

Роль холина в физиологии репродукции

Г.Б. Дикке, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М

Резюме

Холин – незаменимое питательное вещество, однако потребление его беременными женщинами является недостаточным: только 7% из них потребляют адекватные количества холина. Несоответствие между потребностями в холине и его фактическим потреблением поднимает вопросы о необходимости добавок и их потенциальных преимуществах для беременных женщин. Диета будущей матери, богатая холином, в прегравидарном периоде обеспечивает фолликулогенез и лучшее качество ооцитов, изменяет фетальный эпигеном, оказывая противодействие геномным дефектам в период внутриутробного развития и снижая предрасположенность к метаболическим изменениям во взрослой жизни. Холин является источником метильных групп, и его потребление снижает риск дефектов нервной трубки плода в 7 раз, поэтому перспективным трендом в нутрициальной поддержке беременности и профилактике дефектов нервной трубки является прием фолатов и холина в сочетании с другими микронутриентами. Холин способствует росту, пролиферации и функционированию клеток плаценты, транспорту макронутриентов, оказывает противовоспалительное действие. Риск низкой массы тела плода при добавлении холина к обычному рациону питания матери снижается на 69%. Показана значительная связь между высокими уровнями холина у матери и снижением риска развития преэклампсии, преждевременных родов в 2 раза, значимое влияние на нервное развитие и психическое здоровье ребенка – улучшение нейрокогнитивных функций и снижение риска аутизма и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Добавка холина в дозе 130 мг/сут в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион 1 достаточна для удовлетворения потребностей в этом нутриенте в период прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности. Необходимость дотации холина в прегравидарном периоде и первом триместре беременности обусловлена влиянием на фолликулогенез и протекцию ооцитов, эпигенетическим программированием, эффективностью профилактики врожденных пороков развития плода, участием в метаболических и физиологических процессах в плаценте, снижением риска плацента-ассоциированных осложнений, влиянием на развитие нервной ткани и головного мозга плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, холин, эпигенетика, плацента, развитие мозга плода, витаминно-минеральный комплекс, Фемибион 1

Благодарности. Автор благодарит ООО «Др. Редди'с Лабораторис» за оказание помощи в поиске научных статей.

Для цитирования: Дикке ГБ. Роль холина в физиологии репродукции. *Медицинский совет.* 2024;18(17):25–33. <https://doi.org/10.21518/ms2024-366>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Это никак не повлияло на мнение автора

The role of choline in the physiology of reproductivity

Galina B. Dikke, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 22, Letter M, Moskovsky Ave., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Choline is an essential nutrient, but intake among pregnant women is insufficient – only 7% of them consume adequate amounts of choline. The discrepancy between choline requirements and actual intake raises questions about the need for choline supplementation and its potential benefits for pregnant women. The diet of the expectant mother, rich in choline, in the preconception period ensures folliculogenesis and better quality of oocytes, changes the foetal epigenome, counteracting genomic defects during intrauterine development and reducing the susceptibility to metabolic changes in adulthood. Choline is a source of methyl groups and its consumption reduces the risk of NTDs by 7 times, so a promising trend in nutritional support of pregnancy and prevention of NTDs is the intake of folates and choline in combination with other micronutrients. Choline promotes the growth, proliferation and functioning of placental cells, transport of macronutrients, and has an anti-inflammatory effect. The risk of low foetal weight is reduced by 69% when choline is added to the mother's regular diet. A significant connection has been shown between high levels of choline in the mother and a 2-fold reduction in the risk of preeclampsia, premature birth and a significant effect on the neurodevelopment and mental health of the child – improving neurocognitive functions and reducing the risk of autism and attention deficit hyperactivity disorder. A choline supplement at a dose of 130 mg/day as part of the vitamin-mineral complex Femibion 1 is sufficient to meet the needs for this nutrient during the preconception period and in the first trimester of pregnancy. The need for choline supplementation in the pregravid period and the first trimester of pregnancy is because on folliculogenesis and oocyte protection, epigenetic programming, the effectiveness of preventing congenital malformations of the foetus, participation in metabolic and physiological processes in the placenta, reducing the risk of placenta-associated complications, influence on the development of nervous tissue and brain of the foetus and newborn.

Keywords: pregnancy, choline, epigenetics, placenta, foetal brain development, vitamin and mineral complex, Femibion 1

Acknowledgment. The author would like to thank LLC "Dr. Reddy's Laboratories" for assistance in the search for scientific articles.

For citation: Dikke GB. The role of choline in the physiology of reproductivity. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(17):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-366>.

Conflict of interest: The article was published with the support of LLC "Dr. Reddy's Laboratories". This did not influence the author's opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что факторы, влияющие на здоровье населения, на 50% определяются здоровым образом жизни, основной составляющей которого является здоровое питание¹ [1]. Полноценный рацион имеет большое значение в период беременности, модулируя рост и развитие плода и, согласно концепции о фетальном программировании D. Barker, определяя здоровье будущих поколений [2]. Важную роль в этом процессе играет холин – незаменимое питательное вещество, официально признанное таковым Советом по пищевым продуктам и питанию Национальной медицинской академии США еще в 1998 г. [3]. Однако этот питательный элемент все еще недостаточно оценен: влияние холина на течение беременности и развивающийся плод практически не известно акушерам-гинекологам, а его потребление беременными женщинами является недостаточным [3]. Населению также мало известно о пользе холина, и поэтому важно, чтобы будущие матери и кормящие женщины получали соответствующую информацию от своих лечащих врачей.

Вышеизложенное определило **цель** настоящего обзора – повышение знаний практикующих врачей о значении холина в физиологии репродуктивного цикла и его влиянии на здоровье матери, плода и новорожденного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За последние 10 лет по ключевому слову «холин» в базе PubMed опубликована 15 861 статья (на английском языке), в Elibrary.ru – 16 (на русском языке), по ключевым словам «холин и беременность» – 563 и 1 соответственно, в Кокрейновском центральном регистре рандомизированных контролируемых испытаний – 118, систематических обзоров – 11. В результате поиска было отобрано 68 статей, опубликованных в период с 2015 по 2024 г., и 3 статьи большей глубины поиска, добавляющие важные аспекты к содержанию статьи. Настоящий обзор носит информационно-описательный характер.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Общие сведения о холине

Открытие холина. В 1849 г. немецкий биохимик Адольф Штреккер (Adolph Friedrich Ludwig Strecker, 1822–1871) провел эксперименты с желчью свиней и быков. Ему удалось выделить из желчи обоих видов животных вещество,

для которого позднее он предложил название «холин», происходящее от греческого слова «холе» – желчь. Ему также удалось корректно идентифицировать элементный состав холина и описать его молекулярной формулой $C_5H_{13}NO$. Несколько лет спустя немецкий врач и фармаколог Оскар Либрайх (Matthias Eugen Oscar Liebreich, 1839–1908) синтезировал холин в лаборатории [4].

Холин – микронутриент, обеспечивающий важные функции в организме человека. В протеоме человека с холином и его метаболитами взаимодействует более 40 белков, обеспечивая жизненно важные физиологические процессы, включая производство энергии, клеточную коммуникацию, а также биосинтез нуклеиновых кислот [5]. Если кратко охарактеризовать роль холина в организме человека, то она складывается из нескольких направлений, обеспечивающих такие функции:

- участие в метаболизме: транспорт макронутриентов и липопротеинов, поддержание адекватных уровней докозоексаеновой кислоты в печени, плазме и мозге;
- обезвреживание гомоцистеина: является донором метильных групп;
- передача сигналов через клеточную мембрану: входит в состав фосфолипидов – основного вещества мембран клеток и клеточных органелл;
- синтез нейромедиатора ацетилхолина;
- функционирование системы холинергических рецепторов (нейротрансмиссии) [6, 7].

У здоровых взрослых концентрация холина в плазме колеблется от 7 до 20 мкмоль/л [8].

Потребность в холине и уровень его потребления населением. Суточная потребность в холине для взрослого человека составляет в среднем для мужчин 550 мг, для женщин – 425 мг и зависит от количества метионина, бетаина и фолиевой кислоты в рационе, пола, стадии развития, статуса беременности и кормления грудью, способности производить холин эндогенно и наличия генетических мутаций, влияющих на потребность в холине [8]. Вместе с тем поступление холина в организм человека с продуктами питания ограничено: например, в 90 г рыбы или мяса содержится только 23% суточной потребности в холине, в одном яйце – 27%, в 100 г творога – 5%, молока – 4%, сыра – 3%, в зерновых продуктах – 10%, во фруктах и овощах – 2–9% [8].

Ученые оценивают поступление холина с пищей как субоптимальное: по данным Европейского управления по безопасности пищевых продуктов, у взрослых потребление холина с пищей и напитками составляет 291–468 мг/сут, среди женщин – 291–374 мг/сут [9]. Допустимый верхний уровень потребления был установлен Международной организацией по медицине на уровне

¹ Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска: статистический материал. М., 2015. 62 с.

3,5 г/сут для взрослых в возрасте 19 лет и старше (включая беременных и кормящих женщин) [9]. Холин поступает не только с пищей, но и в результате синтеза *de novo*. Однако эндогенный синтез холина из метионина недостаточен и не обеспечивает потребности в нем [10].

Влияние холина на гаметогенез

Фолликулогенез. Известно, что старение и микронутриентная обеспеченность – два важных фактора, влияющие на фолликулогенез и созревание яйцеклеток [11]. По понятным причинам изучение влияния микронутриентов на формирование и рост фолликулов и оогенез проводится на основании результатов экспериментальных исследований. X. Zhan et al. показали, что количество желтых тел в яичнике у экспериментальных животных при добавлении холина к их рациону питания было в 3 раза выше по сравнению с контролем (16 против 5 шт.), что авторы объясняют повышением экспрессии рецепторов лютеинизирующего гормона и CYP11A1, а также тенденцией к снижению тестостерона [12].

Действие холина в митохондриях определяет фертильность особей, поскольку его недостаточное поступление приводит к низкой экспрессии белков, участвующих в функции митохондрий, нарушению метаболизма и снижению доступности аденозинтрифосфата для созревания яйцеклеток [13, 14]. Кроме того, холин приводит к увеличению потребления кислорода. Данные показали, что модуляция доступности кислорода в тканях играет ключевую роль в поддержании роста фолликулов и их способности выживать и переходить во вторичную стадию во время культивирования ткани яичника *in vitro*. Такие условия культивирования могут увеличить количество вторичных фолликулов при последующей овуляции и обеспечить получение компетентных ооцитов [15].

Исследования с использованием культивируемых гранулезных клеток, собранных у перенесших экстракорпоральное оплодотворение пациентов, показали участие ацетилхолина в регуляции жизнеспособности и пролиферации клеток [16]. Исследования на мышах показали, что фолликулостимулирующий гормон стимулирует выработку ацетилхолина гранулезными клетками, который оказывает трофическое и стимулирующее действие в яичнике, что было подтверждено в исследовании на желтом теле крупного рогатого скота [17].

Протекция ооцитов. M.A. Kosior et al. показали, что лучшее качество ооцитов связано с более высокими уровнями глутатиона, глутамата, лактата и холина в фолликулярной жидкости, при этом к наиболее информативным метаболитам фолликулярной жидкости, позволяющим прогнозировать качество ооцитов, в подавляющем большинстве относятся производные холина [18]. Важно отметить, что созреванию ооцитов и последующему развитию эмбрионов способствуют синергисты холина – фолаты (участвуют в процессе клеточного деления, снижая риск ановуляции на 10%), цинк (способствует правильной сборке мейотического веретена и экспрессии факторов транскрипции), селен, витамины E и D (улучшают созревание ооцитов, оплодотворение и культивирование бластоцисты

in vitro) [19–24]. Таким образом, диета будущей матери, богатая холином, в прегравидарном периоде обеспечивает фолликулогенез и лучшее качество ооцитов.

Роль холина во время беременности

Пищевая эпигенетика и фетальное нутритивное программирование. В отличие от классического понимания метаболизма как химического преобразования пищи в энергию и материю, эпигенетическое представление о нем заключается в том, что пища – это среда, формирующая активность генома и физиологию организма. Создание оптимальной среды с точки зрения питания до зачатия и в период внутриутробного развития может способствовать эпигенетической передаче сигналов, тем самым улучшая здоровье будущих поколений [25].

Эпигеном – множество молекулярных меток, регулирующих активность генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК, а эпигенетические метки – это ковалентные модификации нуклеотидов, которые позволяют записать в геном дополнительную информацию. Основными механизмами эпигенетической регуляции являются метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция матричной РНК. Наиболее изученным является механизм метилирования ДНК, заключающийся в присоединении метильной группы ($-CH_3$) к цитозину. Классическим примером этого механизма является эксперимент, демонстрирующий подавление гена ожирения *Agouti* у лабораторных мышей. В результате добавления фолиевой кислоты, холина, бетаина, витамина B_{12} к рациону мышей метилирование гена *Agouti* вызвало его «выключение» и мыши родились здоровыми с нормальной массой тела (коричневая шерсть), в контрольной группе экспрессия гена *Agouti* вызвала ожирение и развитие опухоли (желтая шерсть) [26].

Функционирующий геном человека содержит CpG-островки (цитозин – гуанин) у генов, выполняющих базовые клеточные функции (100%) и специализированные функции (40%). В эксперименте, проведенном E. Estrada-Cortés et al., благодаря присутствию холина в генах, связанных с анаболическими процессами и клеточным ростом, были обнаружены эпигенетические метки, что свидетельствует о важности холина в эмбриональном развитии [27]. Преимплантационный период эмбрионального развития может быть ключевым окном для программирования постнатального развития, поскольку в это время происходит обширное эпигенетическое ремоделирование. Это было подтверждено модификацией одноуглеродного метаболизма эмбриона *in vitro* путем добавления метилдонорного холина в культуральную среду, в результате чего воздействие холина на эмбрионы увеличивало продолжительность беременности и массу плода при рождении на 20% [27].

Плацента подвергается воздействию множества факторов окружающей среды, каждый из которых потенциально может изменить плацентарный эпигенетический профиль и профиль экспрессии генов. Это может иметь прямые последствия для развивающегося плода и долгосрочные – для здоровья. S.T.C. Kwan et al. показали, что добавки холина во время нормальной беременности изменяют эпигеном плаценты путем метилирования ДНК

в плацентах, что коррелирует с кровообращением плаценты и массой плода, и, наоборот, более низкое содержание холина и присутствие гена *Gatm* в плаценте были связаны с задержкой внутриутробного развития [28]. Показано также, что добавка холина модулирует плацентарные маркеры воспаления, ангиогенеза и апоптоза на мышиной модели плацентарной недостаточности, увеличивает рост плода и плаценты [29]. Таким образом, под влиянием холина происходит программирование регуляции обмена веществ, благодаря чему улучшается долгосрочный контроль уровня глюкозы в крови и липидный обмен у потомства со снижением риска метаболических нарушений.

Являясь важным модификатором эпигенетических мутаций на ДНК и гистонах, холин модулирует экспрессию генов во многих путях, участвующих в функции и дисфункции печени. Метаболит холина фосфатидилхолин составляет 40–50% клеточных мембран и 70–95% фосфолипидов в липопротеинах, желчи и поверхностно-активных веществах [30]. Метаболиты холина участвуют в метилировании генов, связанных с памятью и когнитивными функциями. R.A. Bekdash считает, что холин является важным эпигенетическим модификатором генома (изменяющим метилирование, экспрессию и функцию клеток генов), при этом сниженные уровни холина во время развития плода и (или) в раннем постнатальном периоде связаны с измененными функциями памяти в более позднем взрослом возрасте [31]. Таким образом, эпигеномная диета, богатая холином, изменяет фетальный эпигеном, оказывая противодействие геномным дефектам в период внутриутробного развития и снижая предрасположенность к метаболическим изменениям во взрослой жизни.

Холин в профилактике дефектов нервной трубки плода. Дотация не только фолатов, но и холина до и во время беременности связана с профилактикой дефектов нервной трубки (ДНТ) плода. Это обусловлено тем, что основной источник метильных групп – молекула S-аденозилметионина, участвующая в метилировании ДНК и белков, синтезируется при участии производных холина, прежде всего его метаболита бетаина, а также витаминов группы В (B_2 , B_6 , B_{12}). При низком уровне холина риск ДНТ повышается почти в 2,5 раза (менее 2,49 ммоль/л, отношение шансов (ОШ) 2,4; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,3–4,7). Напротив, при самом высоком процентиле потребления холина риск ДНТ снижается в 7 раз (более 3,50 ммоль/л, ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–1,0) [32]. Потомство, рожденное самками с недостаточным содержанием доноров метильных групп, имело низкую массу тела, склонность к раннему ожирению и снижению продолжительности жизни по сравнению с группой мышей, чей рацион был специально обогащен этими нутриентами [33]. Отметим, что на риск формирования ДНТ также влияет и потребление лютеина во время беременности: установлена обратная корреляция между его потреблением и риском ДНТ (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,5–0,9) [34]. О.А. Громова и др. подчеркивают, что кроме фолатов холин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (прежде всего докозагексаеновая кислота), лютеин и другие микронутриенты необходимы для закрытия нервной трубки на ранних сроках беременности [35].

Самое сильное снижение ДНТ наблюдается при одновременном приеме витаминов B_6 , B_{12} , холина, бетаина и метионина (скорректированное ОШ 0,26; 95% ДИ 0,09–0,77) по сравнению с одним микронутриентом [36]. Таким образом, перспективным трендом в нутрициальной поддержке беременности и профилактике ДНТ является прием фолатов и холина в сочетании с другими микронутриентами.

Метаболические процессы в плаценте и развитие плода. Роль холина как предшественника фосфатидилхолина – важнейшего компонента клеточных мембран делает его незаменимым для роста и деления клеток. Воздействие его начинается на очень ранних сроках беременности, возможно, еще до того, как мать узнает о своем состоянии. Это подчеркивает необходимость адекватного потребления холина до и во время начальных сроков беременности [37].

Известно, что нарушение способности плаценты доставлять питательные вещества к плоду вносит вклад в этиологию задержки роста плода (ЗРП). Концентрации холина в плазме менее 7 мкм были ассоциированы с 17-кратным возрастанием риска ЗРП (ОШ 16,6; 95% ДИ 1,5–189) [38]. Более высокое потребление холина беременными нормализует экспрессию генов, регулирующих плацентарную васкуляризацию, ангиогенез, снижая, в частности, экспрессию антиангиогенного фактора VEGF (фактор риска преэклампсии). Установлено, что площадь просвета спиральных артерий плаценты была больше при большем потреблении холина на протяжении беременности [39]. На риск ЗРП влияет и недостаточное потребление лютеина и витамина D. Частота ЗРП была ниже в 5 раз при уровне каротиноидов, включающих лютеин, выше 75-го перцентиля [40] и в 2 раза ниже по сравнению с плацебо при приеме витамина D 200–400 МЕ [41].

Холин способствует росту, пролиферации и функционированию клеток плаценты, транспорту макронутриентов, оказывает противовоспалительное действие [33]. Так, риск низкой массы тела плода при добавлении холина к обычному рациону питания матери по данным межстратного когортного исследования был снижен на 69% [42]. В этом исследовании показано, что концентрации холина в крови матери во время беременности положительно связаны с массой тела потомства и толщиной кожных складок при рождении, но не с ростом и ожирением в период младенчества и раннего детства до 5 лет. Действие холина усиливается при содержании в рационе питания матери других витаминов, которые являются его синергистами. Так, доказательства самого высокого уровня (систематические обзоры и метаанализы) демонстрируют увеличение массы тела плода в 2 раза при добавлении к обычному рациону питания фолиевой кислоты [43], в 5 раз – лютеина [40], в 2,5 раза – витамина D [41], на 87,5 г – докозагексаеновой кислоты [44].

С другой стороны, потребление холина увеличивает биомаркеры докозагексаеновой кислоты при дополнительном употреблении этого нутриента, которые экспортируются из печени и становятся доступными для внепеченочных тканей, а также увеличивает снабжение тканей метильной группой, способствуя активности фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы [45]. Была показана функциональная

взаимосвязь между уровнем холина и статусом витамина В₁₂: прием холина в течение 12 нед. беременными женщинами приводил к более высоким (на 24%) концентрациям в сыворотке его биоактивной формы ($p = 0,01$) [46].

Влияние холина на риск осложнений беременности

Оптимальный уровень перинатального приема холина способствует профилактике плацентарно-ассоциированных осложнений у матери, таких как преэклампсия и преждевременные роды. Так, у женщин из квартиля с самым высоким потреблением холина по сравнению с наименьшим квартилем скорректированное ОШ для преэклампсии составило 0,67 (95% ДИ 0,51–0,87) [47], преждевременных родов – 0,48 (95% ДИ 0,24–0,95) [48]. Показано положительное действие холина в условиях гипергликемии: и холин, и бетаин модифицируют некоторые детерминанты плацентарного транспорта в ответ на гипергликемию на моделях клеточных линий мышей и человека *in vitro*, что может способствовать снижению риска развития гестационного сахарного диабета [49]. Систематический обзор и метаанализ 29 исследований, выполненный в 2024 г., показал значительную связь между высокими уровнями холина у матери и снижением риска развития неблагоприятных исходов беременности в 2 раза (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,40–0,65) [50].

Роль холина в развитии мозга плода и новорожденного

Человеческий мозг начинает развиваться уже на 3-й неделе беременности, когда дифференцируются нервные клетки-предшественники. Этот процесс распространяется на более поздний подростковый возраст и, возможно, на всю жизнь [51]. Процессы, лежащие в основе развития мозга, включают экспрессию генов и влияние окружающей среды, которые имеют решающее значение для нормального развития мозга, а нарушение любого из них существенно влияет на результаты нейронной деятельности [51].

Визуализация мозга у моделей животных с помощью магнитно-резонансной томографии через 30 дней после рождения показала, что животные, находившиеся на диете с дефицитом холина, имели меньший общий объем мозга и меньшие концентрации глицерофосфохолина – фосфохолина, а также сниженное количество серого вещества коры головного мозга [52].

В исследовании питания детей холин был указан в качестве одного из ключевых питательных веществ, которые оказывают прямое влияние на развитие нервной системы как в пренатальном, так и в послеродовом периоде [53]. Другое исследование показало, что дефицит холина предсказывает вегетативные показатели плода и показатели созревания мозга на 32-й и 36-й неделях беременности [54]. Плохая доступность холина внутриутробно также связана с нарушением дифференцировки нейрональных клеток сетчатки, что указывает на его роль в развитии зрительной системы [55]. Исследования показали, что дети, подвергшиеся воздействию более высоких уровней холина в утробе матери, демонстрируют повышение когнитивных функций, памяти и внимания в более позднем возрасте, что улучшает способность детей учиться, запоминать и концентрироваться [37].

E. Derbyshire et al. представили обновленный систематический обзор с использованием данных 38 исследований на животных и 16 исследований на людях, в котором был сделан вывод, что холин в течение первых 1000 дней жизни поддерживает нормальное развитие мозга, защищает от нервных и метаболических повреждений, включая алкоголь, и улучшает нейронное и когнитивное функционирование [56]. Другой систематический обзор и метаанализ, объединивший данные из 30 публикаций, показал, что более высокое потребление холина матерью связано с улучшением нейрокогнитивных функций и неврологического развития ребенка [57].

Механизмы действия холина на развитие нервной системы еще недостаточно изучены, тем не менее открыты такие, как влияние на морфологию нервных клеток (деление, рост и миелинизация), нейро- и глиогенез (пролиферация и дифференциация клеток-предшественников), развитие гиппокампа (область мозга, играющая роль в обучении, памяти и внимании), синаптическая пластичность и выживаемость клеток [37].

N. Irvine et al. в своем критическом обзоре указывают на изучение взаимного действия фолата и холина на развитие мозга плода в нескольких исследованиях. Так, обнаружено, что добавление холина может изменить влияние, которое фолиевая кислота оказывает на нервные клетки-предшественники в переднем мозге плода на поздних сроках беременности. Поскольку и фолат, и холин являются веществами – донорами метильных групп, влияющими на нейрогенез и апоптоз, вполне возможно, что добавление холина может смягчить влияние дефицита фолата на развитие мозга и это может быть опосредовано эпигенетическими событиями (т. е. метилированием ДНК и важных гистонов) [58]. Семилетние дети, матери которых получали 400 мкг фолиевой кислоты в день во время второго и третьего триместра беременности, имели более высокие баллы по шкале интеллекта Векслера по сравнению с детьми, матери которых получали плацебо. Кроме того, эти дети имели более высокие показатели вербальной и общей речи, успеваемости и IQ по шкале WPPSI-III [59].

Добавки холина изучались как потенциальная стратегия снижения риска нарушений развития, таких как аутизм и синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Некоторые исследования показали, что более низкие уровни холина в таламусе коррелируют с поведенческими показателями у детей – повышенной выраженностью стереотипного поведения и нарушениями общения [56]. У детей с дислексией (неспособность овладеть навыком чтения) по сравнению с контрольной группой уровень холина был на 7,6% ниже в левой височно-теменной области и на 5,5% ниже в зрительной коре [60]. Хотя точные механизмы все еще исследуются, считается, что влияние холина на раннее развитие мозга и нейропротекцию может способствовать снижению риска этих расстройств [61].

Исследования показывают, что холин может выступать в качестве модифицируемого фактора риска определенных заболеваний нервной системы. Модель на мышах, посвященная аутизму, показала, что добавки холина, вводимые потомкам матерей с дефицитом

метилентетрагидрофолатредуктазы, потенциально могут ослаблять аутистический фенотип [62]. Дальнейшие исследования показали, что добавки холина улучшают социальное взаимодействие в мышинной модели аутизма, помогая уменьшить дефицит социального поведения и снизить тревожность [63].

Таким образом, потенциал снижения частоты нарушений развития с помощью добавок холина подчеркивает значимость этого питательного вещества в дорожном уходе и его значимое влияние на нервное развитие и психическое здоровье ребенка [62].

Значение холина для здоровья матери

Гормональные колебания во время беременности и в послеродовом периоде могут влиять на когнитивные функции матери. Добавки холина оказывают поддержку, гарантируя удовлетворение когнитивных потребностей женщины в этот критический период. Улучшение когнитивных функций может помочь беременным и молодым матерям справиться с проблемами и обязанностями, связанными с беременностью и ранним материнством, способствуя их общему благополучию [37, 58].

Дефицит холина может привести к развитию жировой болезни печени, характеризуется накоплением жира в клетках печени, что в итоге может привести к ее дисфункции, и это, в свою очередь, представляет существенный риск для общего благополучия матери [64]. Вероятный механизм, ответственный за развитие жировой дистрофии печени при дефиците холина, связан с синтезом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые являются основной «упаковкой», в которой триглицериды секретируются из печени. Фосфатидилхолин является обязательным компонентом оболочки ЛПОНП, и когда он недоступен, триглицериды не могут экспортироваться из печени и, следовательно, накапливаться в цитозоле [65].

Дефицит холина и метионина также повышает чувствительность к канцерогенам печени, таким как афлатоксин В₁. Например, доза афлатоксина В₁, необходимая для индукции гепатокарциномы, была значительно снижена у крыс, получавших диету с низким содержанием холина и метионина [66]. Таким образом, дефицит холина – метионина выступает и как инициатор, и как промотор канцерогенеза.

Потребление холина беременными женщинами

Во время беременности потребность в холине значительно возрастает, поскольку он участвует в жизненно важных процессах, таких как формирование нервной трубки, развитие мозга и синтез липопротеинов. Адекватное потребление холина для беременных женщин составляет 480 мг/день [67], однако его дефицит часто встречается во время беременности [3]. Среднее потребление холина среди женщин детородного возраста было изучено в обзоре 23 исследований, где сообщается, что оно колеблется от 233 до 383 мг/день даже с включением холина из добавок и, таким образом, постоянно ниже, чем потребность в нем. Так, в недавнем исследовании, проведенном в Германии, только 7% беременных женщин достигли

адекватного потребления холина [68]. Аналогичным образом, среди австралийских беременных женщин среднее потребление холина составляло 362 мг/день на ранних сроках беременности, при этом яйца обеспечивали около 17% от потребности в холине [69]. Это несоответствие между потребностями в холине и его фактическим потреблением поднимает вопросы о необходимости добавок и их потенциальных преимуществах для беременных женщин [70].

Рекомендации по приему холина беременными и кормящими женщинами

Американская академия педиатрии и Американская медицинская ассоциация сообщили о важности потребления холина матерью во время беременности и кормления грудью и установили, что недостаточность в обеспечении холином в течение первых 1000 дней после зачатия может привести к пожизненным нарушениям функции мозга, несмотря на последующее восполнение запасов питательных веществ и призывают к тому, чтобы пренатальные витаминные добавки содержали доказательно обоснованные количества холина. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) рекомендует дневную дозу холина 480 мг/день для беременных и 520 мг/день – для кормящих женщин [67]. Во многих странах, включая Россию, еще нет официальных рекомендаций по потреблению холина. В целом в этой важной области накапливается новая доказательная база. Очевидно, что необходимы дополнительные клинические испытания.

Недавний анализ более 180 коммерческих добавок для беременных, выполненный за рубежом, показал, что они различаются по содержанию, часто обеспечивают только часть необходимых витаминов и содержат количества, которые, как правило, ниже рекомендованных [71]. Авторы пришли к выводу, что холин был включен только в 40% пренатальных добавок при средней дозе 25 мг, что не является достаточным. Среди топ-11 витаминно-минеральных комплексов для беременных в первом триместре в России в 2024 г. по версии проекта «Семья» («Комсомольская правда») холин содержится в комплексе Фемибийон 1 (Merck Selbstmedikation GmbH, Германия) в форме холина битартрата 130 мг. Доза добавки обусловлена разницей между потребностью беременных в холине (450 мг/сут) и его средним потреблением населением с продуктами питания (320 мг/сут). Таким образом, добавка холина (130 мг/сут) достаточна для удовлетворения потребностей в этом нутриенте в период прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности.

НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные литературы имеют некоторые несоответствия и противоречия относительно влияния холина на развитие плода, которые еще предстоит разрешить. Эти несоответствия могут быть результатом ряда методологических ограничений и вмешивающихся факторов, которые не были учтены в опубликованных исследованиях. Одним из таких методологических ограничений является

то, что методы, используемые для оценки уровней холина, не являются единообразными в разных исследованиях, что ограничивает возможность сравнения результатов. Например, в нескольких исследованиях просто оценивалось, принимали или не принимали женщины добавки холина во время беременности, и не учитывались пищевые источники холина. В других исследованиях оценивались уровни холина в плазме/сыворотке, однако в настоящее время нет рекомендаций относительно их адекватных или рекомендуемых уровней у беременных женщин.

Еще одна проблема заключается в том, что проведенные на сегодняшний день исследования изучили ограниченное число потенциальных факторов, искажающих результаты, такие как социально-экономический статус семьи и уровень образования матери и отца, индекс массы тела матери до беременности и пол ребенка, прием матерью других важных микроэлементов, которые часто добавляются во время беременности. Кроме того, существует несоответствие количества исследований, проведенных в первом триместре и на последующих сроках беременности, что привело к пониманию значимости приема добавок холина матерью на прегравидарном этапе и в первом триместре, но еще недостаточно знаний для обоснования рекомендаций по его приему во втором и третьем триместрах. Необходимы исследования, которые изучат биологическую

значимость холина в соответствии с оптимальными уровнями потребления матерью и концентрацией в плазме/сыворотке и эритроцитах в разные сроки беременности для развития плода и ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимость дотации холина в прегравидарном периоде и первом триместре беременности не вызывает сомнений и обусловлена влиянием на фолликулогенез и протекцию ооцитов, эпигенетическим программированием, эффективностью профилактики врожденных пороков развития плода (альтернативный путь реметилирования гомоцистеина), участием в метаболических и физиологических процессах в плаценте, снижением риска плацента-ассоциированных осложнений, влиянием на развитие нервной ткани и головного мозга плода и новорожденного. С учетом поступления холина с пищей его дотация в дозе 130 мг/сут в составе витаминно-минерального комплекса Фемибийон 1 является достаточной для удовлетворения потребностей в этом нутриенте в период прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности. 

Поступила / Received 12.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2024

Принята в печать / Accepted 04.07.2024

Список литературы / References

- Hoffman M. Majority of Top Health Risks Are Within Individual's Control, Global Study Finds. *Health Policy Watch*. 2024. Available at: <https://healthpolicy-watch.news/majority-of-top-health-risks-are-within-individual-control-global-study-finds>.
- Faa G, Fanos V, Manchia M, Van Eyken P, Suri JS, Saba L. The fascinating theory of fetal programming of adult diseases: A review of the fundamentals of the Barker hypothesis. *J Public Health Res*. 2024;13(1). <https://doi.org/10.1177/22799036241226817>.
- Korsmo HW, Jiang X, Caudill MA. Choline: Exploring the Growing Science on Its Benefits for Moms and Babies. *Nutrients*. 2019;11(8):1823. <https://doi.org/10.3390/nu11081823>.
- Wilson C. Choline: The forgotten vital nutrient we're not getting enough. *NewScientist*. 2019. Available at: <https://www.newscientist.com/article/mg24432534-900-choline-the-forgotten-vital-nutrient-were-not-getting-enough-of/>.
- Dixit A, Jose GP, Shanbhag C, Tagad N, Kalia J. Metabolic Labeling-Based Chemoproteomics Establishes Choline Metabolites as Protein Function Modulators. *ACS Chem Biol*. 2022;17(8):2272–2283. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00400>.
- Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients*. 2017;9(8):815. <https://doi.org/10.3390/nu9080815>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Демидов ВИ, Богачева ТЕ. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):88–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105188>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Демидов ВИ, Богачева ТЕ. Molecular and clinical aspects of the effect of cytidyldiphosphocholine on cognitive functions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):88–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105188>.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. <https://doi.org/10.17226/6015>.
- Vennemann FB, Ioannidou S, Valsta LM, Dumas C, Ocké MC, Mensink GB et al. Dietary intake and food sources of choline in European populations. *Br J Nutr*. 2015;114(12):2046–2055. <https://doi.org/10.1017/S0007114515003700>.
- Dymek A, Oleksy L, Stolarczyk A, Bartosiewicz A. Choline-An Underappreciated Component of a Mother-to-Be's Diet. *Nutrients*. 2024;16(11):1767. <https://doi.org/10.3390/nu16111767>.
- Chan KA, Jazwiec PA, Gohir W, Petrik JJ, Sloboda DM. Maternal nutrient restriction impairs young adult offspring ovarian signaling resulting in reproductive dysfunction and follicle loss. *Biol Reprod*. 2018;98(5):664–682. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy008>.
- Zhan X, Fletcher L, Dingle S, Baracuh E, Wang B, Huber LA, Li J. Choline supplementation influences ovarian follicular development. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(12):1525–1536. <https://doi.org/10.52586/5046>.
- Kim K, Wactawski-Wende J, Michels KA, Schliep KC, Plowden TC, Chaljub EN, Mumford SL. Dietary minerals, reproductive hormone levels and sporadic anovulation: associations in healthy women with regular menstrual cycles. *Br J Nutr*. 2018;120(1):81–89. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000818>.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Тетруашвили НК, Коденцова ВМ, Галустян АН, Курицына НА и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):156–168. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Tetruashvili NK, Kodentsova VM, Galustyan AN, Kuritsyna NA et al. Metric analysis of comorbidity relationships between miscarriage, endometriosis, menstrual irregularities and micronutrient provision in screening women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):156–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168>.
- Talevi R, Sudhakaran S, Barbato V, Merolla A, Braun S, Di Nardo M et al. Is oxygen availability a limiting factor for in vitro folliculogenesis? *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0192501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192501>.
- Brązert M, Kranc W, Chermuta B, Kowalska K, Jankowski M, Celichowski P et al. Human Ovarian Granulosa Cells Isolated during an IVF Procedure Exhibit Differential Expression of Genes Regulating Cell Division and Mitotic Spindle Formation. *J Clin Med*. 2019;8(12):2026. <https://doi.org/10.3390/jcm8122026>.
- Du Y, Bagnjuk K, Lawson MS, Xu J, Mayerhofer A. Acetylcholine and necroptosis are players in follicular development in primates. *Sci Rep*. 2018;8(1):6166. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24661-z>.
- 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;202:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.02.022>.
- Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, Gaskins AJ, Yeung EH et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1743–1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>.

20. Ridlo MR, Kim GA, Taweechaipaisankul A, Kim EH, Lee BC. Zinc supplementation alleviates endoplasmic reticulum stress during porcine oocyte in vitro maturation by upregulating zinc transporters. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2869–2880. <https://doi.org/10.1002/jcp.30052>.
21. Rakha SI, Elmetwally MA, El-Sheikh Ali H, Balboul A, Mahmoud AM, Zaabel SM. Importance of Antioxidant Supplementation during In Vitro Maturation of Mammalian Oocytes. *Vet Sci.* 2022;9(8):439. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080439>.
22. 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;202(1):161–174. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03678-0>.
23. Aghayeva S, Sonmez M, Sükür YE, Jafarzade A. The Role of Thyroid Hormones, Vitamins, and Microelements in Female Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023;45(11):e683–e688. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772478>.
24. Zhou X, Wu X, Luo X, Shao J, Guo D, Deng B, Wu Z. Effect of Vitamin D Supplementation on In Vitro Fertilization Outcomes: A Trial Sequential Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:852428. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.852428>.
25. Максименко ЛВ. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни. *Профилактическая медицина.* 2019;22(2):115–120. <https://doi.org/10.17116/profmed201922021115>. Maksimenko LV. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(2):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201922021115>.
26. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 2003;23(15):5293–5300. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003>.
27. Estrada-Cortés E, Ortiz W, Rabagliano MB, Block J, Rae O, Jannaman EA et al. Choline acts during preimplantation development of the bovine embryo to program postnatal growth and alter muscle DNA methylation. *FASEB J.* 2021;35(10):e21926. <https://doi.org/10.1096/fj.202100991R>.
28. Kwan STC, King JH, Grenier JK, Yan J, Jiang X, Roberson MS, Caudill MA. Maternal Choline Supplementation during Normal Murine Pregnancy Alters the Placental Epigenome: Results of an Exploratory Study. *Nutrients.* 2018;10(4):417. <https://doi.org/10.3390/nu10040417>.
29. King JH, Kwan STC, Yan J, Jiang X, Fomin VG, Levine SP et al. Maternal Choline Supplementation Modulates Placental Markers of Inflammation, Angiogenesis, and Apoptosis in a Mouse Model of Placental Insufficiency. *Nutrients.* 2019;11(2):374. <https://doi.org/10.3390/nu11020374>.
30. Mehedint MG, Zeisel SH. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;16(3):339–345. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283600d46>.
31. Bekdash RA. Choline and the Brain: An Epigenetic Perspective. *Adv Neurobiol.* 2016;12:381–399. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28383-8_21.
32. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, Carmichael SL, Vollset SE, Yang W, Ueland PM. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology.* 2009;20(5):714–719. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e328318ac9fe7>.
33. Lang P, Hasselwander S, Li H, Xia N. Effects of different diets used in diet-induced obesity models on insulin resistance and vascular dysfunction in C57BL/6 mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):19556. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55987-x>.
34. Carmichael SL, Witte JS, Shaw GM. Nutrient pathways and neural tube defects: a semi-Bayesian hierarchical analysis. *Epidemiology.* 2009;20(1):67–73. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e328318f6375>.
35. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. Новые подходы к питанию сопровождающей беременности: фокус на холин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(4):60–75. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-60-75>. Gromova OA, Torshin IYU, Tetruashvili NK. New approaches to nutritional management of pregnancy: focus on choline. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(4):60–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-60-75>.
36. Petersen JM, Smith-Webb RS, Shaw GM, Carmichael SL, Desrosiers TA, Nestoridi E et al. Periconceptional intakes of methyl donors and other micronutrients involved in one-carbon metabolism may further reduce the risk of neural tube defects in offspring: a United States population-based case-control study of women meeting the folic acid recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2023;118(3):720–728. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.05.034>.
37. Jaiswal A, Dewani D, Reddy LS, Patel A. Choline Supplementation in Pregnancy: Current Evidence and Implications. *Cureus.* 2023;15(11):e48538. <https://doi.org/10.7759/cureus.48538>.
38. 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.* 2024;41(S 01):e939–e948. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759775>.
39. Kwan STC, King JH, Yan J, Jiang X, Wei E, Fomin VG 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. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.019>.
40. Cohen JM, Beddaoui M, Kramer MS, Platt RW, Basso O, Kahn SR. Maternal Antioxidant Levels in Pregnancy and Risk of Preeclampsia and Small for Gestational Age Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0135192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135192>.
41. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2019;11(2):442. <https://doi.org/10.3390/nu11020442>.
42. Van Lee L, Crozier SR, Aris IM, Tint MT, Sadananthan SA, Michael N et al. Prospective associations of maternal choline status with offspring body composition in the first 5 years of life in two large mother-offspring cohorts: the Southampton Women's Survey cohort and the Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes cohort. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):433–444. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy291>.
43. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015;122(4):478–490. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13202>.
44. Ren X, Vilhjálmsson BL, Rohde JF, Walker KC, Runstedt SE, Lauritzen L et al. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Relationship Between Polyunsaturated and Trans Fatty Acids During Pregnancy and Offspring Weight Development. *Front Nutr.* 2021;8:625596. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.625596>.
45. Klatt KC, McDougall MQ, Malysheva OV, Taesuwan S, Loinard-González AAP, Nevins JEH 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):820–832. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac147>.
46. King JH, Kwan STC, Bae S, Klatt KC, Yan J, Malysheva OV et al. Maternal choline supplementation alters vitamin B-12 status in human and murine pregnancy. *J Nutr Biochem.* 2019;72:108210. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.07.001>.
47. Ma S, Bo Y, Zhao X, Cao Y, Duan D, Dou W et al. One-carbon metabolism-related nutrients intake is associated with lower risk of preeclampsia in pregnant women: a matched case-control study. *Nutr Res.* 2022;107:218–227. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.10.004>.
48. Zhu J, Liu YH, He XL, Kohlmeier M, Zhou LL, Shen LW et al. Dietary Choline Intake during Pregnancy and PEMT rs7946 Polymorphism on Risk of Preterm Birth: A Case-Control Study. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(6):431–440. <https://doi.org/10.1159/000507472>.
49. Nanobashvili K, Jack-Roberts C, Brettler R, Jones N, Axen K, Saxena A et al. Maternal Choline and Betaine Supplementation Modifies the Placental Response to Hyperglycemia in Mice and Human Trophoblasts. *Nutrients.* 2018;10(10):1507. <https://doi.org/10.3390/nu10101507>.
50. Nguyen HT, Oktayani PPI, Lee SD, Huang LC. Choline in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2024;naue026. <https://doi.org/10.1093/nutrit/naue026>.
51. Martin CR, Preedy VR, Rajendram R (eds.). *Factors Affecting Neurodevelopment, Genetics, Neurology, Behavior, and Diet.* Academic Press; 2021. 684 p. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-02211-2>.
52. Mudd AT, Getty CM, Dilger RN. Maternal Dietary Choline Status Influences Brain Gray and White Matter Development in Young Pigs. *Curr Dev Nutr.* 2018;2(6):nzy015. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzy015>.
53. Strain JJ, Bonham MP, Duffy EM, Wallace JMW, Robson PJ, Clarkson TW, Shamlaye C. Nutrition and neurodevelopment: the search for candidate nutrients in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology.* 2020;81:300–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.09.021>.
54. Christifano DN, Chollet-Hinton L, Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM. Intake of eggs, choline, lutein, zeaxanthin, and DHA during pregnancy and their relationship to fetal neurodevelopment. *Nutr Neurosci.* 2023;26(8):749–755. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2088944>.
55. Trujillo-Gonzalez I, Friday WB, Munson CA, Bachleda A, Weiss ER, Alam NM et al. Low availability of choline in utero disrupts development and function of the retina. *FASEB J.* 2019;33(8):9194–9209. <https://doi.org/10.1096/fj.201900444R>.
56. Derbyshire E, Obeid R. Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days. *Nutrients.* 2020;12(6):1731. <https://doi.org/10.3390/nu12061731>.
57. 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;13(6):2445–2457. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac082>.
58. Irvine N, England-Mason G, Field CJ, 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. <https://doi.org/10.3390/nu14020364>.
59. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of preg-

- nancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med.* 2019;17(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1432-4>.
60. Kossowski B, Chyl K, Kacprzak A, Bogorodzki P, Jednoróg K. Dyslexia and age related effects in the neurometabolites concentration in the visual and temporo-parietal cortex. *Sci Rep.* 2019;9(1):5096. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41473-x>.
 61. Derbyshire E, Maes M. The Role of Choline in Neurodevelopmental Disorders – A Narrative Review Focusing on ASC, ADHD and Dyslexia. *Nutrients.* 2023;15(13):2876. <https://doi.org/10.3390/nu15132876>.
 62. Agam G, Taylor Z, Vainer E, Golan HM. The influence of choline treatment on behavioral and neurochemical autistic-like phenotype in Mthfr-deficient mice. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):316. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01002-1>.
 63. Langley EA, Krykbaeva M, Blusztajn JK, Mellott TJ. High maternal choline consumption during pregnancy and nursing alleviates deficits in social interaction and improves anxiety-like behaviors in the BTBR T+Itpr3tf/l mouse model of autism. *Behav Brain Res.* 2015;278:210–220. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.043>.
 64. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules.* 2021;12(1):56. <https://doi.org/10.3390/biom12010056>.
 65. Van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017;1859(9 Pt B):1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.006>.
 66. Saito RF, Andrade LNS, Bustos SO, Chammas R. Phosphatidylcholine-Derived Lipid Mediators: The Crosstalk Between Cancer Cells and Immune Cells. *Front Immunol.* 2022;13:768606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.768606>.
 67. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI et al. Scientific opinion on Dietary Reference Values for choline. *EFSA J.* 2016;14(8):4484. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484>.
 68. Roeren M, Kordowski A, Sina C, Smollich M. Inadequate Choline Intake in Pregnant Women in Germany. *Nutrients.* 2022;14(22):4862. <https://doi.org/10.3390/nu14224862>.
 69. Probst Y, Sulistyoningrum DC, Netting MJ, Gould JF, Wood S, Makrides M et al. Estimated Choline Intakes and Dietary Sources of Choline in Pregnant Australian Women. *Nutrients.* 2022;14(18):3819. <https://doi.org/10.3390/nu14183819>.
 70. Spoelstra SK, Eijssink JJH, Hoenders HJR, Kneegtering H. Maternal choline supplementation during pregnancy to promote mental health in offspring. *Early Interv Psychiatry.* 2023;17(7):643–651. <https://doi.org/10.1111/eip.13426>.
 71. Adams JB, Kirby JK, Sorensen JC, Pollard EL, Audhya T. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2022;8(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40748-022-00139-9>.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М; galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 22, Letter M, Moskovsky Ave., St Petersburg, 190013, Russia; galadikke@yandex.ru

R1293066-16092024-HCP