

# Роль липотропных факторов в коррекции метаболических нарушений у женщин в перименопаузальный период

С. В. Орлова<sup>1,2</sup>, Е. А. Никитина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

## РЕЗЮМЕ

У женщин в период перименопаузы выявляются изменения метаболических параметров, такие как увеличение массы тела, запускающее каскад патологических реакций, которые приводят к формированию метаболических нарушений (липидного, углеводного обмена) и эндотелиальной дисфункции, в развитии которых определенную роль играет дефицит половых гормонов при наступлении климактерия. Имеется взаимосвязь гормональных сдвигов и увеличение количества абдоминального и/или висцерального жира, что сопровождается ослаблением процессов окисления в жировой ткани, снижением расхода энергии и предрасположенностью к развитию метаболического синдрома. В качестве нутритивной коррекции целесообразно введение в рацион липотропных веществ, способствующих катализации распада жиров и обеспечивающих процессы гидроксирования и метилирования токсических веществ в печени, таких как метионин, инозитол и холин. Каждый из липотропных веществ влияет на мобилизацию жиров, а их комбинация может обеспечить синергетический эффект и увеличить естественную метаболическую функцию печени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** перименопауза, липотропные вещества, метионин, инозитол, холин, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), метаболический синдром, ожирение.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

## The role of lipotropic factors in the correction of metabolic disorders in women during the perimenopausal period

S. V. Orlova<sup>1,2</sup>, E. A. Nikitina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology, Moscow Department of Health, Russia

## SUMMARY

In women during perimenopause, changes in metabolic parameters are detected, such as weight gain, which triggers a cascade of pathological reactions leading to the formation of metabolic disorders (lipid, carbohydrate metabolism) and endothelial dysfunction, during the development of which a deficiency of sex hormones plays a certain role in the onset of menopause. There is a connection between hormonal changes and an increase in the amount of abdominal and/or visceral fat, which is accompanied by a weakening of oxidative processes in adipose tissue, a decrease in energy consumption and a predisposition to the development of metabolic syndrome. As a nutritional correction, it is advisable to introduce into the diet lipotropic substances that help catalyze the breakdown of fats and ensure the processes of hydroxylation and methylation of toxic substances in the liver, such as methionine, inositol and choline. Each of the lipotropic substances affects the mobilization of fats, and their combination can provide a synergistic effect and increase the natural metabolic function of the liver.

**KEYWORDS:** perimenopause, lipotropic substances, methionine, inositol, choline, dyslipidemia, endothelial dysfunction, oxidative stress, insulin resistance, NAFLD, metabolic syndrome, obesity.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

## Введение

В соответствии с определением STRAW+10 перименопауза начинается с появления нерегулярного менструального цикла и заканчивается через год после наступления менопаузы [1]. Первые симптомы менопаузы традиционно появляются в возрасте 40 лет и могут длиться до 10 лет. У женщин Европейского региона и РФ средний возраст наступления менопаузы составляет 50–51 год. Учитывая увеличение общей продолжительности жизни, в условиях дефицита эстрогенов современная женщина живет практически треть

своей жизни. Известно, что период менопаузы – это естественный биологический процесс перехода от репродуктивного периода жизни женщины к старости. Он характеризуется изменением гормонального баланса: постепенно ослабляется активность щитовидной железы и яичников, снижается концентрация эстрогенов, прекращается репродуктивная функция, одновременно наблюдается прогрессирующее повышение уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в крови.

Период менопаузального перехода является фактором риска метаболических нарушений: изменения состава тела (увеличение висцеральной жировой и снижение безжировой массы тела), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР) и др. Согласно результатам одноцентрового перекрестного ретроспективного анализа, у женщин в перименопаузе существенно чаще встречаются висцеральное ожирение, метаболический синдром (МС) и неалкогольная жировая болезнь печени [3]. Гормональные нарушения и менопаузальные симптомы ассоциированы с изменениями сердечно-сосудистой системы независимо от хронологического возраста. По данным исследования SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), среди 2512 женщин в перименопаузе МС развивался у 12,8% женщин в течение 5 лет наблюдения [2]. Также у женщин выявляются изменения сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (АГ), субклинический атеросклероз и эндотелиальная дисфункция, в развитии которых определенную роль может играть дефицит половых гормонов.

Именно за 2 года до последней менструации начинается ускоренное накопление жировой ткани и снижение мышечной массы, которое продолжается в течение 2 лет в ранней постменопаузе, после чего наступает стадия плато [4]. Прибавка массы тела и перераспределение жировой массы от гиноидного (женского) к андронидному (мужскому) типу, характеризующемуся увеличением окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер [5], отмечается более чем у 50% женщин после наступления менопаузы.

Висцеральная жировая ткань является источником проатерогенных факторов, увеличивает уровень ангиотензина II, факторов свертывания и воспалительных цитокинов, способствуя развитию хронического воспаления и ИР, что является факторами риска СД 2 типа и ССЗ. Кроме этого, висцеральное ожирение у женщин в постменопаузе увеличивает риск смерти от ССЗ и рака. Женщины с нормальной массой тела и висцеральным ожирением имеют более высокий риск смерти от ССЗ и рака по сравнению с женщинами с нормальной массой тела без висцерального ожирения, т.е. важен не ИМТ, а количество висцерального жира.

Абдоминальный жир легко подвергается действию липолитических факторов, при этом в кровоток выбрасывается значительное количество неэстерифицированных (свободных) жирных кислот, которые утилизируются в печени путем превращения в глюкозу или через синтез триглицеридов. Повышенный синтез триглицеридов в печени приводит к повышению синтеза основного белка ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП аполипопротеина В и увеличению секреции в кровоток ХС. Абдоминальное ожирение приводит к атерогенным нарушениям в системах транспорта липидов и обмена углеводов.

В постменопаузе, вне зависимости от возраста, происходит снижение образования инсулина в поджелудочной железе, что компенсируется замедлением его метаболизма. Постепенно снижается чувствительность тканей к инсулину, т.е. возникает ИР, способствующая появлению компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ),

увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и в конечном счете развитию сахарного диабета (СД) 2 типа, особенно при наличии дополнительных факторов риска, например абдоминального ожирения. ИР играет ведущую роль в патогенезе ИБС у женщин, при наличии диабета риск заболевания в 4 раза выше по сравнению с теми, у кого он отсутствует. ИР и связанная с нею компенсаторная ГИ лежат в основе всех метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с метаболическим синдромом, к которым относятся: снижение уровня ХС-ЛПВП и ХС-ЛПВП2; повышение содержания ТГ и мелких плотных частиц ХС-ЛПНП; возрастание уровня фибриногена, для которого характерны увеличение вязкости крови, гиперкоагуляция, увеличение агрегации тромбоцитов и повреждение эритроцитов [6]. Это создает предрасположенность к тромбозам и способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. Гипергликемия, гиперинсулинизм, АГ, нарушение фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза.

Липотропные вещества – это соединения, способствующие катализации распада жиров и обеспечивающие процессы гидроксирования и метилирования токсических веществ в печени. Термин «липотропный» впервые был использован в 1935 году учеными, исследовавшими жировой обмен в печени [7]. К липотропным веществам относятся: структурные компоненты фосфолипидов (полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, серин, холин, этаноламин); метионин (в виде S-аденозилметионина является донором метильных групп для синтеза холина и фосфатидилхолина) и витамины (пиридоксин, способствующий образованию ФЭА из ФС; цианокобаламин и фолиевая кислота, участвующие в реакциях обмена серина, глицина и метионина при ресинтезе метионина из гомоцистеина) [8].

Благодаря многочисленным исследованиям три нутриента, обладающие липотропным действием, стали наиболее популярными: метионин, инозитол и холин [9]. Они увеличивают производство лецитина в печени, что, в свою очередь, помогает растворить холестерин, уменьшить его отложения в кровеносных сосудах и снизить риск формирования желчных холестериновых камней, предотвращают накопление жиров в печени, повышают неспецифическую устойчивость к болезням за счет дифференцировки и иммунологического «обучения» Т-клеток, вырабатываемых тимусом, что стимулирует выработку антител и рост фагоцитов [8].

#### ***Инозитол или инозит***

В 1848 г. немецким химиком Юлием Либихом из ростков пшеницы выделен инозитол (мио-инозитол). Мио-инозитол (МИ), также известный как инозитол (циклогексангексаол), представляет собой один из стереоизомеров циклического углевода с шестью гидроксильными группами, который принадлежит к семейству инозитола [10]. Он существует в 9 стереоизомерах, из которых в живой клетке присутствует преимущественно в форме МИ (более 91%).

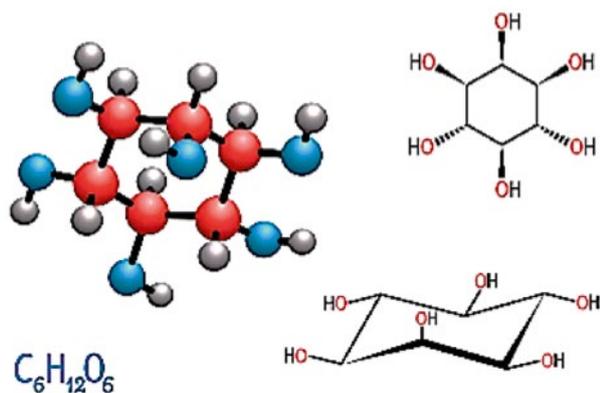


Рисунок 1. Химическая формула Мио-инозитола

Мио-инозитол – эндогенный метаболит, необходимый для синтеза более 50 инозитолфосфатных производных, действующих как внутриклеточный вторичный мессенджер и участвующих в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов гонадотропин-рилизинг гормона (ГНРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), инсулина и др. [11].

Долгое время он считался витамином группы В (витамин В8). Однако он не считается незаменимым питательным веществом, поскольку образуется из глюкозы. МИ и его производные также содержатся в продуктах питания: фруктах (апельсинах), дынях, бобовых, зерновых, орехах. Пищевые продукты животного происхождения в основном содержат инозитол в свободной форме или в виде инозитолсодержащих фосфолипидов (фосфатидилинозитол), пищевые продукты растительного происхождения содержат инозитол преимущественно в виде гексафосфата инозитола (IP6). IP6 является основным запасным соединением фосфора в семенах. Во время прорастания IP6 гидролизуется эндогенными фитазами и другими фосфатазами с высвобождением фосфата, инозита и других питательных микроэлементов. Когда диета богата минералами, большие количества IP6, но не мио-инозитола, могут снизить биодоступность Ca, Fe, K, Mg, Mn и Zn, поскольку фосфаты IP6 связываются с этими катионами [12].

Мио-инозитол в наибольшем количестве присутствует в свежих фруктах и овощах, а также в семенах (фасоли, зерне, злаках и орехах), в основном в их алейроновом слое [13]. Овес и отруби содержат больше мио-инозитола, чем другие злаки. Миндаль, грецкие и бразильские орехи являются основным источником IP6, а листовые овощи являются самыми бедными источниками [14]. На общее количество свободного мио-инозитола влияют методы обработки пищи [15]. Запекание или простое брожение с дрожжами инактивирует большинство фитаз, полученных из пищевых продуктов. Кроме того, у людей до 66% пищевых фитатов гидролизуются в желудке и толстой кишке микробными фитазами [16].

В совокупности многие факторы способствуют дефициту инозитола:

- снижение поступления экзогенного инозитола в результате недостаточного потребления продуктов, препятствующих всасыванию инозитола, например, растворимый кофе, творог, крепкий алкоголь, которые снижают кишечный биосинтез и всасывание инозитола;

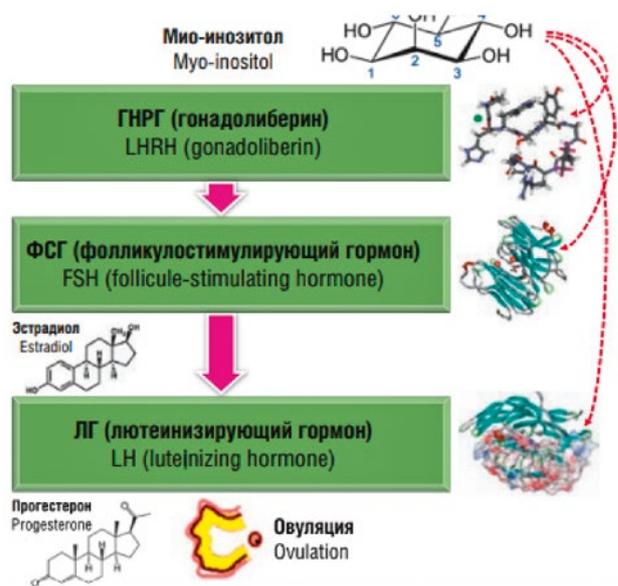


Рисунок 2. Воздействие мио-инозитола на передачу от ГНРГ, ФСГ и ЛГ [9]

Таблица 1  
Содержание инозитола в продуктах питания, мг%

Наименование продукта	Массовая доля, мг%
Спаржа	0,29–0,68
Белые бобы	2,83–4,40
Брокколи	0,11–0,30
Капуста	0,18–0,70
Морковь	0,52
Цветная капуста	0,15–0,18
Форель	0,11
Горох	1,16–2,35
Шпинат	0,06–0,25
Томаты	0,34–0,41
Молоко	0,04
Яйцо	0,09
Яичный желток	0,34
Яблоки	0,10–0,24
Виноград	0,07–0,16
Грейпфрут	1,17–1,99
Апельсины	3,07
Груша	0,46–0,73
Рис	0,15–0,30
Пшеница	1,42–11,5
Говядина	0,09–0,37
Мясо куриное	0,30–0,39
Свинина	0,14–0,42
Печень говяжья	0,64
Печень куриная	1,31
Тунец	0,11–0,15

- повышенный катаболизм и/или экскреция;
- ингибирование поглощения кишечником и клетками;
- изменение микробиоты [17].

Большая часть инозитола синтезируется в организме. Каждая почка вырабатывает около 2 г мио-инозитола в день, а среднее потребление с пищей составляет

0,5–1,0 г/день [18]. Печень и мозг также синтезируют мио-инозитол, хотя и в гораздо меньших количествах по сравнению с почками. Однако важно отметить, что в головном мозге уровни мио-инозитола достигают концентрации в 10–15 раз выше, чем в крови, и поглощение мио-инозитола из системного кровообращения ограничено.

Инозитолы присутствуют в клетках в свободной форме и в качестве компонентов мембранных фосфоинозитидов, выполняя самые разные функции. Фосфатидилинозитол является предшественником ряда соединений, которые образуют инозит-1,4,5-трифосфат – вторичный мессенджер мембранных рецепторов, участвующий в сигнальном механизме многих аутокинов, гормонов и нейротрансмиттеров [19]. МИ и d-хиро-инозитол (ДХИ), другая стереоизомерная форма инозитола, по-разному уравнивают некоторые метаболические нарушения, сопровождающие резистентность к инсулину (ИР) [20], фосфоинозитол-3-фосфат (PIP3), полученный из МИ, усиливает транспорт глюкозы внутрь клетки за счет стимуляции транслокации GLUT4 к клеточной мембране. Его производное инозитолфосфогликан (МИ-IPG) играет ключевую роль в подавлении высвобождения свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани, препятствуя ферменту аденилатциклазе. Действительно, известно, что СЖК снижают утилизацию глюкозы, вызывая ИР и повышенный синтез триглицеридов. ДХИ активирует пируватдегидрогеназу, что приводит к образованию АТФ в цикле Кребса. МИ и ДХИ стимулируют гликогенсинтазу, индуцируя превращение глюкозы в гликоген, хранящийся внутри клеток. МИ модулирует активацию переносчиков глюкозы и утилизацию глюкозы, а синтез гликогена происходит под контролем ДХИ. Эта молекула в яичнике регулирует индуцированный инсулином синтез андрогенов, тогда как МИ регулирует поглощение глюкозы и передачу сигналов ФСГ [10].

Ввиду его признанной инсулиносенсибилизирующей активности ИМ использовался для профилактики и/или лечения ряда метаболических нарушений, связанных с ИР,

таких как метаболический синдром [21], гестационный сахарный диабет [22, 23] и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [24].

На сегодняшний день было проведено несколько рандомизированных контролируемых испытаний по изучению влияния добавок мио-инозитола и D-хиро-инозитола на липидный обмен. Так, было показано снижение уровня триглицеридов и повышение уровня холестерина ЛПВП у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом, принимавших комбинацию инозитола и альфа-липоевой кислоты, а также у женщин в ранней постменопаузе с метаболическим синдромом, принимавших мио-инозитол [25]. Более того, Kim с соавт. [26] продемонстрировали, что пинит, полученный из сои (D-3-O-метил-хиро-инозитол), у пациентов с СД 2 снижал соотношение общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПНП/ЛПВП и повышал уровень холестерина ЛПВП, но не влиял на уровень триглицеридов в крови. В 6-месячном исследовании 80 таких женщин получали либо диету + МИ по 2 г два раза в день, либо диету + плацебо, и МИ улучшал диастолическое артериальное давление (–11%), индекс оценки гомеостатической модели (НОМА) (–75%) и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови (+22%) [Giordano]. В 12-месячном исследовании, проведенном с участием 80 женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом, МИ 2 г два раза в день улучшал уровень глюкозы в сыворотке, инсулин, индекс НОМА, общий холестерин, холестерин ЛПВП (–22%) и сывороточные триглицериды (–20%) в сыворотке по сравнению с плацебо при введении в сочетании с диетической терапией. В группе, получавшей мио-инозитол, было показано снижение диастолического артериального давления (–11%). К концу 1-го года у 8 из 40 женщин не было выявлено метаболического синдрома, в то время как в группе плацебо – только у 1 из 40 участниц [21]. Надо отметить, что произошло значительное улучшение по всем параметрам, рассмотренным в исследовании: индекс НОМА, окружность талии, ИМТ (рис. 3).

Инозитол помогает метаболизировать жир и способствует перераспределению жира в организме. Исследования показали, что инозитол помогает предотвратить увеличение содержания жирных кислот и общего холестерина в печени. Метаанализ 14 исследований показал, что БАД с инозитолом может привести к снижению уровня триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП [27]. Дефицит инозитола может привести к накоплению триглицеридов в печени, что нарушает нормальную функцию печени и может привести к увеличению веса. Недавний систематический обзор РКИ [27], проведенный среди людей с метаболическими заболеваниями, показал, что биодобавки инозитола приводят к улучшению уровней триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП без явного влияния на уровни холестерина ЛПВП. Более того, Shokrpour с соавт. [28] недавно сравнили влияние 12-недельного введения мио-инозитола и метформина на гликемический контроль, профиль липидов, а также экспрессию генов, связанных с инсулином и метаболизмом липидов

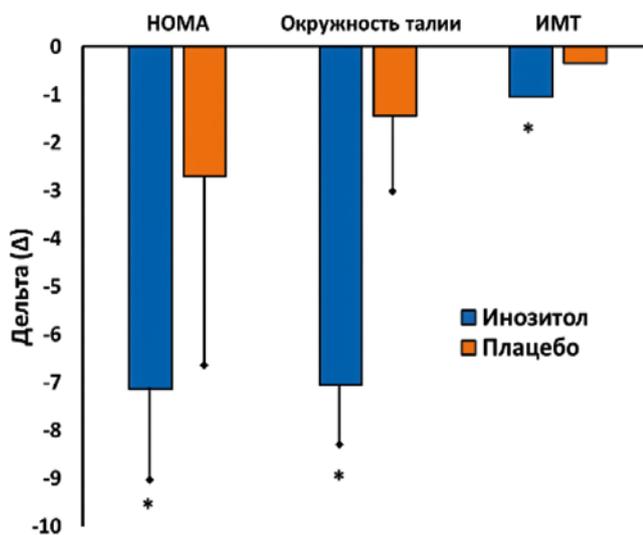


Рисунок 3. Снижение индекса НОМА, окружности талии и ИМТ в группе с инозитолом и плацебо

\* – статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) для сравнения изменений в группе мио-инозитола с изменениями в группе плацебо. (НОМА – коэффициент оценки инсулинорезистентности; ИМТ – индекс массы тела) [34].

у женщин с СПКЯ, и обнаружил положительное влияние на уровни триглицеридов и холестерина ЛПОНП без изменений уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП или экспрессии ЛПНП.

Было предложено несколько механизмов для объяснения возможного влияния инозитола на липидный профиль. Во-первых, снижение резистентности к инсулину после приема инозитола. Кроме того, метаболизм липидов может улучшиться за счет снижения веса висцерального жира, накопления липидов в печени и секреции инсулина, а также за счет увеличения концентрации адипонектина.

Таким образом, в условиях выраженного полигиповитаминоза [29], повсеместного использования «антивитаминных» препаратов [30] и гипергликемического питания поддержка мио-инозитолом приобретает исключительную важность. Мио-инозитол позволяет не только преодолевать резистентность клеток к инсулину и глюкозе, но и поддерживать ряд сигнальных каскадов (рецепторов ГНРГ, ЛГ, ФСГ и др.). Клинические данные подтверждают положительное влияние инозитола за счет снижения уровня гликемии и гиперинсулинемии, а также смягчения негативных последствий длительной стимуляции инсулином жировой ткани и эндокринной системы [18].

**L-Метионин** – (S)-2-амино-4-(метилтио) масляная кислота, (S)-2-амино-4-(метилтио) бутановая кислота,  $C_5H_{11}NO_2S$ , CAS 63–68–3 – протеиногенная незаменимая аминокислота, выделенная впервые в 1921 году, в 1922 году J. Mueller определил его в составе молочного белка казеина, а в 1928 году он был получен искусственным путем. Сейчас его получают в промышленных масштабах в основном путем синтеза. L-Метионин – это незаменимая алифатическая серосодержащая аминокислота, предшественник сукцинил-КоА, гомоцистеина, цистеина, креатина и карнитина.

#### Пищевые источники

Содержание метионина в белках значительно варьируется в зависимости от источника пищи. Продукты с особенно высоким процентным содержанием включают яйца, треску и курицу. Зерновые и другие источники белка растительного происхождения, как правило, содержат более низкий процент.

Приготовление пищи при высоких температурах может снизить биодоступность метионина из-за окисления [31].

Недавние исследования показали, что метионин может регулировать метаболические процессы, врожденную иммунную систему и пищеварение у млекопитающих. Он также вмешивается в метаболизм липидов, активацию эндогенных антиоксидантных ферментов, таких как метионинсульфоксидредуктаза А, и биосинтез глутатиона для противодействия окислительному стрессу. Его особая роль заключается в том, что метильная группа –  $CH_3$ , входящая в состав его молекулы, легко отделяется и потому используется в реакциях трансметилирования, происходящих при участии ряда витаминов – В12, В6, фолиевой кислоты. Это необходимо в процессах синтеза огромного количества биологически важных молекул [32]. Метионин используется организмом для производства цистеина,

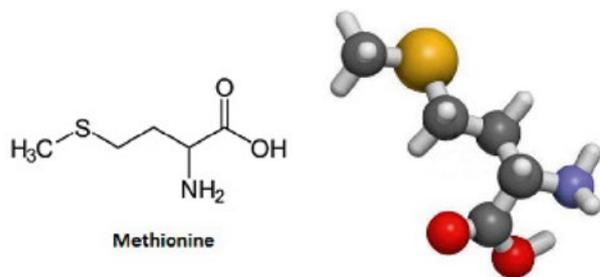


Рисунок 4. Химическая формула метионина

Таблица 2  
Содержание метионина в продуктах питания, мг%

Наименование продукта	Массовая доля, мг%
Соевая мука	625
Творог (нежирный)	495
Белок куриного яйца	486
Треска	480
Печень	463
Желток куриного яйца	459
Яйца	458
Говядина	434
Сердце	403
Свинина	379
Баранина средней жирности	377
Судак	368
Почки	307
Мука гороховая	294
Горох сухой	286
Гречневая крупа	256
Сыр плавленый	229
Мука пшеничная 1 с.	203
Макароны	193
Дрожжи	193
Рожь	191
Овсяная крупа	153
Мука кукурузная	145
Пшеница	143
Мука пшеничная в/с	138
Рис	137
Хлеб пшеничный	122
Хлеб ржаной	86
Молоко цельное	86
Молоко коровье снятое	82

предшественника глутатиона и таурина. Таурин приводит к увеличению желчных кислот в печени [33]. Желчные кислоты образуются из холестерина (преобразование холестерина в желчные кислоты составляет ежедневный оборот основной фракции холестерина в организме человека), облегчают пищеварение и всасывание питательных веществ и могут играть роль в метаболизме липидов и глюкозы. Изменение гомеостаза желчных кислот влияет на метаболический гомеостаз печени, вызывает воспаление и способствует патогенезу метаболических заболеваний, таких как НАЖБП, диабет, ожирение и воспалительные

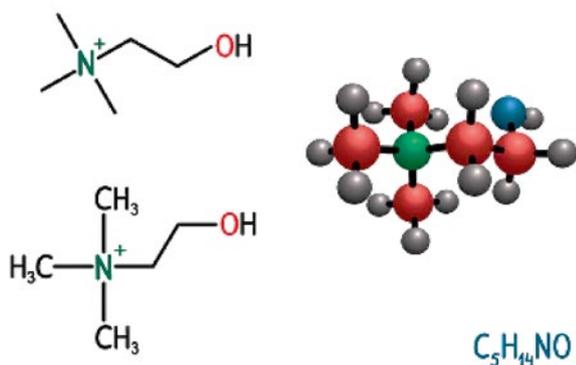


Рисунок 5. Химическая формула холина

заболевания кишечника [34].

Процесс метилирования веществ до их метоксипроизводных является одним из основных механизмов детоксикации организма, в ходе которого инактивируются гормоны и другие соединения, которые затем выводятся из организма [35]. Универсальным донором метильных групп в организме является s-аденозилметионин, образующийся в результате взаимодействия метионина с молекулой АТФ. После того как s-аденозилметионин отдает метильную группу, он превращается в s-аденозилгомоцистеин, а затем – в гомоцистеин, который в дальнейшем может обратно превратиться в метионин с помощью фермента метионинсинтетазы, а также витаминов В2, В12 и фолиевой кислоты [36]. Процесс метилирования имеет большое значение в инактивации женских половых гормонов, превращая эстрогены в их неактивную форму – метоксиэстрогены, после чего они связываются с сульфатами или глюкуроновой кислотой в печени и с желчью выводятся из организма. Нарушение этих процессов может существенно влиять на метаболизм эстрогенов и увеличивать риск развития заболеваний женской репродуктивной

Таблица 3  
Содержание холина в продуктах питания, мг/%

Наименование продукта	Массовая доля, мг/%
Желток яйца куриного	1713
Печень свиная	552
Яйцо куриное	504
Пророщенная пшеница	406
Почки бычьи	333
Пророщенный рис	300
Соя (бобы)	300
Почки свиные	256
Капуста	251
Шпинат	238
Чечевица	223
Треска	200
Лосось	181
Овсянка	156
Ячневая крупа	139
Сельдь	127
Помидоры	106
Мясо	75–100

сферы [37]. Показано, что замена А на G в 158 кодоне гена COMT влияет на функциональную активность катехол-О-метилтрансферазы. Активность этого фермента напрямую связана с уровнем эстрогена у женщин и имеет связь с развитием гормонозависимых опухолей, ишемической болезни сердца, а также оказывает действие на эффективность МГТ [38].

**Холин** (от греч. χολή «жёлчь») – органическое соединение, четвертичное аммониевое основание, катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , является предшественником нейромедиатора ацетилхолина. Ранее (в 1930-х) получил название витамин В4. По современным представлениям витамином не является [39].

Холин входит в состав важнейших фосфолипидов – лецитинов и сфингомиелинов, являющихся липидными компонентами клеточных мембран [40], а в нервных клетках они составляют половину чувствительного миелинового слоя. Основной метаболической формой холина является лецитин, он способствует липидному обмену в печени, то есть обладает гепатопротекторными свойствами. Холин препятствует жировой инфильтрации печени, так как при его недостатке замедляется процесс выделения из нее жирных кислот. Кроме того, из холина в организме синтезируется ацетилхолин – важнейший нейромедиатор, принимающий участие в передаче нервных импульсов. Холин является метилирующим агентом и принимает участие в биохимических реакциях метилирования, а именно в синтезе незаменимой аминокислоты – метионина.

Реакция метилирования гомоцистеина под действием холина обратимая, при недостатке в организме холина он образуется из незаменимой аминокислоты – метионина. Тем не менее биологический синтез не может полностью покрыть потребность холина в организме. Учитывая зависимость образования эндогенного холина от обеспеченности метионином и витаминами [2], очевидно, что холиновая недостаточность у человека возможна как развитие вторичной недостаточности, связанной в первую очередь с недостаточностью белка. Дефицит холина в сочетании с дефицитом белка может вызвать жировое перерождение печени и ее цирроз.

Дефицит холина в пище, даже кратковременный, вызывает значительную дисфункцию печени, включая стеатоз печени, у здоровых людей [41] и лабораторных мышей [42]. Адекватное потребление холина в Европе и США составляет 550 мг/день для мужчин и 425 мг/день для женщин [43, 44], в РФ – 0,5–1 г/сут [45]. Тем не менее потребности в холине с пищей различаются у разных людей, причем некоторым требуется гораздо большее количество холина, например, при сильном стрессе до 6 г/сут, чтобы избежать развития метаболической дисфункции [41].

**Фосфатидилэтаноламин N-метилтрансфераза (PEMT)** катализирует превращение фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин [47]. Для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые транспортируют триацилглицериды из печени в кровотоки, необходим фосфатидилхолин. Низкий уровень фосфати-

дилхолина приводит к недостаточной выработке ЛПОНП, что приводит к накоплению жира в гепатоцитах [48]. У мышей со сниженной экспрессией гена PEMT в ответ на диету с высоким содержанием жиров/сахарозы быстро развивались воспаление и фиброз, но при приеме биодобавок с холином отмечалась регрессия этих патологических явлений [49, 50]. В ряде работ отмечалась более низкая экспрессия PEMT в печени у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами с НАЖБП [49, 51].

Распространенные варианты PEMT нарушают нормальный синтез фосфатидилхолина и связаны с повышенной предрасположенностью к НАЖБП [52], которая может усугубляться низким потреблением холина с пищей [53]. Вариант rs7946, который производит замену валина на метионин (Met) в остатке 175 белка PEMT человека, имеет более высокую частоту у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП [54]. Изоформа Met PEMT также проявляет удельную активность, которая на 40% ниже, чем у изоформы валина дикого типа [55]. Вариантные аллели в других распространенных PEMT-вариантах, rs1531100 и rs4646365, были связаны с более высоким риском повреждения печени у женщин в постменопаузе в условиях низкого содержания холина [53].

Влияние дефицита холина на метаболическую функцию может ухудшиться у женщин в постменопаузе отчасти потому, что экспрессия гена PEMT регулируется эстрогенами [56]. По мере снижения уровня эстрогенов метаболизм и использование холина изменяются. Так, РКИ по изучению влияния истощения холина показало, что женщины в постменопаузе были более предрасположены к развитию жировой дистрофии печени и/или мышц в ответ на лечение, чем женщины в пременопаузе. В частности, у 80% женщин в постменопаузе (12 из 15) развились эти состояния, тогда как в пременопаузе только у 44% женщин (7 из 16) [41]. Предполагается, что уровень эстрогенов может опосредованно изменять потребность в холине.

Изучение влияния потребления холина на тяжесть фиброза у людей с НАЖБП в ряде проведенных клинических исследований НАСГ показало, что у женщин в постменопаузе с дефицитом потребления холина степень фиброза была значительно выше даже с учетом других факторов, связанных с НАЖБП, таких как возраст, раса/этническая принадлежность, ожирение, повышенный уровень триглицеридов, диабет, употребление алкоголя и стероидов [57]. И наоборот, исследования показали, что женщины с более высоким потреблением холина с пищей имеют более низкий риск развития НАЖБП. Так, в одном исследовании женщины, которые сообщали о более высоком потреблении холина с пищей, имели более низкий риск НАЖБП, диагностированной при ультразвуковом исследовании брюшной полости [58]. Этот вывод был дополнительно подтвержден другим исследованием, проведенным Mazidi с соавт. [59], которые обнаружили, что участницы Национального исследования здоровья и питания (NHANES) в постменопаузе, находящиеся в самом высоком квартиле потребления холина, имели на 26% более низкий риск НАЖБП по сравнению с теми, кто находился в самом низком квартиле. Вероятно,

способность женщины синтезировать холин снижается после менопаузы, и, следовательно, потребление холина с пищей имеет гораздо большее значение в отношении метаболизма гомоцистеина и функции печени у женщин в постменопаузе [38].

Кроме того, отмечено, что у женщин в постменопаузе с НАСГ экспрессия PEMT в печени была значительно ниже по сравнению с женщинами с нормальной гистологией печени [51]. Исследование также показало, что экспрессия PEMT снижалась с увеличением стадии фиброза, что указывает на то, что женщины в постменопаузе с низким уровнем эстрогена могут подвергаться более высокому риску прогрессирования заболевания из-за снижения экспрессии PEMT. Этот риск, вероятно, усугубляется низким потреблением холина с пищей [53]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что повышенное потребление холина может быть потенциальной стратегией снижения риска НАЖБП у женщин в постменопаузе.

Холин взаимодействует с инозитолом и эмульгирует холестерин, поэтому он не оседает на стенках артерий. Без холина жиры могут попасть в печень и заблокировать метаболические функции. Организм может вырабатывать холин, но скорость, с которой организм вырабатывает холин, может быть недостаточной для удовлетворения ежедневных метаболических потребностей, особенно во время потери веса.

Холин или его метаболиты обеспечивают структурную целостность и сигнальные функции клеточных мембран, являются основным источником метильных групп в рационе (один из метаболитов холина, бетаин, участвует в метилировании гомоцистеина с образованием метионина) и важны для холинергической нейротрансмиссии и транспорта липидов из печени [41].

Холин играет несколько важных структурных и клеточных сигнальных ролей, являясь неотъемлемой частью образования фосфолипидов фосфатидилхолина и сфингомиелина, ЛПОНП и нейротрансмиттера ацетилхолина [60]. Следовательно, метаболические последствия дефицита холина являются широкими и тяжелыми и включают жировую болезнь печени, повреждение ДНК, клеточный апоптоз, измененную экспрессию генов и когнитивные нарушения [61].

Hanin с соавт. (1987) сообщили, что холин играет важную роль в метаболизме жиров, он расщепляет жир для использования в качестве источника энергии. Это действие холина делает его ценным в предотвращении таких заболеваний, как НАЖБП или повышение уровня липидов в крови [62]. Эффективный метаболизм жиров холином также связан с более высоким уровнем сытости, что, в свою очередь, приводит к снижению потребления калорий, что приводит к общей потере веса. Согласно исследованиям, проведенным Пеннингтонским биомедицинским исследовательским центром Университета штата Луизиана (2007), добавление к завтраку богатых холином яиц помогло пациентам с ожирением на диете с низким содержанием жиров похудеть по сравнению с пациентами, которые съедали на завтрак рогалик с таким же количеством калорий [63].

**И холин, и метионин** являются источниками метильных групп для пути одноуглеродного трансметилирования и выполняют гепатопротекторные свойства. Культивирование гепатоцитов в средах с дефицитом холина и метионина нарушает секрецию ЛПОНП [64]. Кроме того, холин может отдавать метильные группы для поддержки регенерации метионина, что, возможно, способствует их синергическому липотропному эффекту.

В исследовании, проведенном учеными из Университета Восточного Вашингтона, изучалось влияние введения инозитола и холина на содержание жира в печени у 19 животных моделей. Результаты показали, что крысы, получавшие добавку холинаинозитола, имели значительно меньше жира в печени, чем контрольная группа [65]

**Метионин, инозитол и холин** – хотя каждый из нутриентов может индивидуально влиять на мобилизацию жиров, комбинация этих веществ может обеспечить синергический эффект и терапевтические преимущества. При объединении трех липотропных веществ образуется соединение, которое стимулирует печень к увеличению ее естественной метаболической функции [43, 66].

Исследования, проведенные в Медицинской школе Миллера Университета Майами, показали, что терапия МС IV (Methionine, inositol, choline intravenous) – внутривенная терапия комплексом метионина, холина и инозитола – улучшает уровень ферментов печени и содержание жира в печени у пациентов с НАЖБП [67]. Хотя для полного выяснения механизмов и потенциальных преимуществ терапии МС IV необходимы дополнительные исследования, существующие данные подчеркивают ее многообещающую роль в укреплении здоровья и благополучия в различных областях.

Таким образом, метионин-серосодержащая аминокислота, которая уменьшает количество жира, способствует снижению уровня холестерина и играет важную роль в синтезе других аминокислот. Инозитол и холин являются коферментами, необходимыми для метаболизма жиров: инозитол метаболизирует жиры и холестерин, способствуя их транспортировке в периферическом кровообращении, помогает перераспределять жировые отложения; холин помогает эмульгировать холестерин и взаимодействует с метионином для детоксикации аминов, которые являются побочными продуктами белкового метаболизма. Сочетание этих веществ усиливает липотропное действие, необходимое для организма, особенно в критические периоды, каким является перименопауза у женщин.

#### Список литературы / References

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebber RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ, STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Apr; 97 (4): 1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362
2. Zhang C, Zhao M, Li Z, Song Y. Folicle-Stimulating Hormone Positively Associates with Metabolic Factors in Perimenopausal Women. *Int J. Endocrinol.* 2020 Nov 12; 2020: 7024321. DOI: 10.1155/2020/7024321
3. ElKhoudary SR, Greenlade G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, Karvonen-Gutierrez C, Waefjen LE, Matthews K. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019 Oct; 26 (10): 1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424
4. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, Cauley JA, Finkelstein JS, Jiang SF, Karlamangla AS. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 2019 Mar 7; 4 (5): e124865. DOI: 10.1172/jci.insight.124865
5. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khara A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and

- Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Mar 1; 123 (8): 933–44. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5
6. Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Mar; 22 (3): 145–50. DOI: 10.1080/09513590600629092
  7. Euler U.S. Über die Spezifische Blutdrucksenkende Substanz des Menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. *Klin Wochenschr* 14, 1182–1183 (1935). <https://doi.org/10.1007/BF01778029>
  8. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл Б. Биохимия человека: В 2 т.; пер. с англ. М.: Мир. 1993. Т. 1384 с.
  9. Newberne PM. Lipotropic factors and oncogenesis. *Adv Exp. Med. Biol.* 1986; 206: 223–51. DOI: 10.1007/978-1-4613-1835-4\_18
  10. Bizzari M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016 Oct; 12 (10): 1181–96. DOI: 10.1080/17425255.2016.1206887
  11. Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю. и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013; 28: 32–41. Limanova OA, Gromova OA, Torshin I. Yu. et al. Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 28: 32–41. (In Russ).
  12. Caputo M, Bona E, Leone I, Samà MT, Nuzzo A, Ferrero A, Aimaretti G, Marzullo P, Prodam F. Inositols and metabolic disorders: From farm to bedside. *J. Tradit. Complement. Med.* 2020 Mar 24; 10 (3): 252–259. DOI: 10.1016/j.jtcme.2020.03.005. PMID: 32670820; PMCID: PMC7340869.
  13. Reddy NR, Sathu SK, Salunkhe DK. Phytates in legumes and cereals. *Adv Food Res.* 1982; 28: 1–92. DOI: 10.1016/S0065-2628(08)60110-X
  14. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev.* 2010 Jun; 23 (1): 65–134. DOI: 10.1017/S0954422410000041.
  15. Clements RS Jr, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980 Sep; 33 (9): 1954–67. DOI: 10.1093/ajcn/33.9.1954
  16. Schlemmer U, Jany KD, Berk A, Schulz E, Reckemmer G. Degradation of phytate in the gut of pigs – pathway of gastro-intestinal inositol phosphate hydrolysis and enzymes involved. *Arch Tierernahr.* 2001; 55 (4): 255–80. DOI: 10.1080/17450390109386197
  17. Holub BJ. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Annu Rev Nutr.* 1986; 6: 563–97. DOI: 10.1146/annurev.nu.06.070186.003023
  18. Bevilacqua A, Bizzari M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol.* 2018 Nov 25; 2018: 1968450. DOI: 10.1155/2018/1968450
  19. Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006 Oct 12; 443 (7112): 651–7.
  20. Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol. Endocrinol.* 2016 Jun; 32 (6): 431–8. DOI: 10.3109/09513590.2016.1144741
  21. Santamaria A, Giordano D, Corrado F, Pintaudi B, Interdonato ML, Vieste GD, Benedetto AD, D'Anna R. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012 Oct; 15 (5): 490–5. DOI: 10.3109/13697137.2011.631063
  22. Celentano C, Matarrelli B, Mattei PA, Pavone G, Vitacolonna E, Liberati M. Myo-Inositol Supplementation to Prevent Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016 Mar; 16 (3): 30. DOI: 10.1007/s11892-016-0726-6
  23. Zheng X, Liu Z, Zhang Y, Lin Y, Song J, Zheng L, Lin S. Relationship Between Myo-Inositol Supplementation and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct; 94 (42): e1604. DOI: 10.1097/MD.0000000000001604
  24. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2016 Dec; 33 (6): 770–780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
  25. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, Quattrone S, Pintaudi B, Di Benedetto A, D'Anna R. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011 Jan; 18 (1): 102–4. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1
  26. Kim JJ, Kim JC, Kang MJ, Lee MS, Kim JJ, Cha JI. Effects of pinitol isolated from soybeans on glycaemic control and cardiovascular risk factors in Korean patients with type II diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005 Mar; 59 (3): 456–8. DOI: 10.1038/sj.eurj.1602081
  27. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Peymani P, Akbari M, Kolahdooz F, Asemi Z. The effects of inositol supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2018 May 24; 17 (1): 123. DOI: 10.1186/s12944-018-0779-4
  28. Shokpour M, Forozaanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, Asemi Z. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019 May; 35 (5): 406–411. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540570
  29. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громова А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13 (2): 5–15. Limanova O. A., Torshin I. Yu., Sardaryan I. S., Kalacheva A. G., Yudin N. V., Egorova E. Yu., Belinskaya A. Yu., Grishina T. R., Gromov A. N., Fedotova L. E., Rudakov K. V., Gromova O. A. Micronutrient supply and women's health: an intellectual analysis of clinical and epidemiological data. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2014; 13 (2): 5–15. (In Russ.).
  30. Громова О. А., Лиманова О. А., Торшин И. Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магия и пиридоксина. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (3): 35–50. Gromova O. A., Limanova O. A., Torshin I. Yu. Systematic analysis of fundamental and clinical studies as a rationale for the need for the combined use of estrogen-containing drugs with magnesium and pyridoxine preparations. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2013; 7 (3): 35–50. (In Russ.).
  31. Dworschák E. Nonenzyme browning and its effect on functional nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1980; 13 (1): 1–40. DOI: 10.1080/10408398009527292
  32. Bouckenoghe T, Remacle C, Reusens B. Is taurine a functional nutrient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006 Nov; 9 (6): 728–33. DOI: 10.1097/01.mco.0000247469.26414.55
  33. Shi YR, Gao L, Wang SH, Bu DF, Zhang BH, Jiang HF, Pang YZ, Tang CS. Inhibition of taurine transport by high concentration of glucose in cultured rat cardiomyocytes. *Metabolism.* 2003 Jul; 52 (7): 827–33. DOI: 10.1016/S0026-0495(03)00067-2
  34. Сизова О. С., Ших Е. В. Возможности таурина в коррекции гепатотоксического действия противогрибковых препаратов у больных онхимикозом. Медицинский совет. Гастроэнтерология. 2012; 9: 30–35. Sizova O. S., Shikh E. V. Possibilities of taurine in correcting the hepatotoxic effect of antifungal drugs in patients with onychomycosis. *Medical Council. Gastroenterology.* 2012; 9: 30–35.
  35. Колосова М. А., Плетень А. П. Возникновение патологий, связанных с нарушением реакций метилирования в метаболических процессах (обзор). *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2023; 7 (100). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/1575>

- Kolosova M. A., Pleten A. P. The occurrence of pathologies associated with impaired methylation reactions in metabolic processes (overview). *Universum: medicine and pharmacology: electronic. scientific journal* 2023; 7 (100). URL: <https://17universum.com/ru/med/archive/item/15751>
36. Monteiro JP, Wise C, Moiré MJ, Teitel C, Pence L, Williams A, McCabe-Sellers B, Champagne C, Turner J, Shelby B, Ning B, Oguntimin J, Taylor L, Toennesen T, Priami C, Beger RD, Bogle M, Kaput J. Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study. *Genes Nutr.* 2014 May; 9 (3): 403. DOI: 10.1007/s12263-014-0403-9
  37. Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, da Costa KA, Cox SE, Dyer RA, Fulford AJ, Innis SM, Waterland RA, Zeisel SH, Prentice AM, Hennig BJ. DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013 Jun; 97 (6): 1217–27. DOI: 10.3945/ajcn.112.048462
  38. Fischer LM, da Costa KA, Kwocck L, Galanko J, Zeisel SH. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 Nov; 92 (5): 1113–9. DOI: 10.3945/ajcn.2010.30064
  39. Lityavskiy V.G. General characteristics of vitamins and minerals. Choline. // *Vitamins and minerals. From A to Z.* St. Petersburg: Neva, 2006. P. 115–119.
  40. Zeisel SH. Choline: an essential nutrient for humans. *Nutrition.* 2000 Jul-Aug; 16 (7–8): 669–71. DOI: 10.1016/s0899-9007(00)00349-x
  41. Fischer LM, daCosta KA, Kwocck L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP, Allen RH, Zeisel SH. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr.* 2007 May; 85 (5): 1275–85. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1275
  42. Matsumoto M, Hada N, Sakamaki Y, Uno A, Shiga T, Tanaka C, Ito T, Katsume A, Sudoh M. An improved mouse model that rapidly develops fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Exp Pathol.* 2013 Apr; 94 (2): 93–103. DOI: 10.1111/iep.12008
  43. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Natker E, Zeisel SH, Zelman KM. Choline: The Underconsumed and Underappreciated Essential Nutrient. *Nutr Today.* 2018 Nov-Dec; 53 (6): 240–253. DOI: 10.1097/NT.0000000000000302
  44. Kim S, Fenech MF, Kim PJ. Nutritionally recommended food for semi- to strict vegetarian diets based on large-scale nutrient composition data. *Sci Rep.* 2018 Mar 12; 8 (1): 4344. DOI: 10.1038/s41598-018-22691-1
  45. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Г II. P 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов (ув. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года N299). *Uniform Sanitary Epidemiological and Hygienic Requirements for the Goods Subject to Sanitary and Epidemiological Supervision (Control)* (approved by the Decision of the Customs Union Commission No. 299 dd. May 28, 2010.)
  46. Dudman NP, Guo XW, Gordon RB, Dawson PA, Wilcken DE. Human homocysteine catabolism: three major pathways and their relevance to the development of arterial occlusive disease. *J Nutr.* 1996 Apr; 126 (4 Suppl): 1295S-300S. DOI: 10.1093/jn/126.suppl\_4.1295S
  47. Noga AA, Zhao Y, Vance DE. An unexpected requirement for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase in the secretion of very low density lipoproteins. *J Biol Chem.* 2002 Nov 1; 277 (44): 42358–65. DOI: 10.1074/jbc.M204542200
  48. Yao ZM, Vance DE. Reduction in VLDL but not HDL in plasma of rats deficient in choline. *Biochem Cell Biol.* 1990 Feb; 68 (2): 552–8. DOI: 10.1139/o90-079
  49. Nakatsuka A, Matsuyama M, Yamaguchi S, Katayama A, Eguchi J, Murakami K, Teshigawara S, Ogawa D, Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Watanabe E, Wada J. Insufficiency of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase is risk for lean non-alcoholic steatohepatitis. *Sci Rep.* 2016 Feb 17; 6: 21721. DOI: 10.1038/srep21721
  50. Vance DE. Physiological roles of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Mar; 1831 (3): 626–32. DOI: 10.1016/j.bbalt.2012.07.017
  51. Piras IS, Raju A, Don J, Schork NJ, Gerhard GS, DiStefano JK. Hepatic PEMT Expression Decreases with Increasing NAFLD Severity. *Int J. Mol. Sci.* 2022 Aug 18; 23 (16): 9296. DOI: 10.3390/ijms23169296
  52. Bale G, Vishnubhatla RV, Mitnala S, Sharma M, Padaki RN, Pawar SC, Duvvur RN. Whole-Exome Sequencing Identifies a Variant in Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase Gene to be Associated With Lean-Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2019 Sep-Oct; 9 (5): 561–568. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.02.001
  53. da Costa KA, Corbin KD, Niculescu MD, Galanko JA, Zeisel SH. Identification of new genetic polymorphisms that alter the dietary requirement for choline and vary in their distribution across ethnic and racial groups. *FASEB J.* 2014 Jul; 28 (7): 2970–8. DOI: 10.1096/fj.14-249557
  54. Dong H, Wang J, Li C, Hirose A, Nozaki Y, Takahashi M, Ono M, Akisawa N, Iwasaki S, Saibara T, Onishi S. The phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene V175M single nucleotide polymorphism confers the susceptibility to NASH in Japanese population. *J. Hepatol.* 2007 May; 46 (5): 915–20. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.12.012
  55. Song J, da Costa KA, Fischer LM, Kohlmeier M, Kwocck L, Wang S, Zeisel SH. Polymorphism of the PEMT gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *FASEB J.* 2005 Aug; 19 (10): 1266–71. DOI: 10.1096/fj.04-3580com
  56. Ressegui ME, da Costa KA, Galanko JA, Patel M, Davis JJ, Zeisel SH. Aberrant estrogen regulation of PEMT results in choline deficiency-associated liver dysfunction. *J. Biol. Chem.* 2011 Jan 14; 286 (2): 1649–58. DOI: 10.1074/jbc.M110.106922
  57. Guerrero AL, Colvin RM, Schwartz AK, Mollsten JP, Murray KF, Diehl A, Mohan P, Schwimmer JB, Lavine JE, Torbenson MS, Scheimann AO. Choline intake in a large cohort of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 Apr; 95 (4): 892–900. DOI: 10.3945/ajcn.111.020156
  58. Yu D, Shu XO, Xiang YB, Li H, Yang G, Gao YT, Zheng W, Zhang X. Higher dietary choline intake is associated with lower risk of nonalcoholic fatty liver in normal-weight Chinese women. *J. Nutr.* 2014 Dec; 144 (12): 2034–40. DOI: 10.3945/jn.114.197533
  59. Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Adiposity May Moderate the Link Between Choline Intake and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Am Coll Nutr.* 2019 Sep-Oct; 38 (7): 633–639. DOI: 10.1080/07315724.2018.1507011
  60. Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inher Metab Dis.* 2011 Feb; 34 (1): 3–15. DOI: 10.1007/s10545-010-9088-4
  61. Zeisel SH. Nutritional importance of choline for brain development. *J Am Coll Nutr.* 2004 Dec; 23 (6 Suppl): 621S-626S. DOI: 10.1080/07315724.2004.10719433
  62. Hanin I, Ansell GB. *Lecithin: Technological, Biological, and Therapeutic Aspects.* Plenum Press; NY: 1987. P. 180–181.
  63. Louisiana State University Pennington Biomedical Research Center studies. Eggs promote weight loss and help close nutrient consumption gap. 2007. Available at: [http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2007-05/epr-epw042707.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2007-05/epr-epw042707.php); accessed on 02.05.2007.
  64. Yao ZM, Vance DE. The active synthesis of phosphatidylcholine is required for very low density lipoprotein secretion from rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 1988 Feb 25; 263 (6): 2998–3004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343237/>
  65. Kenney JL, Carlberg KA. The effect of choline and myo-inositol on liver and carcass fat levels in aerobically trained rats. *Int J. Sports Med.* 1995 Feb; 16 (2): 114–6. DOI: 10.1055/s-2007-972975
  66. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenega S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. Rev Med. Pharmacol Sci.* 2019 Mar; 23 (5): 2293–2301. DOI: 10.26355/eurev\_201903\_12728
  67. Buchman AL. The addition of choline to parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2009 Nov; 137 (5 Suppl): S119–28. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.010

Статья поступила / Received 28.08.23

Получена после рецензирования / Revised 30.08.23

Принята в печать / Accepted 01.09.23

## Сведения об авторах

**Орлова Светлана Владимировна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, главный научный сотрудник<sup>1, 2</sup>. E-mail: [orlova-sv@rudn.ru](mailto:orlova-sv@rudn.ru). ORCID: 0000-0002-4689-3591

**Никитина Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии, научный сотрудник<sup>1, 2</sup>. E-mail: [nikitina-ea1@rudn.ru](mailto:nikitina-ea1@rudn.ru). ORCID: 0000-0003-3220-0333

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), имени Патриса Лумумбы 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Российская Федерация, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

**Автор для переписки:** Орлова Светлана Владимировна. E-mail: [rudn\\_nutr@mail.ru](mailto:rudn_nutr@mail.ru)

**Для цитирования:** Орлова С. В., Никитина Е. А. Роль липотропных факторов в коррекции метаболических нарушений у женщин в перименопаузальный период. *Медицинский алфавит.* 2023; (19): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-19-7-15>

## Abouts authors

**Orlova Svetlana V.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology, Chief Researcher<sup>1, 2</sup>. E-mail: [rudn\\_nutr@mail.ru](mailto:rudn_nutr@mail.ru). ORCID: 0000-0002-4689-3591

**Nikitina Elena A.**, PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology, Researcher<sup>1, 2</sup>. E-mail: [nikitina-ea1@rudn.ru](mailto:nikitina-ea1@rudn.ru). ORCID: 0000-0003-3220-0333

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology, Moscow Department of Health, Russia

**Corresponding author:** Orlova Svetlana V. E-mail: [rudn\\_nutr@mail.ru](mailto:rudn_nutr@mail.ru)

**For citation:** Orlova S.V., Nikitina E.A. The role of lipotropic factors in the correction of metabolic disorders in women during the perimenopausal period. *Medical alphabet.* 2023; (19): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-19-7-15>



## Информация о компании SOLGAR

Компания SOLGAR основана в 1947 году и уже 75 лет производит уникальные биологически активные добавки премиум-класса. Миссия SOLGAR – обеспечить потребителей высококачественной, инновационной, научно обоснованной продукцией, которая несет здоровье и отличное самочувствие людям по всему миру.

Основное внимание компания уделяет качеству, вся продукция производится из компонентов натурального происхождения с использованием инновационных технологий. Все поступившее для производства сырье проходит тщательное изучение в собственном научно-исследовательском центре компании. Производственный цикл одной серии продукта может занимать порядка 12 недель, что является самым длительным по продолжительности в индустрии биологически активных добавок. Про-

дукция SOLGAR реализуется в упаковке из темного стекла, что защищает биологически активные компоненты от воздействия света, тепла и влажности.

На сегодняшний день продукция представлена более чем в 65 странах мира, а ассортимент насчитывает более 600 наименований витаминов, минералов, лекарственных растений, аминокислот, пробиотиков, комплексов и специальных продуктов. Продукция SOLGAR реализуется исключительно через аптеки, что дает возможность получения квалифицированной консультации специалистов аптек.

**Официальный сайт компании**  
<http://www.solgarvitamin.ru>