

# Ооциты и холин-содержащие микронутриентные комплексы. Систематический анализ фармакологических эффектов

О.А.Громова<sup>1</sup>, И.Ю.Торшин<sup>1</sup>, И.А.Иловайская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Российская Федерация

Старение ооцита и микронутриентная обеспеченность – два важных фактора, влияющих на качество яйцеклеток. Поддержка микронутриентного баланса – важнейший подход к повышению качества ооцитов. Холин – недостаточно потребляемый, но весьма ценный микронутриент для нутрициальной поддержки беременности.

**Цель.** Систематический анализ публикаций, посвященных взаимосвязи микронутриентов (включая холин) с физиологией ооцитов.

**Материалы и методы.** По запросу «(oocyte OR oocytes) AND (choline OR vitamin OR vitamin\* OR trace elements...)» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 3285 ссылок. Систематический анализ этих публикаций был осуществлен посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к интеллектуальному анализу данных.

**Результаты.** Выделены 55 наиболее информативных биомедицинских терминов, сгруппированных в кластеры (молекулярно-физиологические механизмы влияния микронутриентов на морфогенез, морфогенез и воспаление, хронические патологии вследствие дисморфогенеза и патогенез нейродегенерации). Описаны молекулярно-физиологические механизмы влияния микронутриентов на морфогенез, воспаление, хронические патологии вследствие дисморфогенеза. Детализируются эффекты холина – микронутриента, которым часто пренебрегают при нутрициальной поддержке беременности. Описаны эффекты холина и его производных на функционирование ооцитов (включая участие холина в реализации биологических ролей фолатов), представлены результаты метаболомных исследований взаимосвязи холина и функционирования ооцитов, влияния холина на патологии развития плода и на цитопротекцию ооцитов.

**Заключение.** У женщин старше 35 лет повышен риск бесплодия, патологий беременности и врожденных пороков развития плода. Поэтому при подготовке к беременности женщинам этой возрастной группы необходимо обеспечить достаточное поступление в организм холина и синергидных ему микронутриентов, тормозящих старение ооцитов (витаминов А, D<sub>3</sub>, Е, РР, В<sub>8</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub> и фолатов). Кроме того, холин-содержащие микронутриентные комплексы могут играть важную роль при проведении процедур в рамках современных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** ооцит, пороки развития, холин, фармакоинформатика, топологический анализ данных, Фемибион

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Иловайская И.А. Ооциты и холин-содержащие микронутриентные комплексы. Систематический анализ фармакологических эффектов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(2): 61–72. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-2-61-72

## Oocytes and choline-containing micronutrient complexes. A systematic review of pharmacological effects

O.A.Gromova<sup>1</sup>, I.Yu.Torshin<sup>1</sup>, I.A.Ilovayskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>M.F.Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russian Federation

Oocyte aging and micronutrient status are two important factors affecting oocyte quality. Maintaining a healthy balance of micronutrients is an essential approach to improving oocyte quality. Choline is an under-consumed but highly valuable micronutrient for nutritional support during pregnancy.

**Objective.** A systematic review of publications devoted to the connection between micronutrients (including choline) and oocyte physiology.

### Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

Статья поступила 22.03.2024, принята к печати 27.04.2024

### For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Federal Research Centre "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

The article was received 22.03.2024, accepted for publication 27.04.2024

**Materials and methods.** A total of 3285 publications were found for the query “(oocyte OR oocytes) AND (choline OR vitamin OR vitamin\* OR trace elements...)” in the PUBMED database of biomedical literature. These publications were systematically reviewed using current techniques for big data analysis developed within topological and metric approach to data mining.

**Results.** The 55 most informative biomedical terms were identified and grouped into clusters (molecular and physiological mechanisms of micronutrient action on morphogenesis, morphogenesis and inflammation, chronic pathologies due to dysmorphogenesis, and pathogenesis of neurodegeneration). The molecular and physiological mechanisms of micronutrient action on morphogenesis, inflammation, and chronic pathologies due to dysmorphogenesis are described in this article. The effects of choline, an overlooked micronutrient in nutritional support during pregnancy, are detailed. The effects of choline and its derivatives on oocyte functioning (including the participation of choline in the realization of the biological role of folate) are reported. The results of metabolomic analysis of the connection between choline and oocyte functioning, the effect of choline on fetal malformations and oocyte cytoprotection are presented.

**Conclusion.** Women over 35 years of age are at higher risk of infertility, pregnancy pathologies and congenital malformations. Therefore, in the preconception period, women in this age group should ensure adequate intake of choline and its synergistic micronutrients that inhibit oocyte aging (vitamins A, D<sub>3</sub>, E, PP, B<sub>8</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, and folate). In addition, choline-containing micronutrient complexes can play an important role in current assisted reproductive technology procedures.

**Key words:** oocyte, congenital malformations, choline, pharmacoinformatics, topological data analysis, Femibion

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu., Ilovayskaya I.A. Oocytes and choline-containing micronutrient complexes. A systematic review of pharmacological effects. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024; 23(2): 61–72. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2024-2-61-72

Соматическое и репродуктивное здоровье родителей влияет на качество гамет и, соответственно, на морфогенез будущего плода. Репродуктивный потенциал женщины зависит как от количества, так и от качества ооцитов, которые определяются возрастом, генетическими и эпигенетическими особенностями, социальными факторами и др. По данным выборочных наблюдений 2022 г., проведенных Федеральной службой государственной статистики России, средний возраст матери в России постоянно растет. Если в 2000–2004 гг. средний возраст матери при рождении первенца составил 21,8 года, второго ребенка – 23,2 года, третьего – 24,4 года, то уже в 2018–2022 гг. первый ребенок у матери рождался в 26,7 года, второй – в 30,5 года, третий – в 33,1 года (табл. 1) [1].

Старение и качество ооцитов тесно взаимосвязаны. Возрастные изменения ооцитов – особый биологический процесс, который обычно начинается после 30–35 лет и значительно предвещает старение организма женщины в целом [2]. Важно структурной особенностью «старения» ооцита является нарушение ультраструктуры митотического веретена [3]. Это приводит к увеличению доли ооцитов с aberrantными хромосомами, повышению риска врожденных пороков развития (ВПР) плода. В недавнем ретроспективном китайском исследовании с участием 206 295 беременных женщин частота синдрома Дауна в возрасте ≤26 лет, 27–33 лет и ≥34 лет составила 0,67; 0,29 и 2,07% соответственно [4]. В недавнем мета-анализе, включающем 15 когортных исследова-

ний, 14 исследований «случай–контроль» и 36 перекрестных исследований, у женщин старше 35 лет объединенное нескорректированное отношение шансов любых пороков внутриутробного развития составило 1,64 (95% ДИ 1,40–1,92), хромосомных аномалий – 5,64 (95% ДИ 5,13–6,20), нехромосомных аномалий – 1,09 (95% ДИ 1,01–1,17) [5].

С другой стороны, по оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения, вклад генетических факторов в состояние здоровья составляет не более 20–25%. Дополнительными факторами, влияющими на здоровье, являются воздействие окружающей среды (25%) и образ жизни (50–55%); негативные эффекты этих факторов приводят к снижению качества ооцитов вне зависимости от хронологического (т.е. «паспортного») возраста. У женщин репродуктивного возраста качество ооцитов ухудшается при хронических заболеваниях, несбалансированном питании, употреблении алкоголя, курении, при избыточной инсоляции [6].

Качество ооцита, зависящее от факторов среды и анамнеза, существенно влияет на патогенез ВПР. По результатам крупного исследования с оценкой здоровья 1 642 534 детей, риск врожденных пороков сердца повышался у потомства матерей с ранними потерями беременности и мертворождением в анамнезе (относительный риск ВПР 1,16 (95% ДИ 1,13–1,20) и 1,49 (95% ДИ 1,32–1,68) соответственно) [7]. Ожирение и сахарный диабет 2-го типа у матери также являются факторами повышенного риска врожденных пороков сердца [8].

Деструктивные привычки (курение, алкоголь и другие болезни зависимости) оказывают существенное влияние на репродуктивную компетентность женщины. Стаж курения у женщин 35 лет и старше значительно больше, чем у более молодых (18–25 лет). На 2022 г. у россиян удерживается высокий процент курильщиц (67%), из них ~36% подвержены пассивному курению. Курение среди репродуктивно-активных россиянок составляет 37%, а среди беременных курящих, по официальной статистике, – 13% [1]. Прогностический суммарный расчет вероятного неблагоприятного воздействия никотина на здоровье беременных, кормящих и их потомства составляет 42%. Крупномасштабные исследования показали, что на плод одинаково негативно влияет и

Таблица 1. Средний возраст матери при рождении детей в разные периоды времени

Table 1. Mean maternal age at childbirth at different time periods

Год рождения ребенка / Child's birth year	Средний возраст матери при рождении / Mean maternal age at birth of		
	первого ребенка / first child	второго ребенка / second child	третьего ребенка / third child
1995–1999	19,54	20,04	20,50
2000–2004	21,89	23,21	24,41
2005–2009	23,50	26,02	26,35
2010–2014	25,32	28,44	29,86
2015–2017	26,49	29,83	31,88
2018–2022	26,75	30,51	33,09

активное, и пассивное курение матери – риск ВПР увеличен для любого типа курения (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5) [9].

Таким образом, женщины с ожирением, нарушениями углеводного обмена, неблагоприятным акушерско-гинекологическим анамнезом, курящие, в возрасте 35 лет и старше находятся в группе риска бесплодия, осложненного течения беременности и формирования плода с ВПР за счет исходно низкого качества ооцитов. Оптимальная двигательная активность, контроль массы тела, исключение токсического влияния никотина, правильное питание и поддержка микронутриентного баланса – важнейшие компоненты подхода к оптимизации качества ооцитов [2, 6].

Среди различных веществ, применяемых для нутрициальной поддержки беременности, мало внимания уделяется холину (витамину В<sub>4</sub>) – предшественнику ацетилхолина и участнику синтеза метионина. Недавний систематический компьютерный анализ 4925 публикаций по фармакологии холина у беременных позволил описать молекулярные механизмы действия холина, в т.ч. участие в поддержании функции сосудов плаценты, роли в профилактике ВПР [10]. У большинства беременных синтезируемого в организме холина катастрофически недостаточно для нутрициальной поддержки системы «мать–плацента–плод» [11].

Поскольку ВПР, как правило, формируются еще на ранних стадиях деления ооцита (первая неделя), то можно ожидать влияния холина на структуру и функцию ооцитов.

## Методы

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы по взаимосвязи обеспеченности различными микронутриентами (в т.ч. холином) с физиологией ооцитов. По запросу «(oocyte OR oocytes) AND (choline OR vitamin OR vitamin\* OR trace elements...)» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 3285 ссылок. Систематический компьютерный анализ этих публикаций был осуществлен посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [12] и метрического [13] подходов к интеллектуальному анализу данных [14].

## Результаты

В ходе систематического анализа литературы были выделены 55 наиболее информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по патофизиологии вторичного остеоартрита от публикаций в контроле (3300 статей, случайно выбранных из 89 743 найденных по запросу «(oocyte OR oocytes) NOT choline NOT vitamin NOT vitamin\* NOT trace elements...»). Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц [13] позволила рубриковать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам по номенклатуре GO (Gene Ontology) [15]. Экспертный анализ полученного списка рубрик GO позволил выделить 65 наиболее информативных рубрик, достоверно чаще встречавшихся в выборке публикаций по ооцитам и микронутриентам, чем в контроле (в 3,5–19 раз чаще, чем в контроле;  $p < 0,05$  для каждого

из терминов). На основании измерения расстояний между терминами посредством метрического анализа данных и прогнозирования числовых признаков была получена «карта» молекулярной физиологии ооцитов и микронутриентов, включающая 55 информативных биомедицинских терминов и 65 молекулярных механизмов, описанных рубриками номенклатуры GO (рис.1.) [16].

Анализ метрической диаграммы показал, что наиболее информативные термины естественным образом группируются в 4 группы терминов: кластер 1 «Молекулярно-физиологические механизмы влияния микронутриентов на морфогенез», кластер 2 «Морфогенез, воспаление и микронутриентные дефициты», двудольный кластер 3 «Хронические патологии вследствие дисморфогенеза» и кластер 4 «Патогенез нейродегенерации».

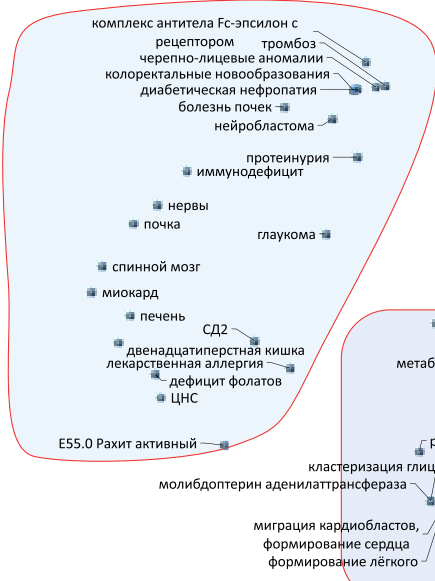
Кластер 1 «Молекулярно-физиологические механизмы влияния микронутриентов на морфогенез» включает термины, описывающие *морфогенез плода при делении ооцита* (GO:0003210 формирование предсердий, GO:0003211 формирование желудочка, GO:0060464 формирование легкого, GO:0060975 миграция кардиобластов, формирование сердца), *микронутриенты, влияющие на морфогенез* (дефицит витамина А, дефицит витамина D<sub>3</sub>, GO:0042360 метаболизм витамина Е, GO:0004022 НАД-алкогольдегидрогеназа, GO:0031587 инозитол-1,4,5-трифосфат Ca<sup>2+</sup>-канал, GO:0050812 биосинтез ацил-КоА, GO:0061598 молибдоптерин аденилаттрансфераза) и соответствующие *молекулярные механизмы* этих влияний (GO:0001616 секреция гормона роста, GO:0004951 рецептор холецистокинина, GO:0004965 рецепторы ГАМК, GO:0072579 кластеризация глициновых рецепторов, GO:1903284 глутатионпероксидаза, GO:1903285 катаболизм H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, GO:1903426 регуляция активных форм кислорода (АФК).

В данный кластер также вошли термины, описывающие негативное влияние алкоголя на метаболизм микронутриентов и морфогенез. Действительно, витамин D<sub>3</sub> играет важную роль в определении качества ооцитов и эмбрионального развития [17], участвуя в регуляции синтеза стероидных гормонов гонад [18]. Мио-инозитол (витамин В<sub>8</sub>) широко применяется во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) [19], витамин Е защищает ооциты от теплового стресса [20].

Кластер 2 «Морфогенез, воспаление и микронутриентные дефициты», тематически тесно взаимосвязанный с кластером 1, содержит термины, описывающие негативные эффекты микронутриентных дефицитов на морфогенез через нарушение регуляции воспаления. *Дисбалансы и нарушения обмена определенных микронутриентов в ооците* (дефицит магния, перегрузка железом, GO:0015676 транспорт ванадия, GO:0052871 α-токоферол и омега-гидроксилазы, GO:0070564 рецептор витамина D<sub>3</sub>, GO:1902956 цепь переноса электронов, НАДН/убихинон, GO:1904447 импорт фолатов в клетку, GO:0006579 катаболизм бетаина) приводят к *дизрегуляции воспаления по ряду молекулярно-клеточных механизмов* (макрофаги, GO:0002283 активация нейтрофилов, GO:1900225 сборка инфламмосомы NLRP3, GO:0004704 NF-каппаВ активность, GO:0016493 рецептор хемокинов CC, GO:0035716 хемокин-лиганд CC-12, GO:0032655 продукция

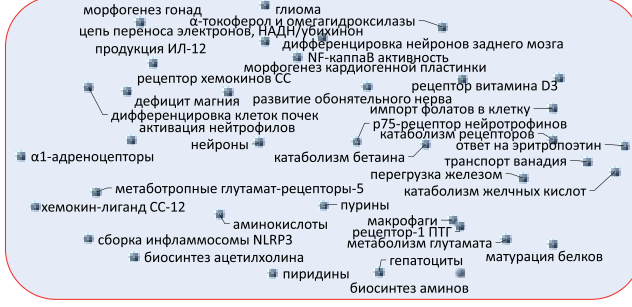
**Кластер 3.**

Хронические патологии вследствие дисформогенеза



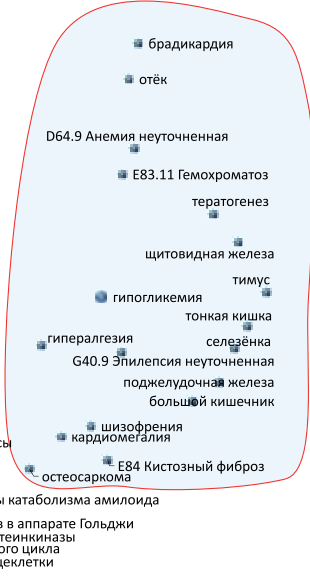
**Кластер 2.**

Морфогенез, воспаление и микронутриентные дефициты



**Кластер 3.**

Хронические патологии вследствие дисформогенеза



**Кластер 1.**

Молекулярно-физиологические механизмы влияния микронутриентов на морфогенез



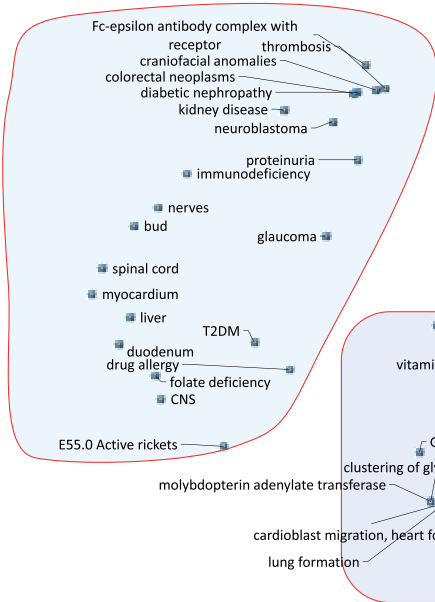
**Кластер 4.**  
Патогенез  
нейродегенерации



# На утверждение

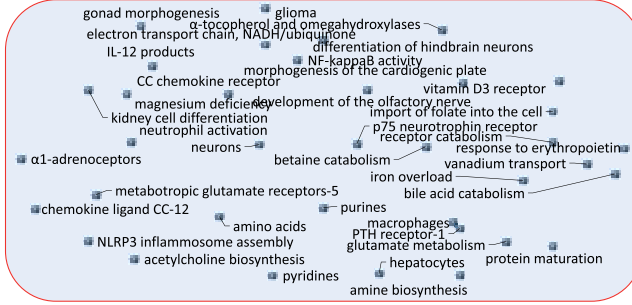
**Cluster 3.**

Chronic diseases due to dysmorphogenesis



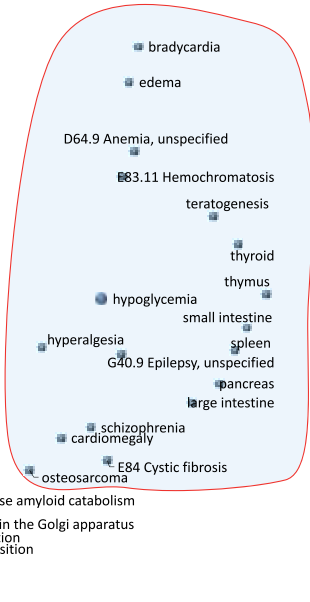
**Cluster 2.**

Morphogenesis, inflammation and micronutrient deficiencies



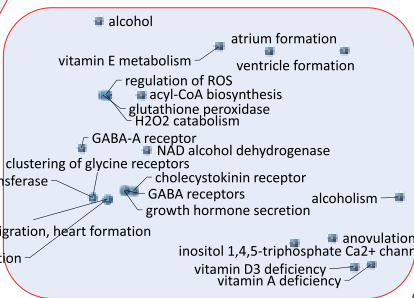
**Cluster 3.**

Chronic diseases due to dysmorphogenesis



**Cluster 1.**

Molecular and physiological mechanisms of micronutrient action on morphogenesis



**Cluster 4.**  
Pathogenesis  
of neurodegeneration

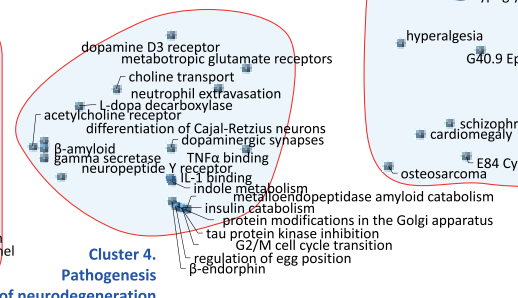


Рис. 1. Метрическая диаграмма массива публикаций по взаимосвязи физиологии ооцитов с обеспеченностью микронутриентами. Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы и биологические процессы (рубрики номенклатуры GO для этих терминов приводятся в тексте статьи). Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе 2 точки, тем чаще совместно используются 2 термина).

Fig. 1. Metric diagram of the array of publications on the connection between oocyte physiology and micronutrient status. Diagnoses according to ICD-10, individual symptoms and biological processes are given (GO nomenclature headings for these terms are given in the text of the article). The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the co-occurrence of terms in the studied sample of publications (the closer 2 points are, the more often 2 terms are co-occurring).

интерлейкина-12) и *созревания белков* (GO:1903319 матурация белков). Повышение обеспеченности указанными микронутриентами (в частности, убихиноновым коэнзимом Q10) улучшает созревание ооцитов и развитие эмбрионов [20], а ионы магния принципиально необходимы для преимплантационного развития эмбрионов [21].

В результате активации перечисленных выше сигнальных путей на самых ранних стадиях деления ооцита (1–2-я неделя) в формирующихся клетках и в органах эмбриона нарушаются *метаболические процессы* (гепатоциты, пурины, пиридины, аминокислоты, GO:0009309 биосинтез аминов, GO:0030573 катаболизм желчных кислот, GO:0031857 рецептор-1 паратиреотропного гормона (ПТГ), процессы *кардиоогенеза* (GO:0003142 морфогенез кардиоогенной пластинки, GO:0004937  $\alpha$ 1-адренорецепторы, GO:0036017 ответ на эритропоэтин), *нейрогенеза* (нейроны, GO:0021533 дифференцировка нейронов заднего мозга, GO:0005166 p75-рецептор нейротрофинов, GO:0008292 биосинтез ацетилхолина, GO:0021553 развитие обонятельного нерва, GO:0031802 метаболитные глутамат-рецепторы-5, GO:2000213 метаболизм глутамата, GO:2000646 катаболизм рецепторов), *гонадогенеза* (GO:0035262 морфогенез гонад), *формирования почек* (GO:0061005 дифференцировка клеток почек) и др.

Двудольный кластер 3 «Хронические заболевания вследствие дисморфогенеза» включает аномалии, затрагивающие многочисленные системы организма. Помимо *врожденных пороков развития* (тератогенез, черепно-лицевые аномалии), микронутриентные дефициты еще на уровне созревания и раннего деления ооцита буквально «программируют» нарушения *кардиоогенеза* (миокард, брадикардия, тромбоз, кардиомегалия), *гемопозза* (D64.9 Анемия неуточненная, E83.11 Гемохроматоз), *нейрогенеза* (центральная нервная система (ЦНС), нервы, спинной мозг, G40.9 Эпилепсия неуточненная, шизофрения) и *формирования глаз* (глаукома), *костей* (E55.0 Рахит активный), *кишечника* (большой кишечник, тонкая кишка, двенадцатиперстная кишка), *почек* (почка, болезнь почек, протеинурия), *поджелудочной железы* (сахарный диабет 2-го типа (СД2), диабетическая нефропатия, гипогликемия), *щитовидной железы*, *селезенки*, *печени*, *тимуса*. Кроме того, дефициты холина и других микронутриентов *метаболизма фолатов* стимулируют отмеченные ранее нарушения *воспаления* (отек, гипералгезия), *приобретенного иммунитета* (иммунодефицит, GO:0032998 комплекс антитела Fc-эпсилон с рецептором), повышая риск *опухолевых заболеваний* (остеосаркома, колоректальные новообразования, нейробластома) и *лекарственной аллергии*.

В кластере 4 «Патогенез нейродегенерации» сгруппированы термины, относящиеся к *созреванию белков* (GO:0045053 модификации белков в аппарате Гольджи, GO:1901143 катаболизм инсулина) и, прежде всего, к *гомеостазу белка-амилоида* (GO:0034205  $\beta$ -амилоид, GO:1902963 металлоэндопептидазы катаболизма амилоида, GO:1902948 ингибирование тау-протеинкиназы, GO:0070765  $\gamma$ -секретаза). Микронутриентные дефициты связаны с аномалиями *деления клеток-предшественников нейронов и их дифференциации* (GO:1902749 переход G2/M клеточного цикла, GO:0021870 дифференциация нейронов Кахаля–Ретциуса),

формированием *нейровоспаления* (GO:0019966 связывание интерлейкина-1, GO:0043120 связывание фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), GO:0072672 экстравазация нейтрофилов) и нарушений *обмена нейротрансмиттеров* (GO:0036468 L-дофа-декарбоксилаза, GO:0031750 дофаминовый рецептор D3, GO:0032226 дофаминергические синапсы, GO:0031626  $\beta$ -эндорфин, GO:0031843 рецептор нейропептида Y, GO:0042431 метаболизм индолов (биосинтез триптофана), GO:0001641 метаболитные глутамат-рецепторы, GO:0015464 рецептор ацетилхолина). Подчеркнем, что эти негативные тенденции формируются еще на *стадии ооцита* (GO:0046662 регуляция положения яйцеклетки) на фоне *нарушений обмена холина* (GO:0015871 транспорт холина).

Далее рассматриваются эффекты холина и его производных на функционирование ооцитов, включая участие холина в биологических эффектах фолатов, анализ результатов метаболомных исследований взаимосвязи холина и функционирования ооцитов, протекции ооцитов и ответа ооцитов в ходе применения ВРТ, а также влияние холина на нормальный морфогенез плода.

#### **Биологическая роль фолатов и холиновый метаболизм**

Фолатный метаболизм необходим в первую очередь для таких эпигенетических процессов, как метилирование ДНК и метилирование белков-гистонов. Напомним, что гистоны формируют своего рода «катушки», на которые буквально «наматывается» двойная спираль ДНК (эти гистоновые «катушки» называются в молекулярной биологии «нуклеосомами»). Нарушение метилирования ДНК приводит к нарушениям экспрессии генов, а нарушение метилирования гистонов – к изменениям структуры хроматина (и, в конечном счете, также к нарушениям экспрессии генов).

И метилирование ДНК посредством ферментов ДНК-метилтрансфераз (DNMT), и метилирование гистонов посредством гистон-метилтрансфераз (HMT) осуществляется в клетках при участии специального субстрата SAM (S-аденозилметионина). S-аденозилметионин синтезируется при участии различных форм активных фолатов, поэтому нарушения фолатного метаболизма приводят к повреждению метилирования ДНК и, таким образом, к нарушениям пластичности клеток эмбриона и формированию пороков развития плода.

Фолаты, поступающие с пищей и витаминно-минеральными комплексами (ВМК), метаболизируются в рамках т.н. «одноуглеродного цикла», в который также вовлечены производные и других витаминов группы В (рис. 2). Поэтому, если фолиевая кислота и другие фолаты снижают риск дефектов нервной трубки (ДНТ) через участие в цикле «одноуглеродного метаболизма», то можно ожидать дальнейшего снижения риска при приеме других кофакторов ферментов данного цикла. Действительно, клинические исследования подтвердили снижение риска ДНТ при дотации витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>, холина, бетаина и метионина [22]. Дотации витамина В<sub>12</sub> улучшают развитие ооцитов путем модуляции митохондрий в кофейной модели стресса у *Caenorhabditis elegans* [23].

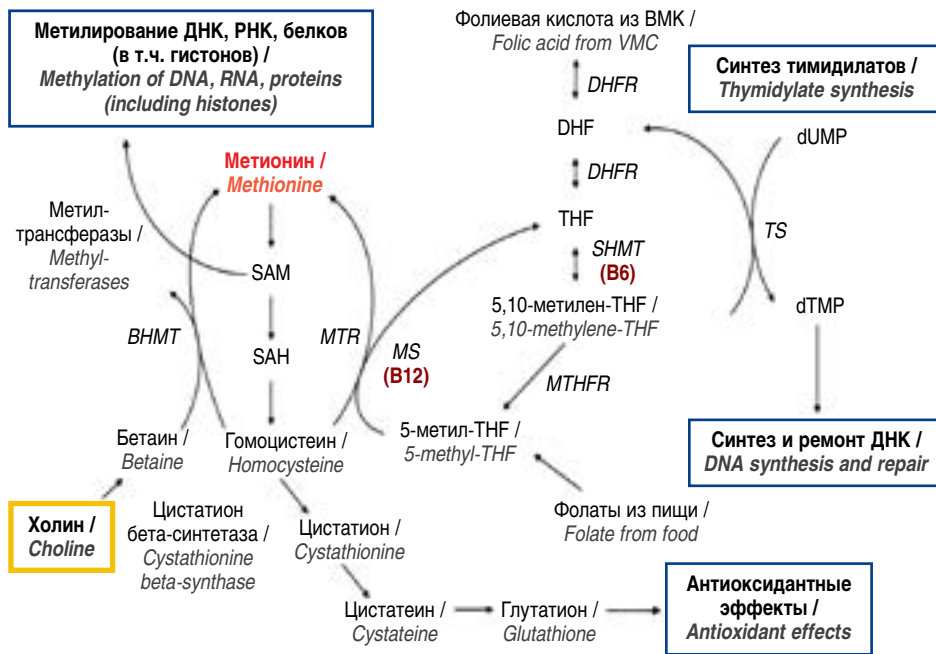


Рис. 2. Упрощенная диаграмма биохимии «одноуглеродного цикла». Обозначения: BHMT – бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза; DHF – дигидрофолат; DHFR – дигидрофолатредуктаза; dTMP – тимидилат; dUMP – дезоксиуридилат; MS – метионинсинтаза; MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; MTR – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; SHMT – серин-гидроксиметилтрансфераза; THF – тетрагидрофолат; TS – тимидилатсинтаза.

Fig. 2. Simplified scheme of the biochemistry of the “one-carbon cycle”. Designations: BHMT, betaine-homocysteine methyltransferase; DHF – dihydrofolate; DHFR – dihydrofolate reductase; dTMP – deoxythymidine monophosphate; dUMP – deoxyuridine monophosphate; MS – methionine synthase; MTHFR – methylentetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase; SAH, S-adenosylhomocysteine; SAM – S-adenosylmethionine; SHMT, serine hydroxymethyltransferase; THF – tetrahydrofolate; TS – thymidylate synthase.

Из рис. 2 следует, что не только фолаты, но и холин необходимы для эпигенетического метилирования ДНК и гистонов. Посредством бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (BHMT) холин и его метаболит бетаин регулируют концентрации S-аденозилгомоцистеина и S-аденозилметионина – молекул, непосредственно вовлеченных в активность ферментов-метилаз ДНК (DNMT). Установленные в эксперименте эпигенетические эффекты холина включают (1) изменения цвета шерсти и массы тела при достаточном потреблении холина (у южноамериканского золотистого зайца агутти), (2) изменения развития мозга при нарушениях метилирования гена *Cdkn3* на фоне дефицита холина, (3) развитие опухолей печени при снижении активности гена *BHMT* (что также соответствует дефициту холина). Обеспечение достаточного количества холина во время беременности важно для поддержки эпигенетических программ, что снизит риск формирования аномалии развития и хронических заболеваний у потомства [24].

Биотрансформации неактивной фолиевой кислоты в активные фолаты осуществляются рядом ферментов и неразрывно взаимосвязаны с метаболизмом холина и бетаина. Соответственно, эффекты фолатов на организм беременной и плода можно отслеживать по влиянию на уровни не только фолатов, но и соответствующих холиновых метаболитов – бетаина и др. [25].

В исследовании здоровых женщин детородного возраста ( $n = 43$ , 18–45 лет) участницы сначала потребляли питание с низким содержанием фолатов (135 мкг/сутки) в течение 7 нед., с последующей рандомизацией на прием 400 или 800 мкг/сутки фолатов в течение 7 нед. При потреблении фолат-дефицитной диеты снизились уровни фосфатидилхолина ( $p = 0,001$ ) и сфингомиелина ( $p = 0,009$ ). Увеличение уровней фосфатидилхолина при приеме фолатов с пищей происходило в ответ на прием 800 мкг/сутки ( $p = 0,03$ ), но не 400 мкг/сутки ( $p = 0,85$ ) [26]. Двойное слепое рандомизированное исследование различных доз фолиевой кислоты

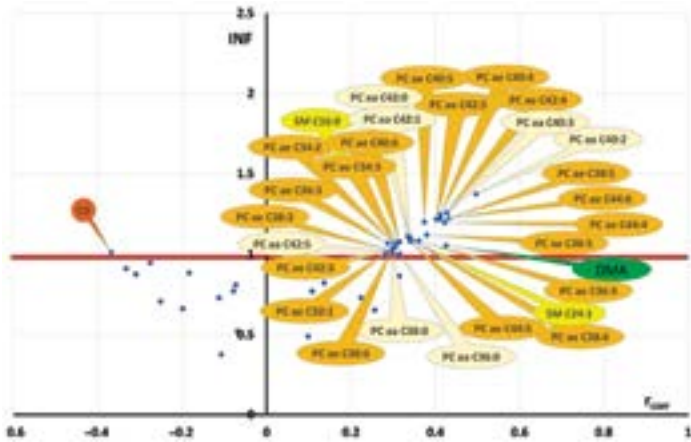
(0–800 мкг/сутки) в группе пожилых участников ( $n = 308$ , 50–75 лет) показало дозозависимое увеличение уровней бетаина ( $p = 0,018$ ), причем максимальное увеличение (15%) наблюдалось при дозировках >400 мкг/сутки [27]. Кросс-секционный анализ когорты женщин репродуктивного возраста ( $n = 1477$ ) показал, что высокое потребление холина + бетаина было обратно пропорционально уровню гомоцистеина, особенно у женщин с низким потреблением фолиевой кислоты или при чрезмерном употреблении алкоголя [28].

### Метаболомные исследования взаимосвязи холина и функционирования ооцитов

В рамках постгеномной парадигмы экспериментальные исследования любого медико-биологического феномена включают оценку состояния генома (совокупность всех генов), транскриптома (совокупность всех РНК, копированных с генов), протеома (совокупность всех белков, синтезированных по матричным РНК) и метаболома (совокупность всех метаболитов). Такой комплексный подход позволяет избежать редукционизма и выделения каких-то «самых главных» генов, белков или метаболитов.

Результаты метаболомных исследований воздействия холина на ооциты подтверждают выводы, сделанные выше на основании анализа взаимосвязей фундаментальной биохимии фолатов и производных холина. Кроме того, метаболомные исследования позволили существенно детализировать механизмы этих взаимосвязей.

Метаболом фолликулярной жидкости различается у бесплодных женщин с синдромом поликистозных яичников и у пациенток со сниженным овариальным резервом, направленных на процедуры репродуктивных технологий. Установлены достоверные различия в уровнях метаболитов холинового пути, стероидов (прегнандиол-3-глюкуронид, 2-гидроксиэстрона сульфат) и производных аминокислот (N-ацетил-S-(N-метилкарбамоил) цистеин и 3,4-дегидротиоморфолин) [29].



**Рис. 3. Отбор информативных метаболитов в фолликулярной жидкости, позволяющих прогнозировать снижение качества ооцитов.** Обозначены только наиболее информативные метаболиты (оценка информативности  $INF \geq 1$  и наиболее высокие значения коэффициента корреляции  $r_{corr}$ ). Подавляющее большинство информативных метаболитов являлись фосфатидилхолинами (PC). Данные метаболиты включили 19 ненасыщенных холиновых плазмалогенов (оранжевые пузырьки), 7 диацил-фосфохолинов (пузырьки кремового цвета), два сфингомиелина (SM, желтые), пропионилкарнитин (C3, коричневые пузыри) и диметиларгинин (общий DMA, зеленый пузырек). Для фосфатидилхолинов (PC) после буквы C указывается сумма длин двух ацильных групп, за которой следует количество двойных связей, например, PC42:4 представляет собой холиновый плазмалоген, где длина двух ацильных цепей и количество двойных связей соответствует 42 и 4 соответственно. Те же обозначения используются для обозначения длины и количества двойных связей в ацильной цепи сфингомиелинов (SM). Адаптировано из [32].

**Fig. 3. Selection of informative metabolites in follicular fluid, allowing to predict a decrease in oocyte quality.** Only the most informative metabolites are indicated (informativeness score  $INF \geq 1$  and the highest values of the correlation coefficient  $r_{corr}$ ). Most informative metabolites were phosphatidylcholines (PC). These metabolites included 19 unsaturated choline plasmalogens (orange vesicles), 7 diacyl-phosphocholines (cream-colored vesicles), two sphingomyelins (SM, yellow), propionylcarnitine (C3, brown vesicles), and dimethylarginine (total DMA, green vesicle). For phosphatidylcholines (PC), the sum of the lengths of the two acyl groups followed by the number of double bonds is indicated after the letter C, e.g., PC42:4 represents a choline plasmalogen where the length of the two acyl chains and the number of double bonds correspond to 42 and 4, respectively. The same designations are used to indicate the length and number of double bonds in the acyl chain of sphingomyelins (SM). Adapted from [32].

Среди пациенток клиники репродуктивной медицины в фолликулярной жидкости женщин более старшего возраста (39–47 лет) выявлены достоверно более высокие уровни креатина, гистидина, метионина, транс-4-гидроксипролина, холина, мевалоната, N2,N2-диметилгуанозина и  $\gamma$ -глутамилвалина по сравнению с группой более молодого возраста (27–34 года) [30]. Повышение уровней холина в данном исследовании может рассматриваться как компенсаторная реакция организма на старение ооцитов.

Сезонные изменения в метаболомном профиле компонентов фолликулов яичников у буйволиц показали, что снижение компетентности ооцитов связано с изменением энергетического метаболизма, синтеза глутатиона, аминокислот и фосфолипидов. Лучшее качество ооцитов было связано с более высокими уровнями глутатиона, глутамата, лактата и холина в фолликулярной жидкости [31].

Метаболомный анализ выявил снижение уровня полиненасыщенных холиновых плазмалогенов и меньшее соотношение диметиларгинин/аргинин в фолликулярной жидкости женщин с уменьшенным овариальным резервом, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [32]. Наиболее информативными для оценки овариального резерва являются метаболиты производные холина. (рис. 3).

Снижение качества ооцитов, наблюдаемое у пациенток с эндометриозом, коррелирует со специфическими изменениями в метаболоме, обусловленными эндометриозом. Метаболомное профилирование фолликулярной жидкости пациенток с эндометриозом указало на повышенные уровни фосфолипидов, лактата, инсулина, провоспалительных цитокинов CXCL8, CXCL10, CCL11 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF, тогда как уровни ряда жирных кислот, лизина, холина и фосфохолин, глюкозы и аминокислот (аспартат, аланин, лейцин, валин, пролин) были снижены по сравнению с контролем [33].

В целом метаболомные исследования подтверждают, что холин эффективно модулирует экспрессию белков, участвующих в метаболизме кетонов и жирных кислот. Транспортируясь в митохондрии, холин приводит к увеличению потребления кислорода и выработке АТФ. Нарушения метаболизма митохондрий у женщин более старшего возраста приводят к снижению переработки холина. В фолликулярной жидкости этих женщин наблюдается более низкая экспрессия белков, участвующих в функции митохондрий, что соответствует снижению доступности АТФ для созревания ооцитов и снижению фертильности. Повышенные уровни метионина могут указывать на возрастные изменения функции печени, а повышение креатина – на «старение» почек [30].

Важным направлением метаболомных исследований является изучение уровней микроэлементов, которые могут усиливать или, наоборот, ослаблять эффекты холина. Накопление микроэлементов бария, стронция, рубидия, мышьяка, олова, обнаруженных в фолликулярной жидкости, моче и плазме женщин, связано с плохими репродуктивными результатами после переноса эмбриона [34]. Дотации цинка способствуют созреванию ооцитов и последующему эмбриональному развитию эмбрионов у животных [35]. Показано улучшающее действие селенита на развитие и молекулярную реакцию комплексов ооцитов крупного рогатого скота, созревших в условиях теплового стресса *in vitro* [36].

### Холин и аномалии развития плода

Влияние обеспеченности организма женщины холином в период формирования ооцитов и на самых ранних стадиях деления ооцитов (после оплодотворения) неизбежно влияет на морфогенез эмбриона. Это влияние осуществляется через эпигенетические механизмы и через описанные выше метаболомные маршруты. Многочисленные клинические исследования подтвердили ассоциацию между обеспеченностью организма беременной холином и риском аномалий развития. На ранних сроках беременности холин и фолаты необходимы для закрытия нервной трубки, а в более поздние периоды беременности поддерживают нормальное развитие памяти и других когнитивных способностей плода. В целом регулярный прием дотаций холина во время бере-

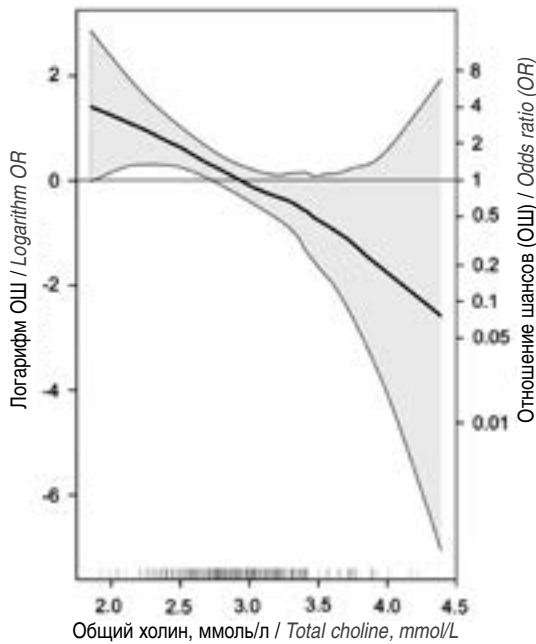


Рис. 4. Риск беременности с ДНТ в зависимости от концентрации холина в сыворотке крови в середине беременности. Шкала логарифмических шансов центрирована (т.е. установлена на ноль при среднем уровне общего холина).

Fig. 4. Risk of pregnancy with NTD depending on serum choline concentrations in mid-pregnancy. The log odds scale is centered (i.e., set to zero at the mean level of total choline).

менности способствует существенному улучшению здоровья плода и ребенка [10].

Наиболее хорошо изучены эффекты холина на снижение риска ДНТ. Как показано на рис. 1, микронутриентные дефициты (включая дефицит холина) оказывают существенное влияние на нейроморфогенез, в т.ч. на ГАМК-, глицин-, глутамат-, дофамин-, эндорфин-, серотонин- и холин-эргическую активность, оксидантный стресс, воспаление (терминологические кластеры 1 и 2), что приводит к аномалиям деления клеток-предшественников нейронов и их дифференциации (кластер 4). Подчеркнем еще раз, что эти отрицательные эффекты дефицита холина начинают формироваться еще на стадии ооцита. В частности, холин действует как мощный эндогенный ко-агонист гетеромерных никотиновых рецепторов  $\alpha 4\beta 4$  [36]. Поэтому неудивительно, что холин важен для профилактики широкого круга ВПР нервной системы, в т.ч. ДНТ.

Многоцентровое исследование «случай–контроль» (164 случая ДНТ, 2831 здоровый ребенок) показало, что среди жен-

щин, которые потребляют  $\geq 400$  мг фолатов с пищей и ВМК, риск ДНТ может быть снижен в 2 раза при дополнительной обеспеченности холином и другими витаминами группы В. У женщин, получавших фолаты в сочетании с витаминами  $B_6$ ,  $B_{12}$  и  $B_4$  (холином) риск ДНТ (ОШ) составил 0,49 (95% ДИ 0,23–1,08) по сравнению с достаточной обеспеченностью только фолатами. Недостаточное потребление холина, тиамина, рибофлавина, витаминов А, Е, железа, меди и цинка также увеличивает риск преждевременных родов на 30–50% [37]. Более высокое потребление холина (3-й или 4-й квартиль) снижало риск ДНТ на 20% [38].

В популяции с достаточным потреблением фолатов риски ДНТ связаны с более низкими уровнями общего холина в крови (самый низкий дециль концентраций:  $< 2,49$  ммоль/л, ОШ 2,4, 95% ДИ 1,3–4,7). Достаточное потребление холина, наоборот, соответствовало 6-кратному снижению риска ДНТ (самый высокий дециль:  $> 3,50$  ммоль/л, ОШ 0,14, 95% ДИ 0,02–1,0) (рис. 4), что было подтверждено в отдельном исследовании (ОШ 0,17, 95% ДИ 0,04–0,76) [39].

Мета-анализ 7 исследований «случай–контроль» (1131 случай ДНТ, 4439 здоровых детей) подтвердил, что низкое потребление холина в I триместре беременности ассоциировано с повышением риска ДНТ на 36% (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,11–1,67). Более высокое потребление холина во второй половине беременности и в раннем послеродовом периоде (550–1000 мг) и/или прием ребенком холина в количестве 513–625 мг/сутки были полностью безопасны и продемонстрировали благоприятное воздействие на память, внимание и зрительно-пространственное обучение ребенка [40].

Концентрации холина в плазме крови беременной прямо ассоциированы с массой плода. В недавнем когортном исследовании было показано, что у 13 (8%) из 159 обследованных беременных женщин отмечалась масса плода, низкая для гестационного возраста. Снижение уровня холина в крови матери  $< 7$  мкм на сроке беременности 28 нед. было связано с 16-кратным увеличением риска низкой для гестационного возраста массы плода (ОШ 17, 95% ДИ 1,5–189,  $p = 0,02$ ) [41].

Кроме профилактики аномалий развития нервной системы, обеспеченность холином во время беременности влияет на долговременные программы неврологического развития детей. Совместно с холином, докозагексаеновая кислота (ДГК) и другие  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) участвуют в биосинтезе фосфолипидов. Поэтому пренатальный статус беременной по ДГК и холину влияет на нейрофизиологическое развитие детей в возрасте 4–5 лет [42, 43]. В многоцентровом европейском несравнительном исследо-

Таблица 2. Уровни ПНЖК и фосфолипидов в подгруппах детей с оптимальным и субоптимальным развитием на возраст в 5 лет. NOS, балл неврологической оценки ребенка по шкале Хемпеля  
Table 2. PUFA and phospholipid levels in subgroups of children with optimal and suboptimal development at 5 years of age. Neurological optimality score (NOS) according to the Hempel assessment

Показатель крови пуповины / Umbilical cord blood parameter	Оптимальное развитие (NOS $\geq 64$ ) / Optimal score (NOS $\geq 64$ )	Субоптимальное развитие (NOS $< 64$ ) / Suboptimal score (NOS $< 64$ )	P
ДГК плазмы, % / Plasma DHA, %	8.1 $\pm$ 1.5	6.9 $\pm$ 1.7	0.015
Фосфатидилэтанолламин ДГК / Phosphatidylethanolamine DHA	11.0 $\pm$ 2.7	7.4 $\pm$ 2.5	0.002
Фосфатидилхолин ДГК / Phosphatidylcholine DHA	5.0 $\pm$ 2.1	2.9 $\pm$ 1.4	0.001
Фосфатидилэтанолламин АРК/ДГК / Phosphatidylethanolamine ARA/DHA	1.8 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.9	0.003
Фосфатидилхолин АРК/ДГК / Phosphatidylcholine ARA/DHA	1.8 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 1.4	0.003



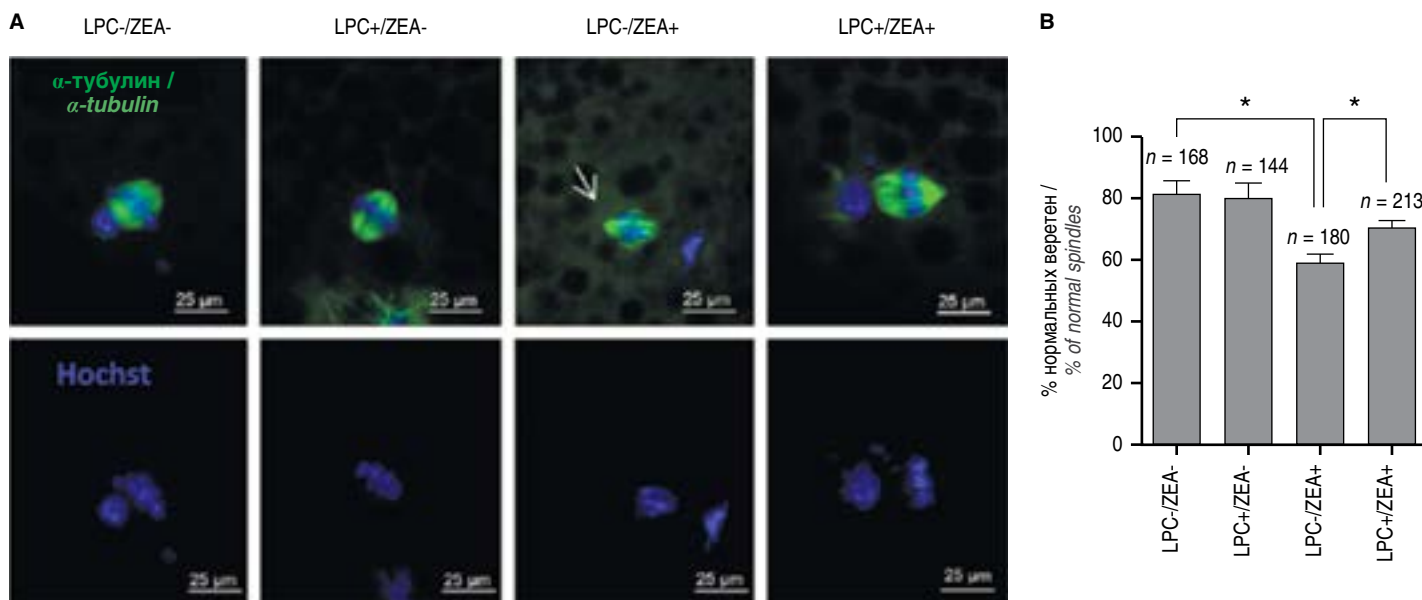


Рис. 5. Влияние фосфатидилхолина (10 мкг/мл) и зеараленона (10 мкМ) на сборку митотического веретена ооцитов. А) Фото с микроскопа, стрелка показывает аномальную сборку веретена. В) Нормализация процента нормальной сборки веретена. \*  $p < 0,05$ . Обозначения групп: «LPC-» – ооциты без добавки фосфатидилина; «LPC+» – ооциты с фосфатидилхолином в культуральной среде.

Fig. 5. Effect of phosphatidylcholine (10  $\mu\text{g/ml}$ ) and zearalenone (10  $\mu\text{M}$ ) on oocyte mitotic spindle assembly. A) Microscope photo, the arrow shows abnormal spindle assembly. B) Normalization of the percentage of normal spindle assembly. \*  $p < 0.05$ . Group designations: "LPC-" – oocytes without the addition of phosphatidylcholine; "LPC+" – oocytes with phosphatidylcholine in the culture medium.

вании здоровые беременные женщины были рандомизированы на прием (1) 500 мг/сутки ДГК + 150 мг/сутки эйкозагексаеновой кислоты (ЭПК), (2) 400 мкг/сутки 5-метилтетрагидрофолата; (3) ПНЖК + 5-метилтетрагидрофолат или (4) плацебо, начиная с 20 нед. беременности и до родов [44]. Детям, рожденным от этих матерей, в возрасте 5 лет провели неврологическую оценку по шкале Хемпеля с оценкой тонкой моторики, двигательной функции, осанки и мышечного тонуса, рефлексов и визуально-моторного поведения, и были рассчитаны баллы неврологической оценки оптимальности. В подгруппе детей со значениями баллов, соответствующими оптимальному развитию на возраст в 5 лет, уровни ДГК и ДГК-фосфолипидов в эритроцитах пуповины на момент родов были достоверно выше (табл. 2).

Следует отметить, что эффекты холина на вызревание ооцитов и профилактику ВПР плода могут усиливаться посредством синергидных микронутриентов, которые воздействуют на ооциты через другие молекулярные механизмы. Например, ДГК, способствуя выработке прегненолона, регулирует созревание ооцитов и улучшает их качество [45]. Лютеин, проявляя антиоксидантные эффекты, положительно влиял на формирование ооцитов и эмбрионов в модели синдрома поликистозных яичников у мышей [46].

#### Холин и протекция ооцитов

Как показали эксперименты на свиньях породы йоркширландрас, дотации холина (500 мг/1 кг рациона) положительно влияют на функциональное состояние яичников: на фоне приема холина количество желтых тел на яичник существенно возрастало по сравнению с контролем ( $16,25 \pm 2,88$  и  $5,56 \pm 1,72$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Длина шейки матки в группе дотаций холина была на 14% больше, чем в контроле

( $p < 0,05$ ). Таким образом, дотации холина могут напрямую способствовать повышению фертильности [47].

Фосфатидилхолин защищает ооциты от воздействия зеараленона – ксенобиотического вещества, негативно влияющего на репродукцию. Зеараленон значительно увеличивал количество аддуктов фосфатидилхолина или фосфатидилэтанолamina в культуральной среде. Экзогенная добавка фосфатидилхолина в культуральную среду для роста фолликулов или среду для созревания ооцитов защищала от негативного воздействия зеараленона на формирование антрального фолликула и созревание ооцитов [48]. Обработка зеараленоном значительно снижала процент нормальной сборки митотического веретена в ооцитах по сравнению с контрольной группой ( $59 \pm 5\%$  и  $82 \pm 7\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ), а добавление фосфатидилхолина восстанавливало нормальное формирование митотического веретена ( $71 \pm 3,8\%$ ,  $p < 0,05$ ; рис. 5) [48].

#### Холин и репродуктивные технологии

Вопросы качества ооцитов чрезвычайно важны при выполнении таких ВРТ, как ЭКО, особенно у женщин старшего возраста, в т.ч. с многократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе. В недавнем исследовании с применением ЭКО было подсчитано, что у женщин в возрасте 35–37, 38–40, 41–42 и старше 42 лет потребуется собрать ~5, 7, 10 и 20 ооцитов соответственно, чтобы найти хотя бы один зуплоидный эмбрион [49].

Для успешного результата при ВРТ большое значение имеет состояние ультраструктуры ооцитов (в частности, упоминаемого выше митотического веретена и митохондрий). Митохондрии играют решающую роль в производстве энергии для созревания ооцитов и развития эмбрионов, вклю-

чая цикл Кребса, метаболизм аминокислот и жирных кислот [50]. При митохондриальной недостаточности ооциты испытывают метаболический стресс, что приводит к так называемому «бедному ответу» при проведении ЭКО [51].

Эффективность процедур ЭКО также зависит от чувствительности ооцита к действию лютеинизирующего гормона (ЛГ), являющегося триггером овуляции [52]. Уровни ЛГ и чувствительность ооцитов к ЛГ зависят от концентраций в фолликулярной жидкости ряда элементов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{+}$ ) и витаминов (фолаты, аскорбат, лютеин, холин и др.) [52, 53].

Состояние ультраструктуры ооцита – важный критерий оценки качества ооцитов после стресса, вызванного процедурой криоконсервации в ходе ЭКО [3, 51]. Холин может способствовать компенсации стресса, вызванного криоконсервацией. Общеизвестно, что растворы для криоконсервации ооцитов зачастую включают хлорид холина [52]. Исследование метаболомных профилей фолликулярной жидкости выявило снижение содержания полиненасыщенных холиновых плазмалогенов и более низкое соотношение диметиларгинин/аргинин в фолликулярной жидкости у пациенток со сниженным овариальным резервом [32]. Кроме того, отмечалось снижение уровня фолликулярной глюкозы и повышение уровня лактата у женщин старшего репродуктивного возраста, что может указывать на сверхактивность фолликулярного гликолиза [54].

### Заключение

Важным фактором поддержки структуры и функции ооцитов является достаточная микронутриентная обеспеченность, фундаментальное и практическое значение которой активно изучается в настоящее время. В настоящей работе при помощи систематического анализа фармакологических эффектов показано, что холин играет важную роль в сохранении качества ооцитов. Дотация холина способствует профилактике различных ВПР плода, а также обеспечивает дальнейшее правильное развитие нервной системы ребенка. Холин действует в синергизме с другими нутриентами, такими как ДГК, фолаты, лютеин и пр. Все эти компоненты необходимы для повышения качества ооцитов, что необходимо для успешного прогрессирования беременности и здоровья плода, а в дальнейшем и ребенка.

ВМК с холином, активными формами фолатов, ДГК обеспечивают женщину необходимыми нутриентами в дозах, достаточных для повышения качества ооцитов, а также цитопroteкции ооцитов в ходе применения современных ВРТ. Такая нутритивная поддержка может способствовать повышению фертильности и снижению риска внутриутробных пороков развития у женщин старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) с отягощенным соматическим и/или акушерско-гинекологическим анамнезом.

Программы сохранения фертильности, персонализированный подход к восстановлению репродуктивного здоровья направлены на снижение риска соматической патологии у женщин с овариальной недостаточностью и у женщин старше 30–35 лет.

*Работа выполнялась с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» (ЦКП «Информатика») ФИЦ ИУ РАН (г. Москва), проект № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования».*

*The work was carried out using the infrastructure of the Center for Collective Use "High-Performance Computing and Big Data" (CCU "Informatics") of the Federal Research Center Institute of Management of the Russian Academy of Sciences (Moscow), project No. 0063-2019-0003 "Mathematical methods of data analysis and forecasting".*

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors declare that there is no conflict of interest.*

### Литература / References

1. Федеральная служба государственной статистики. Росстат. Выборочное наблюдение репродуктивных планов населения в 2022 году. Таблица 21 «Средний возраст матери при рождении детей в разные годы 2018–2022 гг.» Адрес: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/new\\_site/RPN22/reports.html](https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/RPN22/reports.html) / Federal State Statistics Service. Rosstat. Sample observation of reproductive plans of the population in 2022. Table 21 "Average age of mothers at childbirth in different years 2018–2022". Available at: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/new\\_site/RPN22/reports.html](https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/RPN22/reports.html)
2. Moghadam ARE, Moghadam MT, Hemadi M, Saki G. Oocyte quality and aging. JBRA Assist Reprod. 2022 Jan 17;26(1):105–122. DOI: 10.5935/1518-0557.20210026
3. Pogorelov AG, Makarova NP, Kalinina EA, Panait AI, Pogorelova VN, Sukhikh GT. Laser Microtomography for IVF Oocyte of Human. Dokl Biochem Biophys. 2021 May;498(1):190–192. DOI: 10.1134/S1607672921030078
4. Song Y, Jieping S, Tianshu Z, Zhijun Z, Jingxuan Z, Bo W. Incidence of Down Syndrome by maternal age in Chinese population. Front Genet. 2022 Aug 25;13:980627. DOI: 10.3389/fgene.2022.980627
5. Ahn D, Kim J, Kang J, Kim YH, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 May;101(5):484–498. DOI: 10.1111/aogs.14339
6. Гродницкая ЕЭ, Пальчик ЕА, Дуянова ОП. Обеспеченность женщины микронутриентами во время прегравидарной подготовки, беременности и грудного вскармливания. Задачи и перспективы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):122–128. / Grodnitskaya EE, Palchik EA, Duyanova OP. Micronutrient provision in a woman during pregravid preparation, pregnancy and breastfeeding. Challenges and prospects. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(1):122–128. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-122-128 (In Russian).
7. Ji H, Liang H, Yu Y, Wang Z, Yuan W, Qian X, et al. Association of Maternal History of Spontaneous Abortion and Stillbirth With Risk of Congenital Heart Disease in Offspring of Women With vs Without Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2133805. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33805
8. Helle E, Priest JR. Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. J Am Heart Assoc. 2020 Apr 21;9(8):e011541. DOI: 10.1161/JAHA.119.011541

9. Finn J, Suhl J, Kancherla V, Conway KM, Oleson J, Sidhu A, Nestoridi E, et al; National Birth Defects Prevention Study. Maternal cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res.* 2022 Aug 1;114(13):746-758. DOI: 10.1002/bdr2.2059
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. Новые подходы к нутрициальному сопровождению беременности: фокус на холин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(4):64-79. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetrushvili NK. New approaches to nutritional management of pregnancy: focus on choline. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(4):60-75. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-4-60-75 (In Russian).
11. Jaiswal A, Dewani D, Reddy LS, Patel A. Choline Supplementation in Pregnancy: Current Evidence and Implications. *Cureus.* 2023 Nov 8;15(11):e48538. DOI: 10.7759/cureus.48538
12. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017;27(1):16-28.
13. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017;27(2):184-199.
14. Zitnik M, Sosic R, Maheshwari S, Leskovec J. BioSNAP Datasets: Stanford Biomedical Network Dataset Collection. Aug 2018.
15. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D330-D338. DOI: 10.1093/nar/gky1055
16. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2019;29(4):654-667. DOI: 10.1134/S105466181904017
17. Li A, Li F, Song W, Lei ZL, Sha QQ, Liu SY, Zhou CY, et al. Gut microbiota-bile acid-vitamin D axis plays an important role in determining oocyte quality and embryonic development. *Clin Transl Med.* 2023 Oct;13(10):e1236. DOI: 10.1002/ctm2.1236
18. Yang G, Cheng K, Huang Y, Wang C. Vitamin D3 promotes fish oocyte development by directly regulating gonadal steroid hormone synthesis. *Biol Reprod.* 2023 Dec 25;ioad176. DOI: 10.1093/biolre/ioad176
19. Торшин ИЮ, Майорова ЛА, Уварова ЕВ, Тапильская НИ, Громова ОА. Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия мио-инозитола и D-хиро-инозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(5):57-69. / Torshin IYu, Mayorova LA, Uvarova EV, Tapilskaya NI, Gromova OA. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myo-inositol and D-chiro-inositol in females with reproductive system disorders. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(5):57-69. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-57-69 (In Russian).
20. Maddahi A, Saberivand A, Hamali H, Jafarpour F, Saberivand M. Exploring the impact of heat stress on oocyte maturation and embryo development in dairy cattle using a culture medium supplemented with vitamins E, C, and coenzyme Q10. *J Therm Biol.* 2023 Nov 25;119:103759. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2023.103759
21. Gupta N, Soriano-Úbeda C, Stein P, Savy V, Papas BN, Ardestani G, et al. Essential role of Mg<sup>2+</sup> in mouse preimplantation embryo development revealed by TRPM7 channel-deficient gametes. *Cell Rep.* 2023 Oct 31;42(10):113232. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113232
22. Petersen JM, Parker SE, Crider KS, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. One-Carbon Cofactor Intake and Risk of Neural Tube Defects Among Women Who Meet Folic Acid Recommendations: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2019 Jun 1;188(6):1136-1143. DOI: 10.1093/aje/kwz040
23. Min H, Lee M, Kang S, Shim YH. Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation Improves Oocyte Development by Modulating Mitochondria and Yolk Protein in a Caffeine-Ingested *Caenorhabditis elegans* Model. *Antioxidants (Basel).* 2023 Dec 28;13(1):53. DOI: 10.3390/antiox13010053
24. Zeisel S. Choline, Other Methyl-Donors and Epigenetics. *Nutrients.* 2017 Apr 29;9(5):445. DOI: 10.3390/nu9050445
25. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. Витамины и микроэлементы для нутрициальной поддержки беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023;22(2):115-123. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetrushvili NK. Vitamins and trace elements for nutritional support of pregnancy. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2023;22(2):115-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-115-123 (In Russian).
26. Abratte CM, Wang W, Li R, Moriarty DJ, Caudill MA. Folate intake and the *MTHFR* C677T genotype influence choline status in young Mexican American women. *J Nutr Biochem.* 2008 Mar;19(3):158-65. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.004
27. Melse-Boonstra A, Holm PI, Ueland PM, Olthof M, Clarke R, Verhoef P. Betaine concentration as a determinant of fasting total homocysteine concentrations and the effect of folic acid supplementation on betaine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jun;81(6):1378-82. DOI: 10.1093/ajcn/81.6.1378
28. Chiuev SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, Zeisel SH, Dougherty LW, Willett WC, et al. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1073-81. DOI: 10.1093/ajcn/86.4.1073
29. Shen H, Wang L, Gao M, Wei L, Liu A, Wang B, et al. The follicular fluid metabolome in infertile individuals between polycystic ovary syndrome and diminished ovarian reserve. *Arch Biochem Biophys.* 2022 Dec 15;732:109453. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109453
30. Huang Y, Tu M, Qian Y, Ma J, Chen L, Liu Y, et al. Age-Dependent Metabolomic Profile of the Follicular Fluids From Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 16;13:818888. DOI: 10.3389/fendo.2022.818888
31. Kosior MA, Esposito R, Cocchia N, Piscopo F, Longobardi V, Cacciola NA, et al. Seasonal variations in the metabolomic profile of the ovarian follicle components in Italian Mediterranean Buffaloes. *Theriogenology.* 2023 May;202:42-50. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2023.02.022
32. de la Barca JMC, Boueilh T, Simard G, Boucret L, Ferré-L'Hotellier V, Tessier L, et al. Targeted metabolomics reveals reduced levels of polyunsaturated choline plasmalogens and a smaller dimethylarginine/arginine ratio in the follicular fluid of patients with a diminished ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2017 Nov 1;32(11):2269-2278. DOI: 10.1093/humrep/dex303
33. Marianna S, Alessia P, Susan C, Francesca C, Angela S, Francesca C, et al. Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol Biosyst.* 2017 Jun 1;13(6):1213-1222. DOI: 10.1039/c7mb00181a
34. Palomar A, Gonzalez-Martin R, Quiñero A, Pellicer N, Fernandez-Saavedra R, Rucandio I, et al. Bioaccumulation of Non-Essential Trace Elements Detected in Women's Follicular Fluid, Urine, and Plasma Is Associated with Poor Reproductive Outcomes following Single Euploid Embryo Transfer: A Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 24;24(17):13147. DOI: 10.3390/ijms241713147
35. Yao Y, Tang Y, Qin H, Meng R, Zhang C, Zhang Y, et al. Zinc supplementation promotes oocyte maturation and subsequent embryonic development in sheep. *Theriogenology.* 2023 Aug;206:161-169. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2023.04.025

36. Toosinia S, Davoodian N, Arabi M, Kadivar A. Ameliorating Effect of Sodium Selenite on Developmental and Molecular Response of Bovine Cumulus-Oocyte Complexes Matured *in Vitro* Under Heat Stress Condition. *Biol Trace Elem Res*. 2024 Jan;202(1):161-174. DOI: 10.1007/s12011-023-03678-0
37. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Maternal dietary nutrient intake and risk of preterm delivery. *Am J Perinatol*. 2013 Aug;30(7):579-88. DOI: 10.1055/s-0032-1329686
38. Lavery AM, Brender JD, Zhao H, Sweeney A, Felkner M, Suarez L, et al. Dietary intake of choline and neural tube defects in Mexican Americans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Jun;100(6):463-71. DOI: 10.1002/bdra.23236
39. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Selvin S, Schaffer DM. Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *Am J Epidemiol*. 2004 Jul 15;160(2):102-9. DOI: 10.1093/aje/kwh187
40. Obeid R, Derbyshire E, Schön C. Association between Maternal Choline, Fetal Brain Development, and Child Neurocognition: Systematic Review and Meta-Analysis of Human Studies. *Adv Nutr*. 2022 Dec 22;13(6):2445-2457. DOI: 10.1093/advances/nmac082
41. Hoffman MC, Hunter SJ, D'Alessandro A, Christians U, Law AJ, Freedman R. Maternal Plasma Choline during Gestation and Small for Gestational Age Infants. *Am J Perinatol*. 2022 Dec 30. DOI: 10.1055/s-0042-1759775
42. Ших ЕВ, Махова АА. Протективные эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в женском здоровье. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(2):104-111. / Shikh EV, Makhova AA. Protective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in female health. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(2):104-111. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-104-111 (In Russian).
43. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития. Гинекология. 2013;15(2):71-77. / Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and active folates: the prospects of integrated use for pregnancy's nutritional support and malformations prevention (literature review). *Gynecology*. 2013;15(2):71-77. (In Russian).
44. Escolano-Margarit MV, Ramos R, Beyer J, Csábi G, Parrilla-Roure M, Cruz F, et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J Nutr*. 2011 Jun;141(6):1216-23. DOI: 10.3945/jn.110.129635
45. Li Y, Li X, Ye D, Zhang R, Liu C, He M, et al. Endogenous biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA) regulates fish oocyte maturation by promoting pregnenolone production. *Zool Res*. 2024 Jan 18;45(1):176-188. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2023.032
46. Bandariyan E, Mogheiseh A, Ahmadi A. The effect of lutein and *Urtica dioica* extract on *in vitro* production of embryo and oxidative status in polycystic ovary syndrome in a model of mice. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Feb 8;21(1):55. DOI: 10.1186/s12906-021-03229-x
47. Zhan X, Fletcher L, Dingle S, Baracuhy E, Wang B, Huber LA, et al. Choline supplementation influences ovarian follicular development. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Dec 30;26(12):1525-1536. DOI: 10.52586/5046
48. Lai FN, Liu XL, Li N, Zhang RQ, Zhao Y, Feng YZ, et al. Phosphatidylcholine could protect the defect of zearalenone exposure on follicular development and oocyte maturation. *Aging (Albany NY)*. 2018 Nov 25;10(11):3486-3506. DOI: 10.18632/aging.101660
49. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018 Jun;30(3):155-162. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000452
50. Belli M, Palmerini MG, Bianchi S, Bernardi S, Khalili MA, Nottola SA, et al. Ultrastructure of mitochondria of human oocytes in different clinical conditions during assisted reproduction. *Arch Biochem Biophys*. 2021 May 30;703:108854. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108854
51. Kirillova A, Smitz JEJ, Sukhikh GT, Mazunin I. The Role of Mitochondria in Oocyte Maturation. *Cells*. 2021 Sep 19;10(9):2484. DOI: 10.3390/cells10092484
52. Рудакова ЕБ. Триггеры финального созревания ооцитов в программах ЭКО. Медицинский совет. 2016;12:80-86. / Rudakova EB. Oocyte final maturation triggers in IVF programs. *Medical Council*. 2016;12:80-86. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-12-80-86 (In Russian).
53. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: 2012. 748 с. / Torshin IYu, Gromova OA. Expert data analysis in molecular pharmacology. М.: 2012. 748 p. (In Russian).
54. Dogan B, Karaer A, Tuncay G, Tecellioglu N, Mumcu A. High-resolution 1H-NMR spectroscopy indicates variations in metabolomics profile of follicular fluid from women with advanced maternal age. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Feb;37(2):321-330. DOI: 10.1007/s10815-020-01693-x

**Информация о соавторах:**

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН  
ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114.

Иловайская Ирена Адольфовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского  
ORCID: 0000-0003-3261-7366; Scopus Author ID: 6506067338; Researcher ID: I-1159-2014; SPIN: 7006-5669

**Information about co-authors:**

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences  
ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Irena A. Ilovayskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Neuroendocrine Department of General Endocrinology Unit, M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute  
ORCID: 0000-0003-3261-7366; Scopus Author ID: 6506067338; Researcher ID: I-1159-2014; SPIN: 7006-5669

femibion®



Спросите  
своего  
гинеколога  
сегодня

# Планируете беременность или уже узнали о ней?

Поддержите здоровье новой жизни



- Повышает уровень фолатов
- Содержит Витамин Д3 в дозе 400МЕ



Без добавления фолатов

С добавлением фолатов



[www.femibion.ru](http://www.femibion.ru)

RU070165-27012022-НЧ-РМ

\*Обновленный состав Femibion® 1, в отличие от предыдущего, включает коллин, витамин Д3, железа бисфалцинет и др. (См. инструкцию вкладыша по Femibion® 1). Инструкция к применению Femibion® 1

РЕКЛАМА  
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.