



Новые подходы к нутрициальному сопровождению беременности: фокус на холин

Громова О.А.¹,
Торшин И.Ю.¹,
Тетруашвили Н.К.²

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, 119333, г. Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Холин – недостаточно потребляемый и существенно недооцененный микронутриент для нутрициальной поддержки беременности. Для большинства беременных синтезируемого в организме холина катастрофически недостаточно для обеспечения системы «мать–плацента–плод». В статье представлены результаты систематического компьютерного анализа 4925 публикаций по фармакологии холина у беременных, осуществленного методами топологического и метрического анализа данных. Описаны молекулярные механизмы действия холина, участие в поддержании функции сосудов плаценты, роль холина в профилактике врожденных пороков развития нервной системы плода. Рассмотрены долговременные последствия дефицита холина во время беременности, перспективы компенсации холином избыточного потребления жиров или алкоголя во время беременности. Холин, омега-3 ПНЖК (прежде всего докозагексаеновая кислота), лютеин, фолаты и другие микронутриенты необходимы для закрытия нервной трубки на ранних сроках беременности. Адекватное потребление холина и синергидных ему микронутриентов во II и III триместре способствует нормальному развитию памяти и когнитивных способностей у ребенка. В целом регулярный прием дотаций холина и его синергистов во время беременности способствует существенному улучшению здоровья и матери, и ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Новые подходы к нутрициальному сопровождению беременности: фокус на холин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 4. С. X–XX. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-XX-XX>

Статья поступила в редакцию 10.08.2023. Принята в печать 05.09.2023.

Ключевые слова:

холин; витамины группы В; микронутриентное сопровождение беременности; Фемибион Наталкер; долговременные эффекты микронутриентов; нейроморфогенез

New approaches to nutritional management of pregnancy: focus on choline

Gromova O.A.¹,
Torshin I.Yu.¹,
Tetrushvili N.K.²

¹Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences, 119333, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

Choline is an underutilized and grossly underestimated micronutrient for nutritional support of pregnancy. For the majority of pregnant women, choline synthesized in the body is catastrophically insufficient to provide the mother-placenta-fetus system. The paper presents the results of a systematic computer analysis of 4925 publications on the pharmacology of choline in pregnant women, carried out by methods of topological and metric data analysis. The molecular mechanisms of action of choline, the participation of choline in maintaining the function of placental vessels, the role of choline in the prevention of congenital malformations of the

fetal nervous system are described. The long-term consequences of choline deficiency during pregnancy, the prospects for choline compensation for excess consumption of fats or alcohol during pregnancy are considered. Choline, omega-3 PUFAs (primarily docosahexaenoic acid), lutein, folate, and other micronutrients are essential for neural tube closure in early pregnancy. Adequate intake of choline and its synergistic micronutrients during the II and III trimester contributes to the normal development of memory and cognitive abilities in the child. In general, regular supplementation of choline and its synergists during pregnancy contributes to a significant improvement in the health of both mother and child.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Systematic analysis of the roles of choline during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2023; 11 (4): X–XX. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-XX-XX> (in Russian)

Received 10.08.2023. **Accepted** 05.09.2023.

Keywords:

choline;
group B vitamins;
micronutrient support of pregnancy;
Femibion Natalker;
long-term effects of micronutrients;
neuromorphogenesis

Микронутриент холин (витамин В₄) необходим для правильного функционирования печени, мышц и мозга, метаболизма липидов и поддержания фосфолипидного состава мембран всех видов клеток. Название «холин» происходит от греческого χολή (холе, т.е. желчь), потому что он был впервые выделен из бычьей желчи в 1862 г. В 1930-х годах было продемонстрировано, что диета без холина вызывает ожирение печени у собак и крыс, которое устраняется при приеме холина [1]. К 1950-м годам сформировался консенсус различных исследователей относительно необходимости холина для предотвращения повреждения печени у крыс, собак, кур, свиней, макак-резусов и бабуинов. Проведенные в 1980-х годах исследования групп взрослых мужчин и женщин на парентеральном питании подтвердили связь дефицита холина и формирования особой разновидности повреждения печени. Таким образом, холин является важным микронутриентом и для человека, и для животных [2].

Биохимические исследования показали, что плод должен развиваться в среде с высоким содержанием холина. Значительные количества холина поступают через плаценту, в которой специальные транспортные системы перекачивают его против градиента концентрации. В норме концентрация холина в амниотической жидкости в 10 раз выше, чем в материнской крови, а концентрация в сыворотке у плода и новорожденного в 7 раз выше, чем у взрослых [3]. Высокие уровни холина, циркулирующего в организме новорожденного, необходимы для развития всех тканей, особенно головного мозга и печени [4].

Холин необходим для закрытия нервной трубки в ранних сроках беременности. У женщин в самом низком quartile диетарного потребления холина по сравнению с женщинами в верхнем quartile риск рождения ребенка с дефектом нервной трубки (ДНТ) был в 4 раза выше [5]. Холин и синергидные ему активные фолаты важны и в более поздние периоды беременности, когда развиваются гиппокамп и другие отделы головного мозга. Поэтому недостаточное содержание холина в рационе беременной на поздних сроках связано со значительными и необратимыми изменениями функции гиппокампа, включая ухудшение долговременной потенциации синапсов, снижение памяти и других когнитивных способностей [6].

Посредством печеночной фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы в организме человека синтезируется определенное количество холина. В большинстве случаев этого небольшого количества недостаточно для адекватного обеспечения физиологических функций организма матери и плода, что требует ежедневного приема адекватных количеств данного микронутриента [7]. Адекватное потребление холина составляет 7 мг/кг в сутки, что соответствует 532 мг/сут для мужчин и 427 мг/сут для женщин. К продуктам, естественным образом содержащим холин, относятся говяжья печень (418 мг на 100 г), куриная печень (290 мг), яйца (1 большое яйцо с желтком содержит 147 мг), грибы шиитаке и др. [2]. Рекомендуемая доза холина составляет 480 мг/сут для беременных и 550 мг/сут для кормящих. В среднем потребление холина составляет около 300 мг/сут и, таким образом, недостаточно для оптимального поступления во время беременности, что тормозит развитие мозга плода [8]. Недостаточное потребление холина с пищей обуславливает необходимость применения фармакологических его форм, особенно для профилактики и лечения неврологических расстройств (прежде всего когнитивных нарушений, ассоциированных с ишемией головного мозга и с нейродегенерацией) [9].

В статье представлены результаты систематического анализа научной литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям фармакологических эффектов холина у беременных. По запросу «choline AND (pregnancy OR pregnant OR embryo OR fetal OR fetus OR placenta OR placental)» в базе данных PUBMED найдено 4925 ссылок. Для выявления основных направлений исследований эффектов холина для нутрициальной поддержки беременности был проведен систематический компьютерный анализ данной выборки публикаций с использованием современных методов топологического и метрического анализа больших данных [10, 11].

Результаты систематического компьютеризированного анализа литературы

В результате проведения систематического анализа литературы было выделено 79 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по фармакологии холина от публикаций в контрольной выборке.

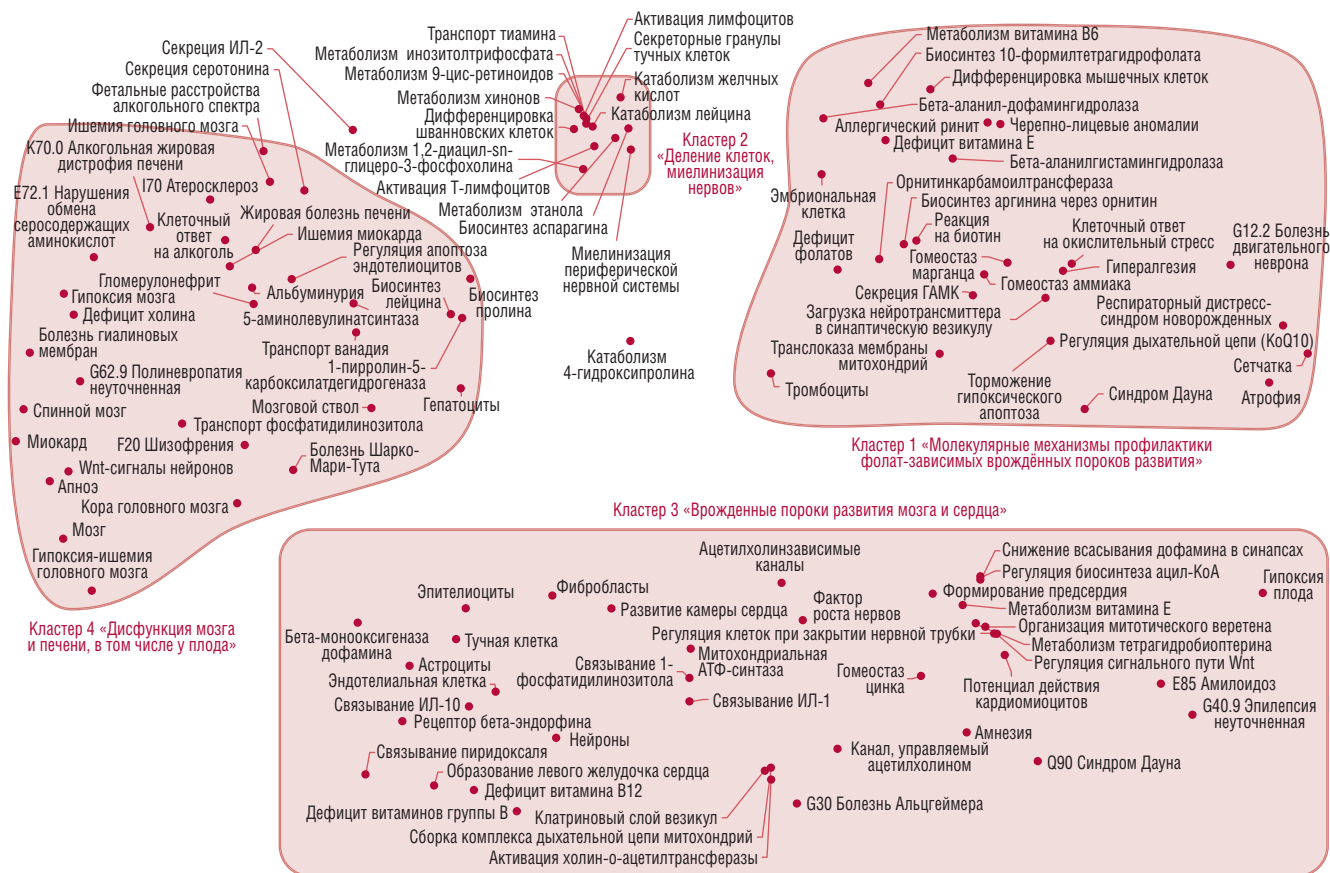


Рис. 1. Метрическая карта наиболее информативных терминов, описывающих фармакологические эффекты холина во время беременности

Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе 2 произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление 2 соответствующих терминов)

В качестве контрольной выборки публикаций использовались 5000 статей, случайно выбранных из 1 043 128 публикаций, найденных по запросу «pregnancy AND (Animals [MESH Terms] OR Humans [MESH Terms] OR Cells [MESH Terms] OR Immunohistochemistry [MESH Terms] OR Disease [MESH Terms])». Выбор этих ключевых слов для формирования контрольной группы был сделан на основе наиболее часто встречающихся терминов. Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц SNAP позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology). В результате была построена терминологическая карта взаимосвязи различных эффектов холина при беременности (рис. 1).

В соответствии с рис. 1 наиболее информативные термины сгруппированы в 4 группы: кластер 1 «Молекулярные механизмы профилактики фолат-зависимых врожденных пороков развития», кластер 2 «Деление клеток, миелинизация нервов», кластер 3 «Врожденные пороки развития мозга и сердца», кластер 4 «Дисфункция мозга и печени, в том числе у плода».

Анализ терминов в кластере 1 показал, что холин-зависимые механизмы профилактики фолат-зависимых врожденных пороков развития носят комплексный характер

и включают не только взаимодействия с фолатным метаболизмом (через бетаин), но и регуляцию процессов воспаления на уровне клеточной активности (GO:0002287 Активация Т-лимфоцитов, GO:003336 Секреторные гранулы тучных клеток), воздействия на метаболизм аминокислот и других нутриентов (GO:0006529 Биосинтез аспарагина, GO:0006552 Катаболизм лейцина, GO:0030573 Катаболизм желчных кислот, GO:0032957 Метаболизм инозитолтрифосфата, GO:1901661 Метаболизм хинонов, GO:0015888 Транспорт тиамин). При формировании и развитии органа зрения взаимодействия холина и фолатов важны для метаболизма ретиноидов (GO:0042905 Метаболизм 9-цис-ретиноидов). Холин также способствует ослаблению неблагоприятных эффектов этанола на течение беременности (GO:0006067 Метаболизм этанола) и необходим для миелинизации нейронов (GO:0014038 Дифференцировка шванновских клеток, GO:0022011 Миелинизация периферической нервной системы).

Термины в кластере 2 детализируют молекулярные механизмы действия холина для поддержки процессов деления нейронов и других типов клеток в процессе роста плода. Воздействие холина на эмбриональные клетки осуществляется при участии многих других микронутриентов (термины «фолаты», «GO:0009257 Биосинтез 10-формилтетрагидрофо-

лата», «GO:0042816 Метаболизм витамина В₆», «GO:0070781 Реакция на биотин», «GO:1902956 Регуляция дыхательной цепи коэнзима Q₁₀», «GO:0055071 Гомеостаз марганца», «Дефицит витамина Е» и др.).

Участие холина в развитии нервной системы включает *воздействия на метаболизм нейротрансмиттеров* (GO:0003832 Бета-аланил-дофамингидролаза, GO:0031964 Бета-аланилгистамингидролаза, GO:0098700 Загрузка нейротрансмиттера в синаптическую везикулу, GO:0014051 Секреция ГАМК), *нейростероидов* (GO:0005742 Транслоказа мембраны митохондрий), *антиоксидантного и антигипоксантажного эффектов* (GO:1900409 Клеточный ответ на окислительный стресс, GO:1903298 Торможение гипоксического апоптоза, Респираторный дистресс-синдром новорожденных, G12.2 Болезнь двигательного нейрона, сетчатка). Холин участвует в *обезвреживании аммиака* (GO:0097272 Гомеостаз аммиака, GO:0042450 Биосинтез аргинина через орнитин, GO:0004585 Орнитинкарбамоилтрансфераза), что также важно для нейропротекции мозга плода.

Термины, формирующие кластер 3 «Врожденные пороки развития мозга и сердца», показывают, что холин и другие *витамины группы В* (в том числе витамин В₁₂) принципиально необходимы для *деления клеток* весьма различных типов (*фибробласты, эпителиоциты, эндотелиоциты, астроциты, нейроны, тучные клетки*) посредством поддержки активности АТФ-синтазы (GO:0000275 Митохондриальная АТФ-синтаза, GO:0033108 Сборка комплекса дыхательной цепи митохондрий). Например, скорость клеточного деления у мышей с дефицитом фолатов, получавших холин (5 мг холина/кг рациона), была меньше, чем у контрольных мышей, получавших стандартные количества и фолатов, и холина. При приеме холина скорость апоптоза нейронов гиппокампа была значительно ниже, чем у мышей с дефицитами и холина, и фолатов [12].

Холин необходим для реализации эффектов *нейрональных ростовых факторов* (GO:0048406 Фактор роста нервов, GO:2000095 Регуляция сигнального пути Wnt, GO:2000167 Регуляция клеток при закрытии нервной трубки), *биосинтеза и секреции нейротрансмиттеров* (GO:0004500 Бета-монооксигеназа дофамина, GO:0051585 Снижение всасывания дофамина в синапсах, GO:0004979 Рецептор бета-эндорфина, GO:0005892 Ацетилхолинзависимые каналы, GO:0022848 Канал, управляемый ацетилхолином, GO:1902771 Активация холин-о-ацетилтрансферазы, GO:0030132 Клатриновый слой везикул), *роста тканей сердца* (GO:0003205 Развитие камеры сердца, GO:0003210 Формирование предсердия, GO:0003218 Образование левого желудочка сердца, GO:0086001 Потенциал действия кардиомиоцитов), *регуляции воспаления* (GO:0019966 Связывание ИЛ-1, GO:0019969 Связывание ИЛ-10). Эти биологические эффекты холина реализуются при участии ряда *других микронутриентов* (термины «GO:0005545 Связывание 1-фосфатидилинозитола», «GO:0055069 Гомеостаз цинка», «GO:0042360 Метаболизм витамина Е», «GO:0046146 Метаболизм тетрагидробиоптерина», «GO:0050812 Регуляция биосинтеза ацил-КоА», «GO:0070280 Связывание пиримидоксала»). При дефиците холина или других микронутриентов формируются *долговременные последствия дефи-*

цита холина во время беременности (P20 внутриутробная гипоксия, G30 Болезнь Альцгеймера, E85 Амилоидоз, Q90 Синдром Дауна, G40.9 Эпилепсия неуточненная и др.). В частности, эксперименты на мышах с умеренным дефицитом холина и генетически обусловленной низкой активностью фермента метил-ТГФ синтетазы MTHFD1 (мутация R653Q) показали, что эти 2 фактора взаимодействуют, увеличивая частоту задержек и дефектов развития [13].

Одним из наиболее характерных последствий *дефицита холина* является дисфункция *гепатоцитов*, приводящая к формированию печеночной энцефалопатии (кластер 4 «Дисфункция мозга и печени, в том числе у плода»). Возникающие на фоне дефицита холина многочисленные *нарушения метаболизма* (GO:0003842 1-пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназа, GO:0006561 Биосинтез пролина, GO:0009098 Биосинтез лейцина, GO:0003870 5-аминолевулинатсинтаза; код по МКБ-10: E72.1 Нарушения обмена серосодержащих аминокислот, GO:0060096 Секреция серотонина, код по МКБ-10: F20 Шизофрения) усугубляют *нарушения развития плода, связанные с приемом алкоголя* (GO:0097306 Клеточный ответ на алкоголь, K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени; фетальные расстройства алкогольного спектра, болезнь гиалиновых мембран и др.), *тяжесть ишемических состояний и невропатий* (гипоксия-ишемия головного мозга, код по МКБ-10: G62.9 Полиневропатия неуточненная; болезнь Шарко–Мари–Тута, ишемия миокарда, апоноэ).

Описанная выше 4-кластерная структура массива публикаций по исследованиям холина во время беременности указывает на следующие перспективные направления исследований холиновых препаратов: (1) молекулярные механизмы действия холина, (2) участие холина в поддержании функции сосудов плаценты, (3) холин в профилактике врожденных пороков развития нервной системы плода, (4) долговременные неврологические последствия дефицита холина во время беременности, (5) компенсация холином негативных последствий избыточного потребления жиров во время беременности. Далее рассмотрены перспективы применения холина в противодействии алкогольному синдрому плода.

О молекулярных механизмах действия холиновых препаратов

В протеоме человека с холином взаимодействуют более 40 белков, в том числе участвующие в *метаболизме, транспорте холина и в функционировании системы холинергических рецепторов*: холин дегидрогеназа (ген *CHDH*), участвующая в биосинтезе бетаина, холин О-ацетилтрансфераза (ген *CHAT*), необходимая для синтеза ацетилхолина, лецитинхолестерин ацилтрансфераза (ген *LCAT*), вовлеченная в биосинтез холестеринных эфиров, тромбоцит-активирующая ацетилгидролаза (ген *PLA2G7*), ингибирующая фактор активации тромбоцитов, и др. Мутации соответствующих генов, нарушающие функции этих и других белков, приводят к повышению потребности организма человека в холине [14].

Общеизвестно, что холин и его метаболиты необходимы для (1) биосинтеза фосфолипидов, образующих клеточные

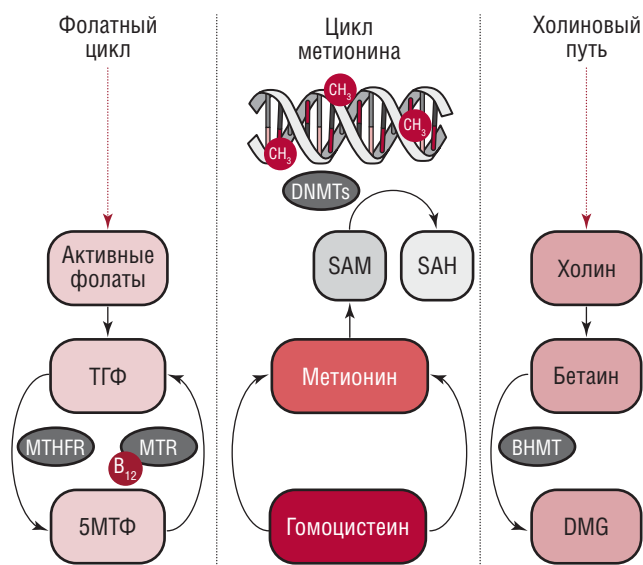


Рис. 2. Взаимосвязи фолатов с холином как участниками биосинтеза доноров метильных групп для метилирования ДНК. Метаболический путь так называемого «одноуглеродного метаболизма» подразделяется на фолатный цикл, цикл метионина и холиновый путь

CH₃ – метильные группы; THF – тетрагидрофолат; 5MTФ – 5-метилтетрагидрофолат; MTHFR – метилентетрагидрофолат-редуктаза; MTR – метионинсинтаза; DNMTs – ДНК-метилтрансферазы; SAM – S-аденозилметионин; SAH – S-аденозилгомоцистеин; DMG – диметилглицин; BHMT – бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза.

мембраны, (2) биосинтеза ацетилхолина и соответственно холинергической нейротрансмиссии, (3) метилирования ДНК (через производное холина бетаин). При участии производных холина (прежде всего, бетаина), фолатов и других витаминов группы В (В₂, В₆, В₁₂) в клетках синтезируется основной источник метильных групп – молекула S-аденозилметионина [14] (рис. 2).

Биосинтез S-аденозилметионина и других молекул-доноров метильной группы для метилирования ДНК и белков играет важную роль в процессах эмбриогенеза и роста плода. Холин, поступающий в материнский организм, влияет на пролиферацию, дифференцировку, морфологию клеток, нейрогенез и потенцирование синапсов гиппокампа плода. Экспериментальные и клинические исследования показали, что дотации фолатов и холина во время беременности связаны с профилактикой пороков развития плода и улучшением результатов когнитивных тестов у потомства. Например, у здоровых женщин в III триместре беременности (n=103, 18–44 года) с генотипом REMT-C концентрации общего гомоцистеина в крови были на 20% ниже при сопоставимом потреблении холина и фолатов [15].

Детальные исследования отдельных фармакологических форм холина указывают на еще более широкий спектр молекулярно-фармакологического действия холиновых препаратов. Например, такая форма холина, как цитидилдифосфохолин (ЦДФ-холин), способствует ингибированию активации провоспалительного фактора NF-κB, снижению

прокоагулянтного профиля крови и глутаматной эксайто-токсичности на фоне улучшения обмена кислорода [16]. В нейронах ЦДФ-холин дозозависимо влияет на транскрипцию 8838 из 12 716 аннотированных генов человека. Регулируемые холином гены вовлечены в метаболизм *нейротрансмиттеров* [серотонина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина], осуществление эффектов *нейротрофических факторов* (в том числе фактора роста нервов), поддержку *сердечно-сосудистой системы* (вазодилатация и электрическая активность сердца). ЦДФ-холин может *снижать транскрипцию генов воспаления*, повышая экспрессию генов, вовлеченных в *переработку триглицеридов* [17]. В эксперименте показано, что дефицит холина во время беременности у мышей повышал экспрессию гена *провоспалительного толл-рецептора TLR4* в нейронах эмбриона (при участии белка-гистона H3K27me3) [18].

Холин и функция плаценты

Плацента весьма чувствительна к недостаточному поступлению холина. Низкая обеспеченность холином на ранних сроках вызывает воспаление, нарушающее формирование сосудистой сети плаценты. Нутрицевтическая поддержка холином благотворно влияет на ее функции, включая ангиогенез, воспаление и транспорт макронутриентов [19].

Сравнение потребления холина в дозах 480 и 930 мг/сут показало, что более высокое потребление беременными нормализует экспрессию генов, регулирующих плацентарную васкуляризацию, ангиогенез, снижая, в частности, экспрессию антиангиогенного фактора Fms-подобная тирозинкиназа-1 (фактор риска преэклампсии). Более высокая доза холина также способствовала снижению уровней кортизола в плазме крови новорожденных (что важно для снижения риска заболеваний, связанных со стрессом, в более старшем возрасте ребенка) [20, 21].

Дефицит холина и фолатов в клетках трофобласта линии HTR-8/SVneo (соответствует I триместру беременности) нарушает регуляцию уровней белков, участвующих в васкуляризации не только плаценты, но и других тканей. В частности, концентрации белков LRP2 и CDX2 были выше в клетках, инкубированных в среде с дефицитами холина и фолатов (2,95±1,30 нг/мг белка) по сравнению с контролем (1,65±0,27 нг/мг белка, p=0,004) [22].

Дисфункция сосудов в системе «мать–плацента–плод» (прежде всего сосудов плаценты) отрицательно сказывается на темпах роста плода. Низкий уровень холина в плазме крови беременных (n=159) связан с высокими шансами рождения детей с задержкой развития плода [ЗРП; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) P05.1 «Вес, малый для гестационного возраста»]. ЗРП наблюдалась в 8% беременностей (n=13). Женщины в этой группе характеризовались низкой концентрацией холина в плазме, особенно к 28-й неделе. Концентрация холина в плазме ≥7 мкМЕ к 28-й неделе (данная величина соответствует минимально достаточному потреблению продуктов, содержащих холин) была обнаружена только у 15% (2 из 13) матерей, родивших ребенка с ЗРП (по сравнению с 51% матерей, родивших ребенка без ЗРП). Концен-

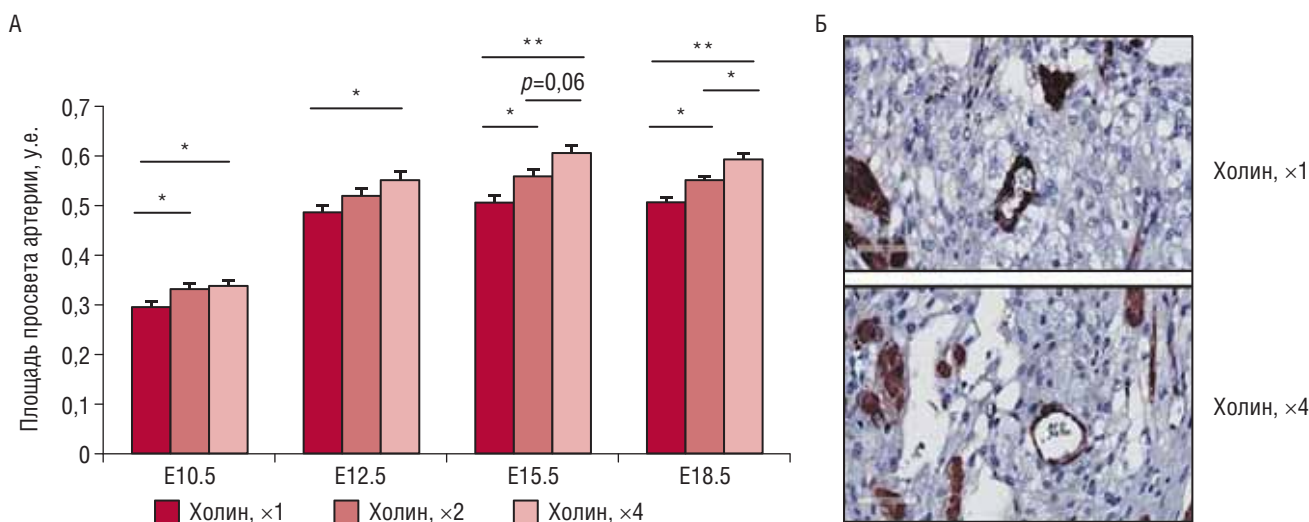


Рис. 3. Просвет артерий в группах мышей, получающих 1-, 2- и 4-кратную дозу холина при беременности: А – площадь просвета артерий в децидуальной оболочке матери у самок, получавших 1х, 2х или 4х холина в разные дни развития эмбриона (E10.5, E12.5, E15.5 и E18.5, где E – это день эксперимента, после точки – номер эксперимента)
 * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$; Б – репрезентативные изображения окрашивания актина гладких мышц в материнской децидуальной оболочке. Адаптировано из [25]

трации холина < 7 мкМ на 28-й неделе беременности были ассоциированы с 17-кратным возрастанием риска ЗРП (ОШ 16, 95% ДИ 1,5–189, $p = 0,023$) [23].

Холин оказывает защитное действие против вызванных гипоксией повреждений эндотелия сосудов. Крысы в возрасте 3–5 мес были случайным образом разделены на группу хронической перемежающейся гипоксии ($n = 16$) и нормоксическую контрольную группу ($n = 16$). Ацетилхолин-опосредованная вазодилатация базилярных и брыжеечных артериол головного мозга крыс достоверно снижалась при гипоксии ($p < 0,01$). Холин значительно увеличивал дилатацию базилярных ($p < 0,01$) и брыжеечных артериол ($p < 0,05$) головного мозга крыс, поврежденных гипоксией, и способствовал восстановлению эндотелиальных клеток аорты крыс ($p < 0,05$), значительно повышая секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста ($p < 0,05$) и активируя никотиновые ацетилхолиновые рецепторы типа $\alpha 7$ в условиях гипоксии ($p < 0,01$) [24].

В эксперименте на мышах определяли влияние разных концентраций холина в рационе беременных самок на ангиогенез плаценты. Было установлено, что площадь просвета спиральных артерий плаценты была больше при большем потреблении холина ($p \leq 0,05$) на протяжении всей беременности. Более высокое потребление холина соответствовало более высокой экспрессии ангиогенного фактора VEGF [25] (рис. 3).

Холин и профилактика врожденных пороков развития нервной системы плода

Концентрация холина в амниотической жидкости в 10 раз выше, чем в крови матери, что приводит к 6-кратному повышению содержания холина в тканях плода [26]. Как и фолаты, холин важен для предотвращения ДНТ, поскольку он необходим для закрытия нервной трубки [27] и превращения гомоцистеина в метионин [28]. Дефицит холина снижает

концентрацию S-аденозилметионина – основного субстрата для метилирования ДНК [29]. В результате в нейронах человека дефицит холина снижает метилирование промотора гена CDKN3, что приводит к сверхэкспрессии этого гена и к торможению деления нейронов [30].

Холин необходим для развития гиппокампа и связан с развитием нервных путей и экспрессией генов, участвующих в процессах памяти [31]. Важность холина для поддержания адекватного развития нервной системы плода обусловлена не только поддержкой метилирования ДНК, но и тесной взаимосвязью биологических ролей холина с реализацией эффектов нейротрофических факторов. В культуре клеток коры головного мозга крыс холин как селективный агонист альфа7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов активирует нейротрофический фактор BDNF и подавляет TrkB [32]. Фактор роста нервов регулирует экспрессию холинергического локуса и высокоаффинного переносчика холина через сигнальный путь Akt/PKB [33].

Дотации холина тормозят тератогенез, провоцируемый дибутылфталатом (ДБФ). Данный тератоген – стойкий загрязнитель окружающей среды, вызывающий аномальное развитие нервной трубки плода. В куриных эмбрионах ДБФ индуцировал окислительный стресс: уровни 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и малонового диальдегида повышались, а супероксиддисмутаза в амниотической жидкости и моче снижалась на фоне усиления апоптоза нейронов. Дотации высоких доз холина (100 мкг/мл), но не фолатов, частично предотвращали тератогенные эффекты ДБФ и значительно увеличивали площадь внутреннего просвета сосудов хорио-аллантоической мембраны [34]. Поэтому неудивительно, что дефицит холина повышает риск дефектов нервной трубки даже при условии достаточной обеспеченности фолатами. В проспективном исследовании беременных ($n = 180\ 000$) клинико-лабораторные показатели состояния

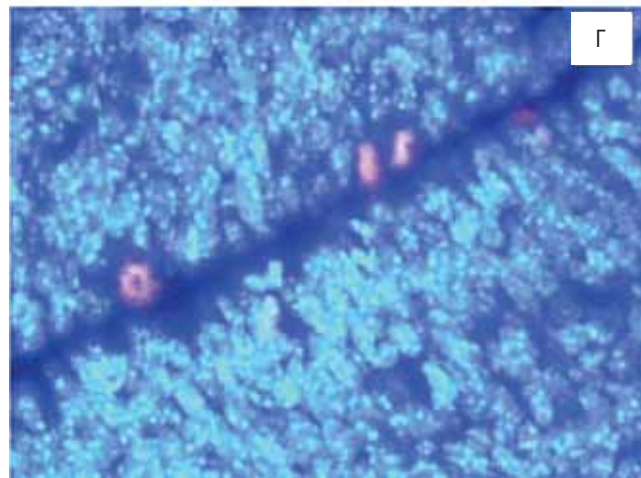
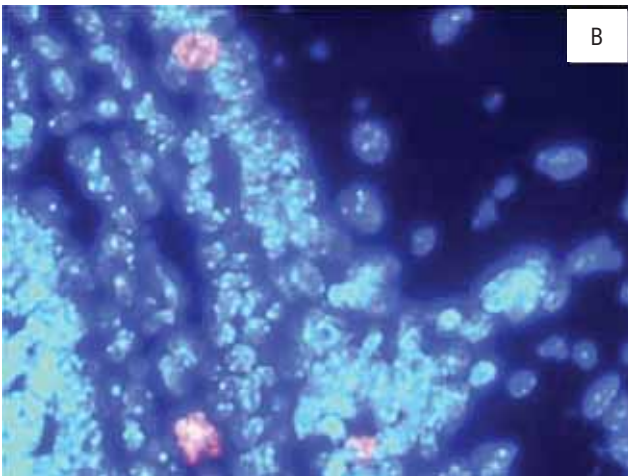
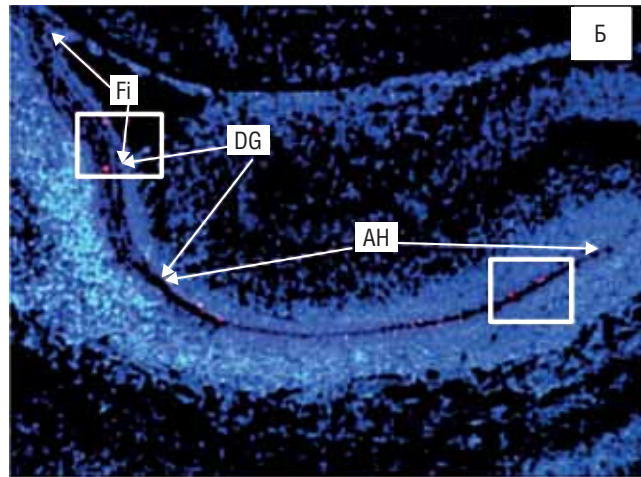
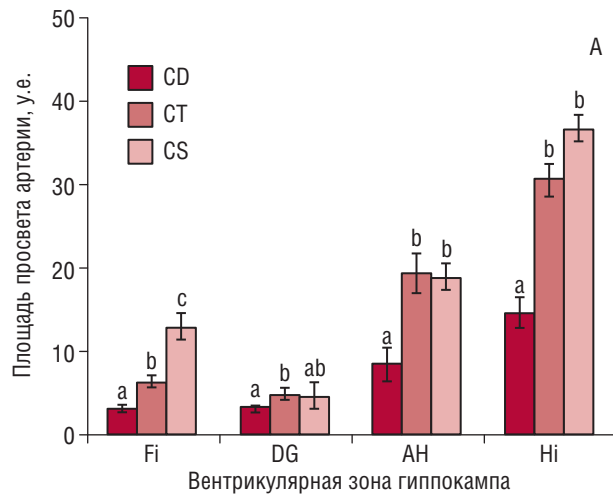


Рис. 4. Дефицит холина в рационе матери у мышей, получавших рацион с добавлением холина (CS), контрольный рацион (СТ) или рацион с дефицитом холина (CD) с 12-го по 17-й день эмбрионального развития [39]

Контрастное окрашивание ядерной ДНК красителем DAPI имеет синий цвет, тогда как вторичное антитело, конъюгированное с Су3, связанное с первичным антителом против фосфогистона H3 (Ser10), окрашивается в красный цвет: А – в гиппокампе плода CD по сравнению с СТ было меньше фосфогистона H3-положительных клеток на поверхности желудочка желудочковой зоны, прилегающей к бахромке (Fi), зубчатой извилине (DG) и рогу Аммона (AH), и это было отражено в расчетных значениях для всей длины гиппокампального участка желудочковой зоны (Hi). По сравнению с группой СТ группа CS имела большее число меченных фосфогистона H3-клеток на поверхности желудочка желудочковой зоны только в фимбриях. На вставке к графику показана эквивалентность участков по общей длине вентрикулярной зоны гиппокампа. Значения представляют собой средние значения ± стандартная ошибка среднего для не менее 6 детенышей в группе от 6 самок. Средние значения меток без общей буквы различаются, $p < 0,05$ (для каждой пары с использованием t-критерия Стьюдента, для всех пар с использованием критерия HSD Тьюки–Крамера также проводилось сравнение с контролем с использованием метода Даннета). Б – репрезентативный гиппокамп плода при увеличении в 50 раз с отмеченными областями интереса. Панели В и Г представляют собой 400-кратное увеличение областей, представленных на панели Б, и показывают репрезентативные меченые клетки в областях гиппокампа. Адаптировано из [39].

80 беременных с ДНТ сравнивали с показателями для группы с нормальной беременностью ($n=409$). При сравнении самого высокого процентиля потребления холина с самым низким риск ДНТ снижался почти в 6 раз (ОШ 0,14, 95% ДИ 0,02–1,0) [35]. Заметим, что на риск формирования ДНТ также влияет и потребление лютеина во время беременности. Сравнительный анализ включил случаи ДНТ ($n=386$) и случаи из группы контроля без ДНТ ($n=408$), позволил установить обратную корреляцию между потреблением лютеина и риском ДНТ (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,5–0,9) [36].

Кроме такой грубой патологии, как ДНТ, недостаточное потребление холина отрицательно сказывается и на других аспектах развития мозга, в том числе на когнитивных

способностях потомства. И наоборот, дотации холина способствуют нейропротекции и нормализации процессов развития нервной системы. Например, нейропротекторный эффект перорального приема холина (400 мг/кг в сутки, 7 дней) после глобальной ишемии головного мозга у крыс достоверно проявлялся в улучшении выживаемости пирамидных нейронов зоны CA1 гиппокампа [37]. Потребление диеты с высоким содержанием холина (10 г/кг пищи) улучшало пространственную память и способность к обучению у мышей линии C57BL/6 [38].

В эксперименте на мышах анализ клеток гиппокампа плода показал, что при дефиците холина экспрессия фосфорилированного гистона H3, специфичного для определенных

фаз цикла клеточного деления на вентрикулярной поверхности желудочковой зоны, была меньше ($14,8 \pm 1,9$ у.е.), чем при достаточном получении холина ($36,6 \pm 2,6$ у.е., $p < 0,05$). При дефиците холина также увеличивался апоптоз нейронов в гиппокампе ($11,8 \pm 1,4$ у.е., оценка при окрашивании посредством TUNEL и по иммуногистохимии активной формы каспазы-3) по сравнению с результатами, полученными при дотациях холина ($4,2 \pm 0,7$, $p < 0,05$) [39] (рис. 4).

Коронарные срезы для анализа митоза готовились с использованием митоз-специфического маркера анти-фосгогистона H3.

В экспериментах на крысах было показано, что дефицит холина у матери приводит к снижению нейрогенеза и усилению апоптоза в гиппокампе плода [40]. Уровни потребления холина у беременных крыс влияют на время миграции и дифференцировки клеток-предшественников нейронов в гиппокампе [41]. Прием холина матерью стимулировал деление нейронов и усиливал нейрогенез гиппокампа [42]. Дотации холина в период активного нейрогенеза плода (внутриутробно и в течение первых 2 нед жизни крысят) приводили к характерным изменениям структуры гиппокампа и к улучшению памяти в течение всего периода жизни. Наблюдаемые изменения структуры мозга настолько характерны, что даже в пожилом возрасте можно отличить животных, матери которых получали избыток холина во время беременности, от выношенных на фоне дефицита холина. Таким образом, функция памяти в пожилом возрасте отчасти определяется тем, что ела мать во время беременности [43].

Клинические исследования показали, что высокое потребление холина в перинатальный период оказывает значимое *нейропротекторное действие на головной мозг плода и в последующем улучшает когнитивные способности ребенка*. Более высокое потребление холина матерями (930 или 480 мг/сут в III триместре) улучшало скорость обработки информации у младенцев ($n=24$) в возрасте 4, 7, 10 и 13 мес. Даже умеренное пренатальное потребление добавок холина (300–350 мг/сут) в контексте полноценного питания может оказывать положительное влияние на когнитивную функцию [44]. Последующее исследование тех же 24 детей уже в возрасте 7 лет выявило долгосрочные преимущества более высокого материнского потребления холина для ребенка с точки зрения формирования внимания, памяти и способности к решению задач. Иначе говоря, более высокое потребление холина матерью во время беременности дает преимущества в развитии умственных способностей в школьном возрасте [45]. В частности, потребление холина в пределах рекомендуемого для беременных (450 мг/сут) было связано с лучшей функцией памяти у детей 7-летнего возраста по сравнению с детьми от матерей, потреблявших менее 50% рекомендуемого [46].

На обмен холина существенно влияет обеспеченность другими витаминами группы В, в том числе витамином В₁₂. Описан случай дефицита кобаламина у новорожденного, сопровождающегося накоплением церебрального лактата и устойчивым истощением холина. Отсутствие кобаламина вызвало тяжелую энцефалопатию у младенца, чей мозг демонстрировал поразительную потерю объема и задержку

миелинизации. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия выявила накопление лактата в сером и белом веществе головного мозга и устойчивое истощение холинсо-держущих соединений в белом веществе, что отражает обратимое нарушение окислительно-энергетического обмена в клетках головного мозга и длительное нарушение миелинизации [47].

О воздействии холина и синергидных ему микронутриентов на функцию зрения

Формирование и функционирование органа зрения зависит от активности молекулярных каскадов, в которые вовлечены холин, докозогексаеновая кислота (ДГК), эйкозогексаеновая кислота (ЭПК), лютеин, цинк, витамин А [48], йод [49] и магний [50]. Адекватная обеспеченность беременной этими и другими офтальмопротекторными микронутриентами необходима для формирования сетчатки глаза.

Низкая обеспеченность холином нарушает развитие и функцию сетчатки плода, так как приводит к стойким дефектам цитоархитектоники сетчатки (начиная от очаговых поражений со смещением нейронов сетчатки в субретинальное пространство и заканчивая выраженной гипоклеточностью и ультраструктурными дефектами в организации фоторецепторов). Дефицит холина также нарушает своевременную дифференцировку нейронов сетчатки, так что снижается плотность ее ганглиозных клеток, амакриновых и горизонтальных клеток, а также клеток-предшественников колбочковых фоторецепторов. Увеличенная продолжительность цикла клеточного деления клеток сетчатки и связанное с этим снижение нейтрофибромина 2/белка Merlin (регулятор сигнального пути Hippo) приводят к абберантному нейрогенезу сетчатки при низком содержании холина. Эксперименты *in vivo* показали, что крысы и мыши, подвергшиеся воздействию диеты с низким содержанием холина в период внутриутробного развития, демонстрируют значительную степень индивидуальных различий в зрении и несимметричным развитием левой и правой зрительной подсистем [51].

Для физиологического развития функции зрения необходимы омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК), и в частности ДГК. Важность ДГК для зрения обусловлена противовоспалительными, антиоксидантными, трофическими, антиапоптотическими и нейропротекторными эффектами, а также участием ДГК в формировании и в поддержании состояния клеток-фоторецепторов. Длительный хронический дефицит ДГК/ЭПК в диете беременной стимулирует развитие нарушений зрения у плода. Доказательные исследования показали важность использования ω -3 ПНЖК в профилактике и терапии нарушений зрения у плода и ребенка, а также в поддержке зрения у матери [48].

Лютеин играет важную роль в период внутриутробного развития, в функционировании зрения в молодом возрасте, а также в снижении риска возрастных офтальмологических заболеваний. Накопленные данные о потреблении лютеина с учетом генетических и метаболических факторов позволяют предположить, что дотации лютеина во время беременности могут способствовать улучшению зрения и беременной, и плода [52].

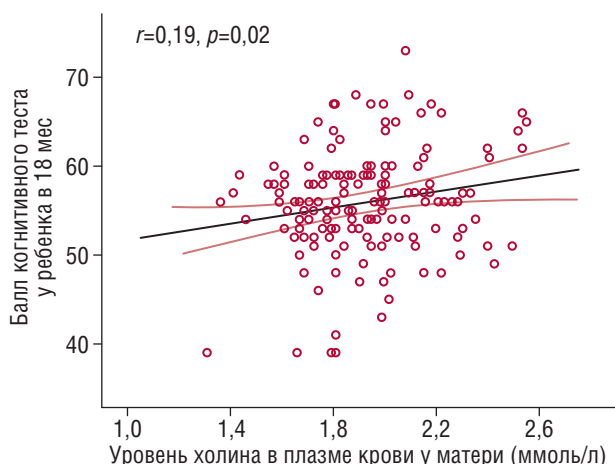


Рис. 5. Когнитивные показатели младенцев и уровень холина в плазме крови матери. Адаптировано из [56]

Долговременные неврологические последствия дефицита холина во время беременности

Пренатальный прием холина, фолатов и других витаминов группы В связан с улучшением когнитивных показателей у потомства. В исследованиях на крысах и мышах высокое потребление холина во время беременности улучшало когнитивные способности новорожденных животных. Беременные крысы, в рацион которых добавляли холин, давали потомство с улучшенной зрительно-пространственной памятью. Дотации холина также приводили к повышенной способности сохранять большее количество элементов в рабочей памяти, к повышенной точности памяти и к повышенной склонности к исследованию объектов [53].

В эксперименте показано, что достаточное потребление холина с пищей способствует не только предотвращению общесистемной органной патологии, но и снижению риска болезни Альцгеймера (БА). Сравнительный анализ модели БА у мышей (линия 3xTg-AD) и нормальных мышей проводили с использованием стандартной диеты с достаточным содержанием холина (2,0 г/кг битартрата холина) или диеты с дефицитом холина (0 г/кг) при кормлении от 3- до 12-месячного возраста. Диета с дефицитом холина снижала его уровень в плазме крови, увеличивала массу тела, нарушала двигательную функцию и метаболизм глюкозы у нормальных мышей, приводя к еще более выраженным негативным изменениям в модели БА. Гистологический анализ образцов тканей мышей показал патологию сердца и печени, повышенный уровень растворимого и нерастворимого амилоида-β, гиперфосфорилирование тау-белка в гиппокампе и в коре головного мозга [7].

Холин и другие витамины группы В взаимосвязаны с заболеваемостью и тяжестью течения *расстройств аутистического спектра (РАС)* – нарушений развития различной степени тяжести, характеризующихся трудностями в социальном взаимодействии, общении и мышлении. По сравнению со здоровыми детьми у детей с РАС определен низкий уровень холина и других витаминов группы В [54].

Воздействие никотина на молодой организм не только приводит к неврологическим нарушениям, но и вызывает

эпигенетические изменения, которые могут передаваться следующим поколениям. В эксперименте *холин улучшал результаты обучения* и обращал вспять эпигенетическую модификацию факторов ремоделирования хроматина, связанных с воздействием никотина. Мыши подвергались действию никотина (12,6 мг/кг в сутки) начиная с 23-го дня после рождения до 38-го (поздний подростковый возраст) или до 54-го дня (взрослые) в течение 12 дней. Затем в течение 30-дневного периода животные потребляли либо стандартный корм, либо продукты с добавлением холина (9 г/кг пищи). Показано, что 462 гена в дорсальном гиппокампе взрослых мышей, подвергшихся интоксикации никотином в подростковом возрасте, показали измененное метилирование промоторов. В частности, нарушалось метилирование генов ремоделирования хроматина *Smrca2* и *Bahcc1*, участвующих в раскручивании/скручивании ДНК для транскрипции генов. Неблагоприятные изменения в метилировании генов обращались вспять под воздействием дотаций холина [55].

Изучена связь между содержанием холина в организме матери (диетарное потребление или уровни холина в крови) во время беременности и когнитивным развитием детей. Показано, что концентрации холина и бетаина в плазме крови матери на 16-й неделе беременности коррелировали с баллом когнитивного теста у младенцев в возрасте 18 мес (рис. 5). Наоборот, низкое потребление холина во время беременности нарушает не только когнитивное развитие, но и развитие зрительной функции [56].

В клинической практике было подтверждено долговременное улучшение когнитивных способностей у детей при повышении потребления холина во время беременности посредством биологически активных добавок к питанию. Младенцы, рожденные женщинами, получавшими 930 мг/сут холина, по сравнению с детьми от женщин, получавших 480 мг/сут, демонстрировали улучшенную скорость обработки информации, измеренную по зрительным заданиям на внимание. Пренатальное потребление холина (в среднем, 328±63 мг/сут) было положительно связано с показателями памяти по шкале WRAML2 у семилетних детей, даже несмотря на то, что потребление холина было ниже рекомендуемого для беременных (450 мг/сут). Содержание холина в материнской плазме на 16-й неделе беременности коррелировало с потреблением холина (в среднем 383±98,6 мг/сут) и положительно ассоциировалось с когнитивным развитием младенца в возрасте 18 мес по шкале Бейли-III [53].

Холин компенсирует негативные последствия избытка жиров в диете беременных

Ожирение матери во время беременности неблагоприятно влияет на здоровье потомства, предрасполагая к хроническим метаболическим заболеваниям, характеризующимся резистентностью к инсулину, нарушением регуляции метаболизма макронутриентов и перегрузкой липидами, такими как НАЖБП. Холин принципиально необходим для нормальной сборки и секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые транспортируют триглицериды из печени [57], и для нормализации углеводного метаболизма. Дефицит

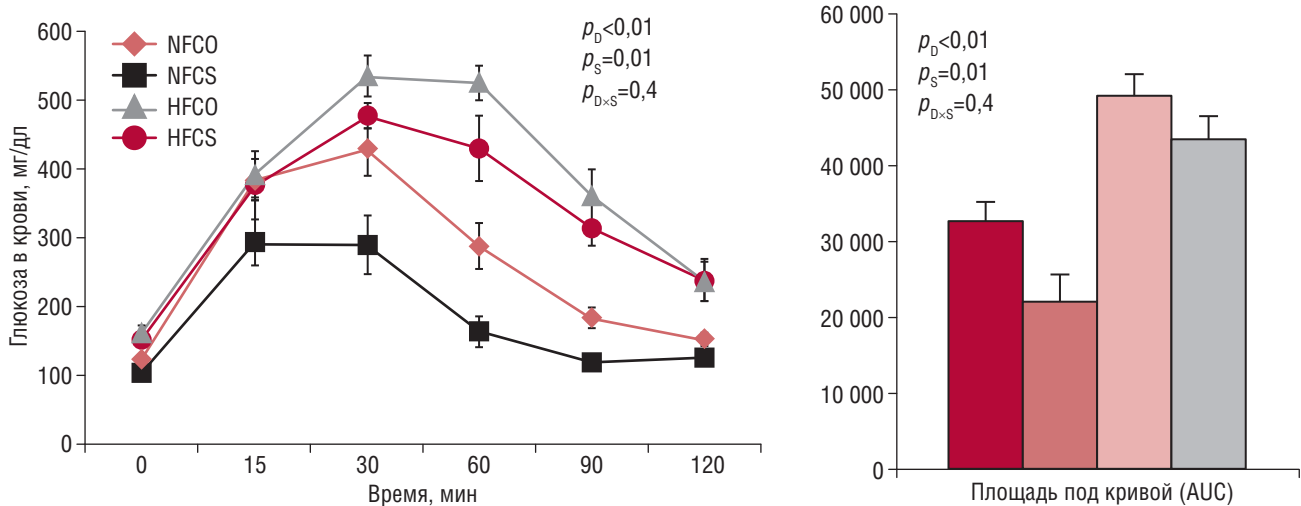


Рис. 6. Внутривентриальный тест толерантности к глюкозе с нормальной диетой (NF), диетой с высоким содержанием жиров (HF), контролем (CO) и дотацией холина (CS)

У мышей выдерживалась пищевая пауза в течение 6 ч с начала светового цикла, затем им вводили глюкозу (2 г/кг) в брюшину. Кровь собирали путем надрезания хвоста для измерения уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра на исходном уровне (0 мин), через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после инъекции глюкозы. Адаптировано из [67].

холина вызывает нарушения альтернативного сплайсинга в гепатоцитах в культуре, что связано со значительным увеличением внутриклеточных триглицеридов и холестерина [58].

У здоровых мужчин и женщин с нормальной обеспеченностью фолатами и витамином B_{12} , которые потребляют пищу с дефицитом холина, развивался стеатогепатоз, характеризующийся повышенным уровнем печеночных ферментов в крови, повреждением мышц (о чем свидетельствует повышение концентрации циркулирующей креатинфосфокиназы), которые исчезали при регулярном приеме холина. Примерно у 44% женщин репродуктивного возраста развивается поражение печени на фоне дефицита холина (возможно, в связи с некоторыми генетическими полиморфизмами) [59].

Холин и фолаты в рационе, потребляемом крысами во время беременности, программируют регуляцию обмена веществ у потомства. Взрослое потомство от крыс с низким потреблением холина и с высоким потреблением фолатов (в 5 раз больше потребности), в отличие от потомства крыс на диете с высоким содержанием холина (в 2,5 раза больше потребности) и фолатов, характеризовалось на 10% большей массой тела, чем контрольная группа ($p < 0,01$). Дотации холина способствовали нормализации уровней инсулина и лептина в плазме крови потомства при приеме жирной диеты. Секвенирование транскриптома идентифицировало 144 гена с изменениями экспрессии в гипоталамусе новорожденных вследствие приема холина [60].

Пренатальные дотации холина у мышей (линия C57BL/6J) на диете с высоким содержанием жиров улучшало долгосрочный контроль уровня глюкозы в крови у потомства. Холин ослаблял повышение уровня глюкозы натощак и приводил к ухудшению толерантности к глюкозе при приеме жирной диеты, улучшая метаболическое функционирование висцерального жира, предотвращая повышение уровня лептина и приводил к увеличению экспрессии белка IRS-1 («субстрат рецептора инсулина-1») [61].

В модели материнского ожирения (мыши линии C57BL/6J на диете с 60% содержанием жиров) применение холина, начиная с 4-й недели до зачатия до 12-го дня беременности, нормализовало плацентарный метаболизм жирных кислот и глюкозы и предотвращало избыточный рост плода. По сравнению с плацебо холин приводил к более низкой экспрессии белков «переносчик глюкозы-1» и «переносчик жирных кислот-1», а также к снижению накоплению гликогена в плаценте ($p < 0,05$). Холин снижал аномально высокую экспрессию плацентарного белка 4E1 и фосфорилирование рибосомного белка s6 (что указывает на модуляцию активности сигнального каскада mTOR, регулирующего обмен липидов и продолжительность жизни) [62].

Дотации холина во время беременности способствуют нормализации липидного обмена и у матери, и у плода. При этом ПНЖК более полно усваиваются, а насыщенные жиры более эффективно нейтрализуются и перерабатываются [63].

Высокое потребление холина (2,5 г/кг) во время беременности снижает метаболический синдром у потомства крыс, получавших рацион с высоким содержанием жиров (45%) после прекращения естественного кормления из молочных сосков животных (возраст 17 нед). Потомство от крыс с высоким потреблением холина и жиров характеризовалось на 7% меньшей массой тела, повышенным содержанием омега-3 ПНЖК в печени, сниженным соотношением омега-6/омега-3 [64]. Пренатальные дотации холина в дозе 550 мг/сут повышают обеспеченность беременных животных докозагексаеновой кислотой (ДГК), при условии ежедневного приема ДГК в дозе 200 мг/сут [65].

Пренатальные дотации холина в модели материнского ожирения у мышей модулировали содержание липидов в ткани печени у потомства. При воспроизведении модели ожирения посредством диеты с высоким содержанием жиров дотации холина (6 нед) увеличивали относительное содержание в печени потомства антиоксидантных фосфо-

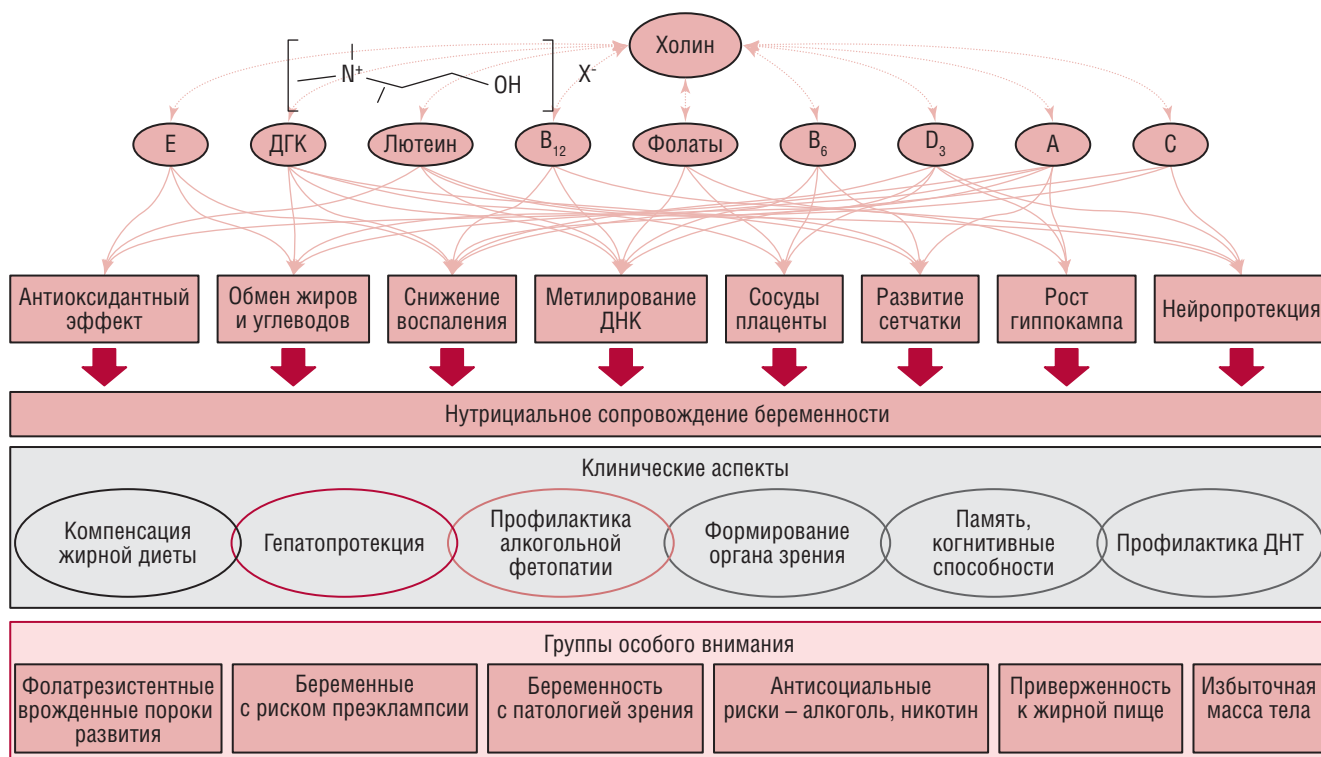


Рис. 7. Холин в рамках концепции нутрициального сопровождения беременности
Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

липидов на основе сфингомиелина и нервоновой кислоты. Дотации холина влияли на метаболизм сфинголипидов, сигнальный путь сфинголипидов, аутофагию, синтез гликозилфосфатидилинозитола [66].

Дотации холина (в виде водного раствора с концентрацией 2,6 г/л, 6 нед) тормозили развитие ожирения плода и снижали экспрессию липогенных генов в мышинной модели материнского ожирения (мыши линии C57BL/6J, получавшие диету с высоким содержанием жиров). На 17-й день эмбрионального развития диета с высоким содержанием жиров приводила к более высокому проценту общего жира в организме плода и к накоплению триглицеридов в печени. Дотации холина снижали уровни мРНК липогенных генов (таких как *Acc1*, *Fads1*, *Elov15*, *Srebp1c*), которые способствуют липогенезу ($p < 0,05$), снижали показатели ожирения плода на поздних сроках беременности и улучшали результаты теста на толерантность к глюкозе [67] (рис. 6).

Перспективно использование добавок холина к корму сельскохозяйственных животных. Дотации холина влияют на метаболиты плазмы, микробиоту кишечника и репродуктивную функцию свиноматок ($n=260$). Многоплодные свиноматки были разделены на 5 групп в соответствии с принимаемой дозой холина (1050, 1450, 1850, 2250 и 2650 мг/кг рациона). Повышение содержания холина в рационе увеличивало массу тела при рождении и ростовых показателей новорожденных поросят, повышало во время лактации среднесуточное потребление корма свиноматками. Эти эффекты были связаны с повышением антиоксидантной способности крови и улучшением микробиоты кишечника во время

беременности [68]. У коров высокое потребление холина (12,5 г/сут) улучшает активность печеночной цистатионин-β-синтазы, метиониновый цикл и функцию печени, также повышает надои молока [69].

Перспективы применения холина в противодействии алкогольному синдрому плода

Воздействие алкоголя во время беременности неблагоприятно влияет на развитие плода. Долгосрочные последствия алкоголизации плода включают нейроиммунную, когнитивную и поведенческую дисфункцию. В частности, индуцированные алкоголем провоспалительные цитокиновые профили в гиппокампе и нарушения метилирования геномной ДНК усугубляют когнитивные и поведенческие расстройства [70].

Пренатальное потребление алкоголя вследствие избыточного воспаления и нарушения регуляции метилирования ДНК по всему геному связано с широким спектром последствий, включая выкидыши, задержку роста плода и расстройства алкогольного спектра у плода. Дефицит холина и фолатов отрицательно влияет на развитие и имплантацию бластоцисты, инвазию трофобласта, формирование плаценты, васкуляризацию и транспорт питательных веществ. На более поздних стадиях беременности дефицит холина и фолатов нарушает развитие мозга плода. Следует отметить, что употребление алкоголя снижает абсорбцию и/или метаболизм не только фолатов и холина, но и других витаминов группы В (пиридоксина, тиамина и др.), цинка, витаминов С, D и А, тем самым усугубляя уже суще-

ствующие дефициты этих микронутриентов [1]. Негативные эффекты малых доз алкоголя на развитие мозга плода могут быть скомпенсированы путем приема дотаций фолатов или холина. Достаточная обеспеченность организма матери холином и фолатами уменьшает влияние пренатального воздействия алкоголя на развитие плаценты и плода [70].

На модели расстройств у крыс, вызванных воздействием алкоголя на плод, дотации холина снижали уровни провоспалительных цитокинов в гиппокампе потомства в подростковом и взрослом возрасте. С 4-го по 9-й дни после рождения крысята получали этанол (5,25 г/кг в сутки), холин (100 мг/кг/сут) или плацебо (физраствор) с 10-го по 30-й дни. Дотации холина снижали IL-1 β , IL-5 и соотношение *про-* и *противовоспалительных* цитокинов, тем самым смягчая провоспалительные эффекты этанола на мозг плода [71].

Заключение

Беременность и лактация истощают запасы холина в организме матери. В то же время достаточная обеспеченность холином мозга плода имеет решающее значение для нормального развития головного мозга. Во время эмбрио-

нального развития холин поддерживает оптимальную скорость деления нейрональных клеток-предшественников развивающегося гиппокампа. Эффекты холина на закрытие нервной трубки и развитие мозга опосредованы изменениями экспрессии генов, участвующих в дифференцировке нейронов и эпигенетическом метилировании ДНК. Достаточная обеспеченность холином, фолатами и другими синергистами холина необходима для нормального развития памяти и других когнитивных способностей еще на стадии плода.

Перспективным трендом в нутрициальной поддержке беременности является прием холина в сочетании с другими микронутриентами (рис. 7).

Например, в состав препарата Фемибион 2 входят холин (130 мг), фолаты (активный фолат метафолин 208 мкг и фолиевая кислота 200 мкг), другие витамины группы В (тиамин 1,4 мг, рибофлавин 1,4 мг, никотинамид 12 мг, кальция пантотенат 6 мг, пиридоксин 1,9 мг, биотин 40 мг, цианокобаламин 4,5 мкг), аскорбиновая кислота (55 мг), холекальциферол (400 МЕ), токоферол (4,8 мг), йод (150 мкг), железо (10 мг), селен (26 мкг).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна (Olga A. Gromova)* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин Иван Юрьевич (Ivan Yu. Torshin) – кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация

E-mail: tiy135@ccas.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Тетруашвили Нана Картлосовна (Nana K. Tetrushvili) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м акушерским отделением патологии беременности, ФГБУ НЦАГиП им В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>

ЛИТЕРАТУРА

1. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинично-фармакологического мышления. Иваново : А-Гриф, 2012. 684 с.

2. Wallace T.C., Blusztajn J.K., Caudill M.A., Klatt K.C., Natker E., Zeisel S.H. et al. Choline: the underconsumed and underappreciated essential nutrient // *Nutr. Today*. 2018. Vol. 53, N 6. P. 240–253. DOI: <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000302> Epub 2018 Nov 13. PMID: 30853718.

3. Ozarda Ilcol Y., Uncu G., Ulus IH. Free and phospholipid-bound choline concentrations in serum during pregnancy, after delivery and in newborns // *Arch. Physiol. Biochem.* 2002. Vol. 110, N 5. P. 393–399. DOI: <https://doi.org/10.1076/apab.110.5.393.11832> PMID: 12530624.

4. Zeisel S.H., Niculescu M.D. Perinatal choline influences brain structure and function // *Nutr. Rev.* 2006. Vol. 64, N 4. P. 197–203. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00202.x> PMID: 16673755.

5. Shaw G.M., Carmichael S.L., Yang W., Selvin S., Schaffer D.M. Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring // *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160, N 2. P. 102–109. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh187> PMID: 15234930.

6. Meck W.H., Williams C.L. Choline supplementation during prenatal development reduces proactive interference in spatial memory // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1999. Vol. 118, N 1–2. P. 51–59. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(99\)00105-4](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(99)00105-4) PMID: 10611503.

7. Dave N., Judd J.M., Decker A., Winslow W., Sarette P., Villarreal Espinosa O. et al. Dietary choline intake is necessary to prevent systems-wide organ pathology and reduce Alzheimer's disease hallmarks // *Aging Cell*. 2023. Vol. 22, N 2. Article ID e13775. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.13775> PMID: 36642814.

8. Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. [Folate, choline, and vitamin B12 supplementation for pre-conceptional and pregnant women] // *Ther. Umsch.* 2022. Vol. 79, N 10. P. 541–548. DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001398> PMID: 36415939.

9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Демидов В.И., Богачева Т.Е. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021. Т. 121, № 5. С. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105181>

10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактивный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирусом

* Автор для корреспонденции.

49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных // *ПМЖ. Мать и дитя*. 2011. Т. 19, № 1. С. 51–58.
50. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. Концентрация магния в биосубстратах в норме и при различной патологии // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 10. С. 63–71.
51. Trujillo-Gonzalez I., Friday W.B., Munson C.A., Bachleda A., Weiss E.R., Alam N.M. et al. Low availability of choline in utero disrupts development and function of the retina // *FASEB J*. 2019. Vol. 33, N 8. P. 9194–9209. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201900444R> Epub 2019 May 15. PMID: 31091977.
52. Mares J. Lutein and zeaxanthin isomers in eye health and disease // *Annu. Rev. Nutr.* 2016. Vol. 36. P. 571–602. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-051110> PMID: 27431371; PMCID: PMC5611842.
53. Irvine N., England-Mason G., Field C.J., Dewey D., Aghajafari F. Prenatal folate and choline levels and brain and cognitive development in children: a critical narrative review // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 2. P. 364. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020364> PMID: 35057545.
54. Jennings L., Basiri R. Amino acids, B vitamins, and choline may independently and collaboratively influence the incidence and core symptoms of autism spectrum disorder // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 14. P. 2896. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14142896> PMID: 35889852.
55. Gitik M., Holliday E.D., Leung M., Yuan Q., Logue S.F., Tikkanen R. et al. Choline ameliorates adult learning deficits and reverses epigenetic modification of chromatin remodeling factors related to adolescent nicotine exposure // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2018. Vol. 155. P. 239–248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.08.009> Epub 2018 Aug 9. PMID: 30099202.
56. Wu B.T., Dyer R.A., King D.J., Richardson K.J., Innis S.M. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 8. Article ID e43448. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043448> PMID: 22916264.
57. Cole L.K., Vance J.E., Vance D.E. Phosphatidylcholine biosynthesis and lipoprotein metabolism // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. Vol. 1821, N 5. P. 754–761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2011.09.009> Epub 2011 Sep 25. PMID: 21979151.
58. Zhao L., Cai H., Wu Y., Tian C., Wen Z., Yang P. Severe choline deficiency induces alternative splicing aberrance in optimized duck primary hepatocyte cultures // *Anim. Biosci.* 2022. Vol. 35, N 11. P. 1787–1799. DOI: <https://doi.org/10.5713/ab.22.0051> Epub 2022 May 2. PMID: 35507845.
59. Zeisel S.H., Da Costa K.A., Franklin P.D., Alexander E.A., Lamont J.T., Sheard N.F. et al. Choline, an essential nutrient for humans // *FASEB J*. 1991. Vol. 5, N 7. P. 2093–2098. PMID: 2010061.
60. Hammoud R., Pannia E., Kubant R., Wasek B., Bottiglieri T., Malysheva O.V. et al. Choline and folic acid in diets consumed during pregnancy interact to program food intake and metabolic regulation of male Wistar rat offspring // *J. Nutr.* 2021. Vol. 151, N 4. P. 857–865. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa419> PMID: 33561219.
61. Korsmo H.W., Edwards K., Dave B., Jack-Roberts C., Yu H., Saxena A. et al. Prenatal choline supplementation during high-fat feeding improves long-term blood glucose control in male mouse offspring // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 144. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010144> PMID: 31947955.
62. Nam J., Greenwald E., Jack-Roberts C., Ajeeb T.T., Malysheva O.V., Caudill M.A. et al. Choline prevents fetal overgrowth and normalizes placental fatty acid and glucose metabolism in a mouse model of maternal obesity // *J. Nutr. Biochem.* 2017. Vol. 49. P. 80–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.08.004> Epub 2017 Aug 12. PMID: 28915389.
63. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10, № 1. С. 66–72.
64. Hammoud R., Pannia E., Kubant R., Metherell A., Simonian R., Pausova Z. et al. High choline intake during pregnancy reduces characteristics of the metabolic syndrome in male Wistar rat offspring fed a high fat but not a normal fat post-weaning diet // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 5. P. 1438. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051438> PMID: 33923230.
65. Klatt K.C., McDougall M.Q., Malysheva O.V., Tausuwan S., Loinard-González A.A.P., Nevins J.E.H. et al. Prenatal choline supplementation improves biomarkers of maternal docosahexaenoic acid (DHA) status among pregnant participants consuming supplemental DHA: a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2022. Vol. 116, N 3. P. 820–832. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac147> PMID: 35575618.
66. Korsmo H.W., Kadam I., Reaz A., Bretter R., Saxena A., Johnson C.H. et al. Prenatal choline supplement in a maternal obesity model modulates offspring hepatic lipidomes // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 4. P. 965. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15040965> PMID: 36839327.
67. Jack-Roberts C., Joselit Y., Nanobashvili K., Bretter R., Malysheva O.V., Caudill M.A. et al. Choline supplementation normalizes fetal adiposity and reduces lipogenic gene expression in a mouse model of maternal obesity // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 8. P. 899. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080899> PMID: 28820499.
68. Zhong W., Hu L., Zhao Y., Li Z., Zhuo Y., Jiang X. et al. Effects of dietary choline levels during pregnancy on reproductive performance, plasma metabolome and gut microbiota of sows // *Front. Vet. Sci.* 2022. Vol. 8. Article ID 771228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.771228> PMID: 35141305.
69. Coleman D.N., Alharthi A., Lopreato V., Trevisi E., Miura M., Pan Y.X. et al. Choline supply during negative nutrient balance alters hepatic cystathionine β-synthase, intermediates of the methionine cycle and transsulfuration pathway, and liver function in Holstein cows // *J. Dairy Sci.* 2019. Vol. 102, N 9. P. 8319–8331. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16406> PMID: 31056334.
70. Steane S.E., Cuffe J.S.M., Moritz K.M. The role of maternal choline, folate and one-carbon metabolism in mediating the impact of prenatal alcohol exposure on placental and fetal development // *J. Physiol.* 2023. Vol. 601, N 6. P. 1061–1075. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP283556> PMID: 36755527.
71. Baker J.A., Bodnar T.S., Breit K.R., Weinberg J., Thomas J.D. Choline supplementation alters hippocampal cytokine levels in adolescence and adulthood in an animal model of fetal alcohol spectrum disorders // *Cells*. 2023. Vol. 12, N 4. P. 546. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12040546> PMID: 36831213.

REFERENCES

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A. 25 moments of molecular pharmacology. On the development of clinical and pharmacological thinking. Ivanovo, A-Grif, 2012: 684 p. (in Russian)
2. Wallace T.C., Blusztajn J.K., Caudill M.A., Klatt K.C., Natker E., Zeisel S.H., et al. Choline: the underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr Today*. 2018; 53 (6): 240–53. DOI: <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000302> Epub 2018 Nov 13. PMID: 30853718.
3. Ozarda Ilcol Y., Uncu G., Ulus I.H. Free and phospholipid-bound choline concentrations in serum during pregnancy, after delivery and in newborns. *Arch Physiol Biochem.* 2002; 110 (5): 393–9. DOI: <https://doi.org/10.1076/apab.110.5.393.11832> PMID: 12530624.
4. Zeisel S.H., Niculescu M.D. Perinatal choline influences brain structure and function. *Nutr Rev.* 2006; 64 (4): 197–203. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00202.x> PMID: 16673755.
5. Shaw G.M., Carmichael S.L., Yang W., Selvin S., Schaffer D.M. Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *Am J Epidemiol.* 2004; 160 (2): 102–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh187> PMID: 15234930.
6. Meck W.H., Williams C.L. Choline supplementation during prenatal development reduces proactive interference in spatial memory. *Brain Res Dev Brain Res.* 1999; 118 (1–2): 51–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(99\)00105-4](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(99)00105-4) PMID: 10611503.
7. Dave N., Judd J.M., Decker A., Winslow W., Sarette P., Villarreal Espinosa O., et al. Dietary choline intake is necessary to prevent systems-wide organ pathology and reduce Alzheimer's disease hallmarks. *Aging Cell.* 2023; 22 (2): e13775. DOI: <https://doi.org/10.1111/accel.13775> PMID: 36642814.
8. Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. [Folate, choline, and vitamin B12 supplementation for pre-conceptional and pregnant women]. *Ther Umsch.* 2022; 79 (10): 541–8. DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001398> PMID: 36415939.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Demidov V.I., Bogacheva T.E. Molecular and clinical aspects of the action of cytidine diphosphocholine on cognitive functions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]*. 2021; 121 (5): 81–90. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105181> (in Russian)
10. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactome screening of the effects of pharmacological drugs on SARS-CoV-2 and human viromes as an information basis for making decisions on the pharmacotherapy of COVID-19. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya [Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics]*. 2021; 14 (2): 191–211. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078> (in Russian)
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Vanchakova N.P., Galustyan A.N., Kobalava Zh.D., et al. Analysis of 19.9 million publications of the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to summarizing the accumulated data and the «fake news» phenomenon. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya [Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics]*. 2020; 13 (2): 146–63. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021> (in Russian)
12. Craciunescu C.N., Johnson A.R., Zeisel S.H. Dietary choline reverses some, but not all, effects of folate deficiency on neurogenesis and apoptosis in fetal mouse brain. *J Nutr.* 2010; 140 (6): 1162–6. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.110.122044> Epub 2010 Apr 14. PMID: 20392884; PMCID: PMC2869500.
13. Christensen K.E., Malysheva O.V., Carlin S., Matias F., MacFarlane A.J., Jacobs R.L., et al. Mild choline deficiency and MTHFD1 synthetase deficiency interact to increase incidence of developmental delays and defects in mice. *Nutrients*. 2021; 14 (1): 127. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14010127> PMID: 35011003.
14. Gromova O.A., Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Systematic analysis of the effects of choline on the nervous system based on biochemical pathways. Analysis of independent literature on molecular pharmacology and clinical research. *Trudny patsient [Difficult Patient]*. 2009; 7 (4–5): 13–8. (in Russian)

15. Chmurzynska A., Seremak-Mrozikiewicz A., Malinowska A.M., Różycka A., Radziejewska A., Kurzawińska G., et al. Associations between folate and choline intake, homocysteine metabolism, and genetic polymorphism of MTHFR, BHMT and PEMT in healthy pregnant Polish women. *Nutr Diet*. 2020; 77 (3): 368–72. DOI: <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12549> Epub 2019 May 1. PMID: 31044529.
16. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Mayorova L.A. Chemoreactome analysis of cytidyl diphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]*. 2021; 13 (2): 144–56. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-144-156> (in Russian)
17. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A., Shchukin I.A. Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]*. 2020; 12 (4): 91–9. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-91-99> (in Russian)
18. Guan X., Chen X., Dai L., Ma J., Zhang Q., Qu S., et al. Low maternal dietary intake of choline regulates toll-like receptor 4 expression via histone H3K27me3 in fetal mouse neural progenitor cells. *Mol Nutr Food Res*. 2021; 65 (2): e2000769. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000769> Epub 2020 Dec 13. PMID: 33274576.
19. Korsmo H.W., Jiang X., Caudill M.A. Choline: exploring the growing science on its benefits for moms and babies. *Nutrients*. 2019; 11 (8): 1823. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11081823> PMID: 31394787.
20. Jiang X., Yan J., West A.A., Perry C.A., Malysheva O.V., Devapatla S., et al. Maternal choline intake alters the epigenetic state of fetal cortisol-regulating genes in humans. *FASEB J*. 2012; 26 (8): 3563–74. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.12-207894> Epub 2012 May 1. PMID: 22549509.
21. Jiang X., Jones S., Andrew B.Y., Ganti A., Malysheva O.V., Giallourou N., et al. Choline inadequacy impairs trophoblast function and vascularization in cultured human placental trophoblasts. *J Cell Physiol*. 2014; 229 (8): 1016–27. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.24526> PMID: 24647919.
22. Engelhart K., Pfitzner I., Obeid R. An exploratory study on the effect of choline and folate deficiency on levels of vascularization proteins and transcription factors in first trimester trophoblast HTR-8/SVneo cells. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023; 49 (4): 1114–20. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.15555> Epub 2023 Jan 15. PMID: 36642422.
23. Hoffman M.C., Hunter S.J., D'Alessandro A., Christians U., Law A.J., Freedman R. Maternal plasma choline during gestation and small for gestational age infants. *Am J Perinatol*. 2022 Dec 30. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759775> PMID: 36584689.
24. Zhang L.C., Jin X., Huang Z., Yan Z.N., Li P.B., Duan R.F., et al. Protective effects of choline against hypoxia-induced injuries of vessels and endothelial cells. *Exp Ther Med*. 2017; 13 (5): 2316–24. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4276> PMID: 28565844.
25. Kwan S.T.C., King J.H., Yan J., Jiang X., Wei E., Fomin V.G., et al. Maternal choline supplementation during murine pregnancy modulates placental markers of inflammation, apoptosis and vascularization in a fetal sex-dependent manner. *Placenta*. 2017; 53: 57–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.019> Epub 2017 Mar 30. PMID: 28487022; PMCID: PMC8140820.
26. Molloy A.M., Mills J.L., Cox C., Daly S.F., Conley M., et al. Choline and homocysteine interrelations in umbilical cord and maternal plasma at delivery. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82 (4): 836–42. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.4.836> PMID: 16210714.
27. Nyaradi A., Li J., Hickling S., Foster J., Oddy W.H. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7: 97. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00097> PMID: 23532379; PMCID: PMC3607807.
28. Zeisel S.H. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26: 229–50. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111156> PMID: 16848706; PMCID: PMC2441939.
29. Shivapurkar N., Poirier L.A. Tissue levels of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in rats fed methyl-deficient, amino acid-defined diets for one to five weeks. *Carcinogenesis*. 1983; 4: 1051–7. PMID: 6872150.
30. Niculescu M.D., Yamamoto Y., Zeisel S.H. Choline availability modulates human neuroblastoma cell proliferation and alters the methylation of the promoter region of the cyclin-dependent kinase inhibitor 3 gene. *J Neurochem*. 2004; 89: 1252–9. PMID: 15147518.
31. Blusztajn J.K., Slack B.E., Mellott T.J. Neuroprotective actions of dietary choline. *Nutrients*. 2017; 9 (8): 815. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080815> PMID: 28788094; PMCID: PMC5579609.
32. Johansson J., Formaggio E., Fumagalli G., Chiamulera C. Choline up-regulates BDNF and down-regulates TrkB neurotrophin receptor in rat cortical cell culture. *Neuroreport*. 2009; 20 (9): 828–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832b7324> PMID: 19424097.
33. Madziar B., Shah S., Brock M., Burke R., Lopez-Coviella I., Nickel A.C., et al. Nerve growth factor regulates the expression of the cholinergic locus and the high-affinity choline transporter via the Akt/PKB signaling pathway. *J Neurochem*. 2008; 107 (5): 1284–93. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05681.x> Epub 2008 Sep 13. PMID: 18793330.
34. Wang R., Sun D.G., Song G., Guan C.Y., Cui Y., Ma X., et al. Choline, not folate, can attenuate the teratogenic effects of dibutyl phthalate (DBP) during early chick embryo development. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019; 26 (29): 29 763–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06087-w> Epub 2019 Aug 12. PMID: 31407264.
35. Shaw G.M., Finnell R.H., Blom H.J., Carmichael S.L., Vollset S.E., Yang Y., et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology*. 2009; 20 (5): 714–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181ac9fe7> PMID: 19593156.
36. Carmichael S.L., Witte J.S., Shaw G.M. Nutrient pathways and neural tube defects: a semi-Bayesian hierarchical analysis. *Epidemiology*. 2009; 20 (1): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818f6375> PMID: 19234400.
37. Borges A.A., El-Batah P.N., Yamashita L.F., Santana Ados S., Lopes A.C., Freymuller-Haapalainen E., et al. Neuroprotective effect of oral choline administration after global brain ischemia in rats. *Nutr Neurosci*. 2015; 18 (6): 265–74. DOI: <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000125> Epub 2014 Apr 22. PMID: 24754536.
38. Alashmali S., Walchuk C., Cadonic C., Albensi B.C., Aliani M., Suh M. The effect of choline availability from gestation to early development on brain and retina functions and phospholipid composition in a male mouse model. *Nutr Neurosci*. 2022; 25 (8): 1594–608. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1885229> Epub 2021 Feb 28. PMID: 33641632.
39. Craciunescu C.N., Albright C.D., Mar M.H., Song J., Zeisel S.H. Choline availability during embryonic development alters progenitor cell mitosis in developing mouse hippocampus. *J Nutr*. 2003; 133 (11): 3614–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3614> PMID: 14608083.
40. Craciunescu C.N., Albright C.D., Mar M.H., Song J., Zeisel S.H. Choline availability during embryonic development alters progenitor cell mitosis in developing mouse hippocampus. *J Nutr*. 2003; 133 (11): 3614–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3614> PMID: 14608083; PMCID: PMC1592525.
41. Albright C.D., Friedrich C.B., Brown E.C., Mar M.H., Zeisel S.H. Maternal dietary choline availability alters mitosis, apoptosis and the localization of TOAD-64 protein in the developing fetal rat septum. *Brain Res Dev Brain Res*. 1999; 115 (2): 123–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(99\)00057-7](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(99)00057-7) PMID: 10407130.
42. Glenn M.J., Gibson E.M., Kirby E.D., Mellott T.J., Blusztajn J.K., Williams C.L. Prenatal choline availability modulates hippocampal neurogenesis and neurogenic responses to enriching experiences in adult female rats. *Eur J Neurosci*. 2007; 25 (8): 2473–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05505.x> PMID: 17445242; PMCID: PMC2435208.
43. Zeisel S.H. Nutritional importance of choline for brain development. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23 (6 suppl): 621S–6S. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719433> PMID: 15640516.
44. Caudill M.A., Strupp B.J., Muscalu L., Nevins J.E.H., Canfield R.L. Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: a randomized, double-blind, controlled feeding study. *FASEB J*. 2018; 32 (4): 2172–80. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201700692RR> Epub 2018 Jan 5. PMID: 29217669; PMCID: PMC6988845.
45. Nevins J.E.H., Beckman K.A., Bahnfleth C.L., Drewes B.M., Caudill M.A., Strupp B.J., et al. Maternal choline supplementation during pregnancy improves executive functioning in children at age 7 y. In: Presented at: American Society for Nutrition Annual Meeting, Boston, MA, June 9–12, 2018.
46. Boeke C.E., Gillman M.W., Hughes M.D., Rifas-Shiman S.L., Villamor E., Oken E. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. *Am J Epidemiol*. 2013; 177 (12): 1338–47. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kws395> Epub 2013 Feb 20. PMID: 23425631; PMCID: PMC3676149.
47. Horstmann M., Neumaier-Probst E., Lukacs Z., Steinfeld R., Ullrich K., Kohlschütter A. Infantile cobalamin deficiency with cerebral lactate accumulation and sustained choline depletion. *Neuropediatrics*. 2003; 34 (5): 261–4. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-43256> PMID: 14598232.
48. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid deficiency during pregnancy: association with congenital visual impairment in children. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2021; 21 (5): 96–104. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-5-96-104> (in Russian)
49. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergists of iodine: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficiency diseases in pregnant women. *breast cancer. RMZH. Mat' i ditya [RMJ. Mother and Child]*. 2011; 19 (1): 51–8. (in Russian)
50. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Semenov V.A. Diagnosis of magnesium deficiency. Magnesium concentrations in biosubstrates are normal and in various pathologies. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2014; 54 (10): 63–71. (in Russian)
51. Trujillo-Gonzalez I., Friday W.B., Munson C.A., Bachleda A., Weiss E.R., Alam N.M., et al. Low availability of choline in utero disrupts development and function of the retina. *FASEB J*. 2019; 33 (8): 9194–209. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201900444R> Epub 2019 May 15. PMID: 31091977.
52. Mares J. Lutein and zeaxanthin isomers in eye health and disease. *Annu Rev Nutr*. 2016; 36: 571–602. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-051110> PMID: 27431371; PMCID: PMC5611842.
53. Irvine N., England-Mason G., Field C.J., Dewey D., Aghajafari F. Prenatal folate and choline levels and brain and cognitive development in children: a critical narrative review. *Nutrients*. 2022; 14 (2): 364. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020364> PMID: 35057545.
54. Jennings L., Basiri R. Amino acids, B vitamins, and choline may independently and collaboratively influence the incidence and core symptoms of autism spectrum disorder. *Nutrients*. 2022; 14 (14): 2896. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14142896> PMID: 35889852.
55. Gitik M., Holliday E.D., Leung M., Yuan Q., Logue S.F., Tikkanen R., et al. Choline ameliorates adult learning deficits and reverses epigenetic modification of chromatin remodeling factors related to adolescent nicotine exposure. *Neurobiol*

- Learn Mem. 2018; 155: 239–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.08.009> Epub 2018 Aug 9. PMID: 30099202.
56. Wu B.T., Dyer R.A., King D.J., Richardson K.J., Innis S.M. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43448. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043448> PMID: 22916264.
57. Cole L.K., Vance J.E., Vance D.E. Phosphatidylcholine biosynthesis and lipoprotein metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821 (5): 754–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2011.09.009> Epub 2011 Sep 25. PMID: 21979151.
58. Zhao L., Cai H., Wu Y., Tian C., Wen Z., Yang P. Severe choline deficiency induces alternative splicing aberrance in optimized duck primary hepatocyte cultures. *Anim Biosci*. 2022; 35 (11): 1787–99. DOI: <https://doi.org/10.5713/ab.22.0051> Epub 2022 May 2. PMID: 35507845.
59. Zeisel S.H., Da Costa K.A., Franklin P.D., Alexander E.A., Lamont J.T., Sheard N.F., et al. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J*. 1991; 5 (7): 2093–8. PMID: 2010061.
60. Hammoud R., Pannia E., Kubant R., Wasek B., Bottiglieri T., Malysheva O.V., et al. Choline and folic acid in diets consumed during pregnancy interact to program food intake and metabolic regulation of male Wistar rat offspring. *J Nutr*. 2021; 151 (4): 857–65. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa419> PMID: 33561219.
61. Korsmo H.W., Edwards K., Dave B., Jack-Roberts C., Yu H., Saxena A., et al. Prenatal choline supplementation during high-fat feeding improves long-term blood glucose control in male mouse offspring. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 144. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010144> PMID: 31947955.
62. Nam J., Greenwald E., Jack-Roberts C., Ajeeb T.T., Malysheva O.V., Caudill M.A., et al. Choline prevents fetal overgrowth and normalizes placental fatty acid and glucose metabolism in a mouse model of maternal obesity. *J Nutr Biochem*. 2017; 49: 80–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.08.004> Epub 2017 Aug 12. PMID: 28915389.
63. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Problems of Modern Pediatrics]*. 2011; 10 (1): 66–72. (in Russian)
64. Hammoud R., Pannia E., Kubant R., Metherel A., Simonian R., Pausova Z., et al. High choline intake during pregnancy reduces characteristics of the metabolic syndrome in male Wistar rat offspring fed a high fat but not a normal fat post-weaning diet. *Nutrients*. 2021; 13 (5): 1438. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051438> PMID: 33923230.
65. Klatt K.C., McDougall M.Q., Malysheva O.V., Taesuan S., Loinard-González A.A.P., Nevins J.E.H., et al. Prenatal choline supplementation improves biomarkers of maternal docosahexaenoic acid (DHA) status among pregnant participants consuming supplemental DHA: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022; 116 (3): 820–32. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac147> PMID: 35575618.
66. Korsmo H.W., Kadam I., Reaz A., Bretter R., Saxena A., Johnson C.H., et al. Prenatal choline supplement in a maternal obesity model modulates offspring hepatic lipidomes. *Nutrients*. 2023; 15 (4): 965. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15040965> PMID: 36839327.
67. Jack-Roberts C., Joselit Y., Nanobashvili K., Bretter R., Malysheva O.V., Caudill M.A., et al. Choline supplementation normalizes fetal adiposity and reduces lipogenic gene expression in a mouse model of maternal obesity. *Nutrients*. 2017; 9 (8): 899. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080899> PMID: 28820499.
68. Zhong W., Hu L., Zhao Y., Li Z., Zhuo Y., Jiang X., et al. Effects of dietary choline levels during pregnancy on reproductive performance, plasma metabolome and gut microbiota of sows. *Front Vet Sci*. 2022; 8: 771228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.771228> PMID: 35141305.
69. Coleman D.N., Alharthi A., Lopreiato V., Trevisi E., Miura M., Pan Y.X., et al. Choline supply during negative nutrient balance alters hepatic cystathionine β -synthase, intermediates of the methionine cycle and transsulfuration pathway, and liver function in Holstein cows. *J Dairy Sci*. 2019; 102 (9): 8319–31. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16406> PMID: 31056334.
70. Steane S.E., Cuffe J.S.M., Moritz K.M. The role of maternal choline, folate and one-carbon metabolism in mediating the impact of prenatal alcohol exposure on placental and fetal development. *J Physiol*. 2023; 601 (6): 1061–75. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP283556> PMID: 36755527.
71. Baker J.A., Bodnar T.S., Breit K.R., Weinberg J., Thomas J.D. Choline supplementation alters hippocampal cytokine levels in adolescence and adulthood in an animal model of fetal alcohol spectrum disorders. *Cells*. 2023; 12 (4): 546. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12040546> PMID: 36831213.