаки.

The research objective is the analysis of modern scientific literature on the influence of betaine which is a part of grain crops on human health. Betaine which is present in grain crops belongs to the substances promoting the prevention of the number of serious diseases of the man. It is known that betaine carries out some functions in organisms of plants and animals: it is an osmolite, a chaperone, and a methyl group donor. It is established that daily dose of betaine for most of people (in different groups of the population) makes from 100 to 300 mg. Today, it is very likely that violations of betaine metabolism due to increased concentrations of homocysteine in blood plasma are a risk factor for atherosclerotic vascular diseases, as well as the appearance of thrombosis. It is found that aleurone fractions of grain and wheat bran are able

to act as a good source of betaine, which has a favorable physiological effect on human beings. More than double increase of betaine content in blood plasma after using both wheat bran and aleurone fractions of grain in comparison with the initial level is shown. It has been demonstrated that betaine therapy can prevent vascular events and have clinical benefits in protecting against allergies, reducing the risk of certain forms of cancer, extending the survival time of cancer patients, reducing insulin resistance. Basing on this, betaine is now used as an ingredient of functional food and food additive today. Although cereals are considered to be one of the main components of human nutrition, the studies of the betaine content in them have been carried out insufficiently, and in the Russian Federation there are practically no publications on this topic. The review of modern literature is offered for the purpose of drawing attention of geneticists, selectors, physiologists of plants, biotechnologists and plant breeders to specified problem.

Keywords: *betaine content, functional food, human health, cereals.*

Введение. Полтора века тому назад немецкий химик Г. Шейблер выделил новое органическое вещество из сахарной свеклы (*Beta vulgaris*) и назвал его «бетаином». Химическое соединение, описанное ученым, представляло собой триметильное производное самой маленькой аминокислоты глицина, N,N,N-триметилглицин. Теперь его часто называют «глицин бетаином», чтобы отличить от родственных соединений, а именно: пролин бетаина, β-аланин бетаина, бетаницина, тригонеллина, карнитина [23, 33].

Известно, что бетаин осуществляет несколько основных функций в организмах растений и животных: во-первых, это главный осмотический агент, который накапливается в большинстве тканей и помогает осуществлять регуляцию объема клеток; во-вторых, это возможный шаперон, необходимый для стабилизации структуры нативного белка и предотвращения его деградации в стрессовых условиях; в третьих, у высших животных и человека – это донор метильной группы в метаболическом процессе трансметилирования гомоцистеина [7]. В организме человека бетаин повышает стабильность молекул белка за счет усиления структуры ок-

ружающей их воды и эффективного ослабления денатурирующего влияния мочевины [9].

Как совместимый осмолит, он защищает клетки от осмотического стресса, достигая миллимолярных концентраций в некоторых типах тканей [5]. Следует отметить, что уникальные свойства бетаина заключаются в его химической структуре. Как известно, осмолиты – небольшие органические соединения, которые накапливаются растительными и животными клетками в состоянии стресса во время действия неблагоприятных внешних факторов. Органические осмолиты являются совместимыми растворенными веществами, поскольку их взаимодействие с биологическими макромолекулами не мешает выполнению клеточных функций [39].

В организме млекопитающих и человека роль бетаина заключается в поставке метильных групп для превращения непротеиногенной аминокислоты гомоцистеина в метионин при помощи фермента бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы. Бетаин поступает в организм человека с пищей, а также может синтезироваться путем двухступенчатого окисления свободного холина при помощи холин дегидрогеназы [8]. Как бетаин, так и холин широко представлены в разнообразных продовольственных продуктах. Диетическими источниками холина в основном являются яйца, говядина, свинина, печень, морепродукты и молоко, бетаин получают из некоторых зерновых культур, свеклы и шпината [6, 10, 11, 37].

Исследования функций бетаина, выполненные в последние годы, свидетельствуют о широком спектре его пользы для здоровья [8, 32]. Хотя зерновые культуры считаются одним из основных компонентов питания человека, исследований содержания в них бетаина проведено недостаточно, а в Российской Федерации публикации по указанной теме практически отсутствуют.

Цель исследования: анализ современной научной литературы по влиянию на здоровье человека бетаина, входящего в состав зерновых культур.

Содержание бетаина в организме человека

Бетаин является важным функциональным веществом, он присутствует практически во всех тканях человека. В плазме крови здоровых людей бетаин находится обычно на уровне

20–70 мкмоль/л [23]. Известно, что суточная доза бетаина для большинства людей (в разных группах населения) составляет от 100 до 300 мг и редко превышает 400–500 мг [9, 35], при этом высказывались мнения о том, что ежедневный прием бетаина может составлять более 1 г в день [8]. На основе оценок имеющихся в литературе сведений о потреблении пищевых продуктов сделано заключение, что в организм человека зерно поставляет в составе Западной диеты приблизительно 60–67 % бетаина и 20–40 % в диетах Юго-Восточной Азии [31]. Диета, основанная на ежедневном потреблении 100 г цельнозерновой пшеницы, обеспечивает поступление 231 мг бетаина в сутки [30]. По итогам выполненных исследований среднее потребление бетаина человеком было оценено в 131 мг/сут (119 мг/сут у женщин и 147 – у мужчин) или 298 мг/сут [31, 35]. При этом трудно разработать долгосрочную приемлемую диету, которая способна обеспечить поступление более 800 мг/сут бетаина [23]. Европейская комиссия, основываясь на сохранении здоровья человека, утвердила требования, предъявляемые к бетаину, для его использования в пищевых добавках в ЕС: бетаин должен быть получен из естественных источников, натурального продовольственного сырья [36].

Роль бетаина в уменьшении циркуляции гомоцистеина в крови

Сегодня представляется весьма вероятным, что нарушения метаболизма бетаина могут сопровождаться развитием сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Установлено, что повышение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови является фактором риска развития атеросклеротических заболеваний коронарных, церебральных и периферических сосудов, а также появления артериальных и венозных тромбозов [3]. Поэтому в последние годы большое внимание отводится изучению роли бетаина в обеспечении уменьшения циркуляции гомоцистеина в крови и как биомаркера повышенного риска сосудистых заболеваний [2]. Ученые исследуют диетические источники бетаина и его предшественника холина с позиций потенциального влияния этих веществ на здоровье человека [1, 17, 28, 30]. В этом плане установлено, что биодоступность диетического бетаина довольно высока, так как он хорошо растворим в воде и не связан с белком [1].

В настоящее время известен широкий спектр медицинских преимуществ бетаина [8, 23]. Так, установлено, что долгосрочное добавление бетаина в пищу оказывает длительное положительное влияние на снижение концентрации циркулирующего гомоцистеина [26]. Найдено, что алейроновые фракции зерна и пшеничные отруби способны выступать хорошим источником бетаина, оказывающим благоприятное физиологическое действие на человека. Показано более чем двукратное увеличение содержания бетаина в плазме крови после употребления как пшеничных отрубей, так и алейроновых фракций зерна по сравнению с исходным уровнем [15, 18, 27].

В другой работе было изучено влияние богатой алейроновыми фракциями зерна диеты на метаболические факторы риска у пожилых людей с избыточным весом. Восемьдесят внешне здоровых мужчин и женщин включали в свой рацион в течение четырех недель либо обогащенные алейроновой фракцией зерновые продукты (27 г/сут), либо контрольные продукты, сбалансированные по клетчатке и макроэлементам. Результаты показали, что потребление продуктов, обогащенных алейроновыми фракциями зерна, приводило к достоверно более высоким концентрациям бетаина и более низким концентрациям гомоцистеина в плазме крови. Это сопровождалось значительным снижением содержания сывороточного холестерина низкой плотности [28].

В литературе описаны результаты проведенного метаанализа экспериментальных работ, в которых изучалось ежедневное добавление бетаина для определения диапазона его эффектов на снижение содержания гомоцистеина в плазме крови. Полученная объединенная оценка влияния включения бетаина в диету на уровень гомоцистеина была статистически значимой [25]. Выполненные исследования показали, что бетаин играет важную роль в профилактике ряда серьезных заболеваний человека. Установлено, что бетаиновая терапия сама по себе может предотвращать сосудистые события и может иметь клинические преимущества при других расстройствах в случае ее использования в качестве вспомогательной терапии [8, 20, 29].

Механизмы влияния биотина на уменьшение риска возникновения заболеваний

Имеющаяся в публикациях информация свидетельствует, что бетаин регулирует работу ферментов, участвующих в гомоцистеин/метиониновом цикле. Одним из основных механизмов, с помощью которого это происходит, является изменение активности ферментов или изменение их статуса фосфорилирования через специфические киназы [12]. Кроме того, было показано, что бетаин приводит к повышению регуляции митохондриального дыхания и активности цитохром-С-оксидазы в клетках [21]. Отметим, что митохондриальные и антиоксидантные регулирующие свойства бетаина могут играть первоочередную роль в его механизмах гепатопротекции [16].

Кроме описания позитивных результатов влияния диетического бетаина на снижение сердечно-сосудистых заболеваний в литературе приводятся обнадеживающие данные о роли этого вещества: в защите от аллергии [34], уменьшении риска возникновения рака кишечника [40], продлении сроков выживаемости некоторых онкологических больных [13], предотвращении гиперлипидемии [19], снижении резистентности к инсулину [14].

В экспериментах, выполненных на мышах, было установлено, что при метионин-холиновой недостаточности бетаин уменьшает уровни сывороточных липопротеидов низкой плотности, в то же время он увеличивает содержание липопротеидов высокой плотности. По мнению авторов, благоприятное действие бетаина в этих условиях было связано со снижением окислительного стресса [38]. Исследования, выполненные на грызунах, показали, что эффективные диетические добавки бетаина могут иметь полезные нейропротекторные свойства, возможно, способствуя профилактике и/или контролю болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и глаукомы, одновременно уменьшая повреждение нейронов, связанное с травмой мозга или инсультом [24].

В целом выполненные научные исследования показали положительный вклад бетаина в сохранение здоровья человека и животных [4, 8, 9, 23, 41].

Заключение. Присутствие бетаина в организме является необходимым условием для

превращения гомоцистеина в метионин. Сегодня представляется весьма вероятным, что нарушения метаболизма бетаина сопровождаются повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови, что является фактором риска развития атеросклеротических заболеваний сосудов и появлением тромбозов. Показано, что бетаиновая терапия может предотвращать сосудистые события и иметь клинические преимущества в защите от аллергии, уменьшении риска возникновения некоторых форм рака, продлении сроков выживаемости онкологических больных, снижении резистентности к инсулину.

Исходя из этого, бетаин сегодня используется в качестве ингредиента функционального питания и пищевой добавки. Зерновые продукты относятся к основным пищевым источникам бетаина во многих группах населения. В последние годы в некоторых западных странах начаты работы по изучению содержания бетаина в различных культурных и диких видах злаков. В России работы, посвященные изучению этих важных химических соединений в зерне, практически полностью отсутствуют.

Литература

1. *Atkinson W., Elmslie J., Lever M., Chambers S.T., George P.M.* Dietary and supplementary betaine: Acute effects on plasma betaine and homocysteine concentrations under standard and postmethionine load conditions in healthy male subjects // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 577–585.
2. *Bates C.J., Mansoor M.A., Pentieva K.D., Hamer M., Mishra G.D.* Biochemical risk indices, including plasma homocysteine, that prospectively predict mortality in older British people: The national diet and nutrition survey of people aged 65 years and over // *British Journal of Nutrition*. – 2010. – Vol. 104, № 6. – P. 893–899.
3. *Bertoia M.L., Pai J.K., Cooke J.P., Joosten M.M., Mittleman M.A., Rimm E.B., Mukamal K.J.* Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235, № 1. – P. 94–101.

4. Bjorcka I., Ostman E., Kristensen M., Anson N.M., Price R.K., Haenen M.M., Havenaar R., Knudsen K.E., Frid A., Mykkanen H., Welch R.W., Riccardi G. Cereal grains for nutrition and health benefits: Overview of results from in vitro, animal and human studies in the HEALTHGRAIN project // Trends in Food Science and Technology. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 87–100.
5. Burg M.B., Ferraris J.D., Dmitrieva N.I. Cellular response to hyperosmotic stresses // Physiological Reviews. – 2007. – Vol. 87, № 4. – P. 1441–1474.
6. Cho C.E., Taesuwan S., Malysheva O.V., Bender E., Yan J., Caudill M.A. Choline and one-carbon metabolite response to egg, beef and fish among healthy young men: A short-term randomized clinical study // Clinical Nutrition Experimental. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 1–11.
7. Cholewa J.M., Newmire D.E., Rossi F.E., Guimarães-Ferreira L., Zanchi N.E. An Overview of Betaine Supplementation, Sports Performance, and Body Composition. Nutrition and Enhanced Sports Performance (Second Edition). London, San Diego, CA, Academic Press, 2019. Chapter 60. – P. 691–706.
8. Craig S.A. Betaine in human nutrition // American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 80, № 3. – P. 539–549.
9. Day C.R., Kempson S.A. Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease // Biochimica et Biophysica Acta. – 2016. – Vol. 1860. – P. 1098–1106.
10. de Zwart F.J., Slow S., Payne R.J., Lever M., George P.M., Gerrard J.A. Glycine betaine and glycine betaine analogues in common foods // Food Chemistry. – 2003. – Vol. 83, № 2. – P. 197–204.
11. Filipcev B.V., Brkljaca J.S., Krulj J.A., Bodroza-Solarov M.I. The betaine content in common cereal-based and gluten-free food from local origin // Food and Feed Research. – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 129–138.
12. Figueroa-Soto C.G., Valenzuela-Soto E.M. Glycine betaine rather than acting only as an osmolyte also plays a role as regulator in cellular metabolism. Biochimie. – 2018. – Vol. 147, № 4. – P. 89–97.
13. Galvan-Portillo M.V., Onate-Ocana L.F., Perez-Perez G.I., Chen J., Herrera-Goepfert R., Chihu-Amparan L., Flores-Luna L., Mohar-Betancourt A., Lopez-Carrillo L. Dietary folate and vitamin B12 intake before diagnosis decreases gastric cancer mortality risk among susceptible MTHFR 677TT carriers // Nutrition. – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 201–208.
14. Gao X., Wang Y., Sun G. High dietary choline and betaine intake is associated with low insulin resistance in the Newfoundland population // Nutrition. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 28–34.
15. Hamill L.L., Keaveney E.M., Price R.K., Wallace J.M., Strain J.J., Welch R.W. Absorption of ferulic acid in humans after consumption of wheat bran and wheat aleurone fractions // Proceedings of the Nutrition Society. – 2008. – Vol. 67. – P. E255.
16. Heidari R., Niknahad H., Sadeghi A., Mohammadi H., Ghanbarinejad V., Ommati M.M., Hosseini A., Azarpira N., Khodaei F., Farshad O., Rashidi E., Siavashpour A., Najibi A., Ahmadi A., Jamshidzadeh A. Betaine treatment protects liver through regulating mitochondrial function and counteracting oxidative stress in acute and chronic animal models of hepatic injury // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 103, № 7. – P. 75–86.
17. Hoffman M.C., Olincy A., D'Alessandro A., Reisz J.A., Hansen K.C., Hunter S.K., Freedman R., Ross R.G. Effects of phosphatidylcholine and betaine supplements on women's serum choline // Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism. – 2019. – Vol. 16. – P. 100094.
18. Keaveney E., Hamill L., Price R., Wallace J., McNulty H., Ward M., Strain J.J., Ueland P.M., Scott J.M., Molloy A.M., Welch R.W. Evaluation of the uptake of bioactive components from wheat-bran and wheat-aleurone fractions in healthy adults // Proceedings of the Nutrition Society. – 2008. – Vol. 67. – P. E 244.
19. Kiraz K.Z., Genc S., Bekpınar S., Ünlücerci Y., Çevik A., Olgaç V., Gürdöl F., Uysal M. Effects of betaine supplementation on nitric oxide metabolism, atherosclerotic parameters, and fatty liver in guinea pigs fed a high cholesterol plus methionine diet // Nutrition. – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 41–48.

20. Lawson-Yuen A., Levy H.L. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2006. – Vol. 88, № 3. – P. 201–207.
21. Lee I. Betaine is a positive regulator of mitochondrial respiration // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2015. – Vol. 456, № 2. – P. 621–625.
22. Lever M., George P.M., Dellow W.J., Scott R.S., Chambers S.T. Homocysteine, glycine betaine, and N,N-dimethylglycine in patients attending a lipid clinic // *Metabolism Clinical and Experimental*. – 2005. – Vol. 54, № 1. – P. 1–14.
23. Lever M., Slow S. The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism // *Clinical Biochemistry*. – 2010. – Vol. 43. – P. 732–744.
24. McCarty M.F., O'Keefe J.H., Nicolantonio J.J.D. A Diet Rich in Taurine, Cysteine, Folate, B₁₂ and Betaine May Lessen Risk for Alzheimer's Disease By Boosting Brain Synthesis of Hydrogen Sulfide // *Medical Hypotheses*. – 2019. – Vol. 132, № 11. – P. 109356.
25. McRae M.P. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis // *Journal of Chiropractic Medicine*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 20–25.
26. Olthof M.R., van Vliet T., Boelsma E., Verhoef P. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women // *Journal of Nutrition*. – 2003. – Vol. 133. – P. 4135–4138.
27. Price R., Keaveney E., Hamill L., Wallace J., McNulty H., Ward M., Strain J.J., Ueland P.M., Scott J.M., Molloy A.M., Welch R.W. Plasma uptake of methyl donors from wheat fractions by human subjects // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2007. – Vol. 66. – P. 114A.
28. Price R.K., Keaveney E.M., Hamill L.L., Wallace J.M.W., Ward M., Ueland P.M., McNulty H., Strain J.J., Parker M.J., Welch R.W. Consumption of wheat aleurone-rich foods increases fasting plasma betaine and modestly decreases fasting homocysteine and LDL cholesterol in adults // *Journal of Nutrition*. – 2010. – Vol. 140, № 12. – P. 2153–2157.
29. Rajaie S., Esmailzadeh A. Dietary choline and betaine intakes and risk of cardiovascular diseases: review of epidemiological evidence // *ARYA Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 78–86.
30. Ross A.B., Bruce S.J., Blondel-Lubrano A., Oguey-Araymon S., Beaumont M., Bourgeois A. A whole-grain cereal-rich diet increases plasma betaine, and tends to decrease total and LDL-cholesterol compared with a refined-grain diet in healthy subjects // *British Journal of Nutrition*. – 2011. – Vol. 105, № 10. – P. 1492–1502.
31. Ross A.B., Zangger A., Guiraud S.P. Cereal foods are the major source of betaine in the Western diet – Analysis of betaine and free choline in cereal foods and updated assessments of betaine intake // *Food Chemistry*. – 2014. – Vol. 145. – P. 859–865.
32. Schwahn B.C., Hafner D., Hohlfeld T., Balkenhol N., Laryea M.D., Wendel U. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 55, № 1. – P. 6–13.
33. Servillo L., Giovane A., Casale R., Balestrieri M.L., Cautela D., Paolucci M., Siano F., Volpe M.G., Castaldo D. Betaines and related ammonium compounds in chestnut (*Castanea sativa* Mill.) // *Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 196. – P. 1301–1309.
34. Sharma S., Litonjua A. Asthma, allergy, and responses to methyl donor supplements and nutrients // *Journal of Allergy Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133, № 5. – P. 1246–1254.
35. Slow S., Donnaggio M., Cressey P.J., Lever M., George P.M., Chambers S.T. The betaine content of New Zealand foods and estimated intake in the New Zealand diet // *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2005. – Vol. 18. – P. 473–485.
36. Tiihonen K.K., Riihinen K., Lyyra M., Sarkkinen E., Craig S.A.S., Tenning P. Authorised EU health claims for betaine // *Foods, Nutrients and Food Ingredients with Authorised Eu Health Claims*. Woodhead Publishing, 2014. – Chapter 12. – P. 251–273.
37. Vennemann F.B., Ioannidou S., Valsta L.M., Dumas C., Marga C., Mensink G.B. Dietary in-

- take and food sources of choline in European populations // *British Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 114. – P. 2046–2055.
38. Veskovic M., Mladenovic D., Milenkovic M., Tosic J., Borozan S., Gopcevic K., Labudovic-Borovic M., Dragutinovic V., Vucevic D., Jorgacevic B., Isakovic A., Trajkovic V., Radosavljevic T. Betaine modulates oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and Akt/mTOR signaling in methionine-choline deficiency-induced fatty liver disease // *European Journal of Pharmacology*. – 2019. – Vol. 848, № 1. – P. 39–48.
 39. Yancey P.H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses // *Journal of Experimental Biology*. – 2005. – Vol. 208. – P. 2819–2830.
 40. Youn J., Cho E., Lee J.E. Association of choline and betaine levels with cancer incidence and survival: A meta-analysis // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 100–109.
 41. Zeisel S.H. Metabolic crosstalk between choline/1-carbon metabolism and energy homeostasis // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51. – P. 467–475.
 42. eral artery disease // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235, № 1. – P. 94–101.
 4. Bjorcka I., Ostman E., Kristensen M., Anson N.M., Price R.K., Haenen M.M., Havenaar R., Knudsen K.E., Frid A., Mykkanen H., Welch R.W., Riccardi G. Cereal grains for nutrition and health benefits: Overview of results from in vitro, animal and human studies in the HEALTHGRAIN project // *Trends in Food Science and Technology*. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 87–100.
 5. Burg M.B., Ferraris J.D., Dmitrieva N.I. Cellular response to hyperosmotic stresses // *Physiological Reviews*. – 2007. – Vol. 87, № 4. – P. 1441–1474.
 6. Cho C.E., Taesuwan S., Malysheva O.V., Bender E., Yan J., Caudill M.A. Choline and one-carbon metabolite response to egg, beef and fish among healthy young men: A short-term randomized clinical study // *Clinical Nutrition Experimental*. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 1–11.
 7. Cholewa J.M., Newmire D.E., Rossi F.E., Guimarães-Ferreira L., Zanchi N.E. An Overview of Betaine Supplementation, Sports Performance, and Body Composition. *Nutrition and Enhanced Sports Performance* (Second Edition). London, San Diego, CA, Academic Press, 2019. Chapter 60. – P. 691–706.

Literatura

1. Atkinson W., Elmslie J., Lever M., Chambers S.T., George P.M. Dietary and supplementary betaine: Acute effects on plasma betaine and homocysteine concentrations under standard and postmethionine load conditions in healthy male subjects // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 577–585.
2. Bates C.J., Mansoor M.A., Pentieva K.D., Hamer M., Mishra G.D. Biochemical risk indices, including plasma homocysteine, that prospectively predict mortality in older British people: The national diet and nutrition survey of people aged 65 years and over // *British Journal of Nutrition*. – 2010. – Vol. 104, № 6. – P. 893–899.
3. Bertoia M.L., Pai J.K., Cooke J.P., Joosten M.M., Mittleman M.A., Rimm E.B., Mukamal K.J. Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235, № 1. – P. 94–101.
8. Craig S.A. Betaine in human nutrition // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 80, № 3. – P. 539–549.
9. Day C.R., Kempson S.A. Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2016. – Vol. 1860. – P. 1098–1106.
10. de Zwart F.J., Slow S., Payne R.J., Lever M., George P.M., Gerrard J.A. Glycine betaine and glycine betaine analogues in common foods // *Food Chemistry*. – 2003. – Vol. 83, № 2. – P. 197–204.
11. Filipcev B.V., Brkljaca J.S., Krulj J.A., Bodroza-Solarov M.I. The betaine content in common cereal-based and gluten-free food from local origin // *Food and Feed Research*. – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 129–138.
12. Figueroa-Soto C.G., Valenzuela-Soto E.M. Glycine betaine rather than acting only as an osmolyte also plays a role as regulator in cel-

- lular metabolism. *Biochimie.* – 2018. – Vol. 147, № 4. – S. 89–97.
13. Galvan-Portillo M.V., Onate-Ocana L.F., Perez-Perez G.I., Chen J., Herrera-Goepfert R., Chihu-Amparan L., Flores-Luna L., Mohar-Betancourt A., Lopez-Carrillo L. Dietary folate and vitamin B12 intake before diagnosis decreases gastric cancer mortality risk among susceptible MTHFR 677TT carriers // *Nutrition.* – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 201–208.
 14. Gao X., Wang Y., Sun G. High dietary choline and betaine intake is associated with low insulin resistance in the Newfoundland population // *Nutrition.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 28–34.
 15. Hamill L.L., Keaveney E.M., Price R.K., Wallace J.M., Strain J.J., Welch R.W. Absorption of ferulic acid in humans after consumption of wheat bran and wheat aleurone fractions // *Proceedings of the Nutrition Society.* – 2008. – Vol. 67. – P. E255.
 16. Heidari R., Niknahad H., Sadeghi A., Mohammadi H., Ghanbarinejad V., Ommati M.M., Hosseini A., Azarpira N., Khodaei F., Farshad O., Rashidi E., Siavashpour A., Najibi A., Ahmadi A., Jamshidzadeh A. Betaine treatment protects liver through regulating mitochondrial function and counteracting oxidative stress in acute and chronic animal models of hepatic injury // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2018. – Vol. 103, № 7. – P. 75–86.
 17. Hoffman M.C., Olincy A., D'Alessandro A., Reisz J.A., Hansen K.C., Hunter S.K., Freedman R., Ross R.G. Effects of phosphatidylcholine and betaine supplements on women's serum choline // *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism.* – 2019. – Vol. 16. – P. 100094.
 18. Keaveney E., Hamill L., Price R., Wallace J., McNulty H., Ward M., Strain J.J., Ueland P.M., Scott J.M., Molloy A.M., Welch R.W. Evaluation of the uptake of bioactive components from wheat-bran and wheat-aleurone fractions in healthy adults // *Proceedings of the Nutrition Society.* – 2008. – Vol. 67. – P. E 244.
 19. Kiraz K.Z., Genc S., Bekpınar S., Ünlücerci Y., Çevik A., Olgaç V., Gürdöl F., Uysal M. Effects of betaine supplementation on nitric oxide metabolism, atherosclerotic parameters, and fatty liver in guinea pigs fed a high cholesterol plus methionine diet // *Nutrition.* – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 41–48.
 20. Lawson-Yuen A., Levy H.L. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2006. – Vol. 88, № 3. – P. 201–207.
 21. Lee I. Betaine is a positive regulator of mitochondrial respiration // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2015. – Vol. 456, № 2. – P. 621–625.
 22. Lever M., George P.M., Dellow W.J., Scott R.S., Chambers S.T. Homocysteine, glycine betaine, and N,N-dimethylglycine in patients attending a lipid clinic // *Metabolism Clinical and Experimental.* – 2005. – Vol. 54, № 1. – P. 1–14.
 23. Lever M., Slow S. The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism // *Clinical Biochemistry.* – 2010. – Vol. 43. – P. 732–744.
 24. McCarty M.F., O'Keefe J.H., Nicolantonio J.J.D. A Diet Rich in Taurine, Cysteine, Folate, B12 and Betaine May Lessen Risk for Alzheimer's Disease By Boosting Brain Synthesis of Hydrogen Sulfide // *Medical Hypotheses.* – 2019. – Vol. 132, № 11. – P. 109356.
 25. McRae M.P. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis // *Journal of Chiropractic Medicine.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 20–25.
 26. Olthof M.R., van Vliet T., Boelsma E., Verhoef P. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women // *Journal of Nutrition.* – 2003. – Vol. 133. – P. 4135–4138.
 27. Price R., Keaveney E., Hamill L., Wallace J., McNulty H., Ward M., Strain J.J., Ueland P.M., Scott J.M., Molloy A.M., Welch R.W. Plasma uptake of methyl donors from wheat fractions by human subjects // *Proceedings of the Nutrition Society.* – 2007. – Vol. 66. – P. 114A.
 28. Price R.K., Keaveney E.M., Hamill L.L., Wallace J.M.W., Ward M., Ueland P.M., McNulty H., Strain J.J., Parker M.J., Welch R.W. Consumption of wheat aleurone-rich foods increases fasting plasma betaine and modestly decreases fasting homocysteine and LDL cho-

- lesterol in adults // *Journal of Nutrition*. – 2010 – Vol. 140, № 12. – P. 2153–2157.
29. *Rajaie S., Esmailzadeh A.* Dietary choline and betaine intakes and risk of cardiovascular diseases: review of epidemiological evidence // *ARYA Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 78–86.
30. *Ross A.B., Bruce S.J., Blondel-Lubrano A., Oguey-Araymon S., Beaumont M., Bourgeois A.* A whole-grain cereal-rich diet increases plasma betaine, and tends to decrease total and LDL-cholesterol compared with a refined-grain diet in healthy subjects // *British Journal of Nutrition*. – 2011. – Vol. 105, № 10. – P. 1492–1502.
31. *Ross A.B., Zangger A., Guiraud S.P.* Cereal foods are the major source of betaine in the Western diet – Analysis of betaine and free choline in cereal foods and updated assessments of betaine intake // *Food Chemistry*. – 2014. – Vol. 145. – P. 859–865.
32. *Schwahn B.C., Hafner D., Hohlfeld T., Balkenhol N., Laryea M.D., Wendel U.* Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 55, № 1. – P. 6–13.
33. *Servillo L., Giovane A., Casale R., Balestrieri M.L., Cautela D., Paolucci M., Siano F., Volpe M.G., Castaldo D.* Betaines and related ammonium compounds in chestnut (*Castanea sativa* Mill.) // *Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 196. – P. 1301–1309.
34. *Sharma S., Litonjua A.* Asthma, allergy, and responses to methyl donor supplements and nutrients // *Journal of Allergy Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133, № 5. – P. 1246–1254.
35. *Slow S., Donnaggio M., Cressey P.J., Lever M., George P.M., Chambers S.T.* The betaine content of New Zealand foods and estimated intake in the New Zealand diet // *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2005. – Vol. 18. – P. 473–485.
36. *Tiihonen K.K., Riihinen K., Lyyra M., Sarkkinen E., Craig S.A.S., Tenning P.* Authorised EU health claims for betaine // *Foods, Nutrients and Food Ingredients with Authorised Eu Health Claims*. Woodhead Publishing, 2014. – Chapter 12. – P. 251–273.
37. *Vennemann F.B., Ioannidou S., Valsta L.M., Dumas C., Marga C., Mensink G.B.* Dietary intake and food sources of choline in European populations // *British Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 114. – P. 2046–2055.
38. *Veskovic M., Mladenovic D., Milenkovic M., Tosic J., Borozan S., Gopcevic K., Labudovic-Borovic M., Dragutinovic V., Vucevic D., Jorgacevic B., Isakovic A., Trajkovic V., Radosavljevic T.* Betaine modulates oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and Akt/mTOR signaling in methionine-choline deficiency-induced fatty liver disease // *European Journal of Pharmacology*. – 2019. – Vol. 848, № 1. – P. 39–48.
39. *Yancey P.H.* Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses // *Journal of Experimental Biology*. – 2005. – Vol. 208. – P. 2819–2830.
40. *Youn J., Cho E., Lee J.E.* Association of choline and betaine levels with cancer incidence and survival: A meta-analysis // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 100–109.
41. *Zeisel S.H.* Metabolic crosstalk between choline/1-carbon metabolism and energy homeostasis // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51. – P. 467–475.

