

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

---

## SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-5-76-103

УДК 612.06

### О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ХОЛИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ВЫСШИХ ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова*

**Цель исследования.** Представить читателю подробный обзор литературы об истории открытия холина и истории исследования в дальнейшем его биологической роли в организме человека и высших животных. Детально описать механизмы его биосинтеза, всасывания, транспорта и метаболизма в организме человека и высших животных, многообразие выполняемых им и его производными физиологических функций, симптомы его дефицита в рационе. Привести данные об установленных в США и ЕС минимальных нормах потребления холина с пищей.

**Методология проведения работы.** Мы начали нашу работу с изучения литературы по истории медицины, а также энциклопедической литературы о витаминах и витамин-подобных соединениях и руководств по биохимии. Затем мы воспользовались поисковыми системами PubMed и ScienceDirect для нахождения релевантных статей о биологической роли холина, о его биосинтезе, всасывании, транспорте, о симптомах его дефицита. После этого мы использовали материалы с сайтов US National Academy of Medicine и European Food Safety Agency о рекомендованных суточных нормах потребления холина с пищей.

**Результаты.** Найденные нами и представленные в настоящем обзоре литературы данные о биологической роли холина в организме человека и выс-

ших животных убедительно свидетельствуют о важной роли достаточного потребления холина в суточном рационе для поддержания общего состояния здоровья, в частности, для поддержания нормального состояния кожи и её придатков, суставного хряща, скелетных мышц, для нормального функционирования печени и эндокринной системы (прежде всего – коры и мозгового слоя надпочечников, половых желёз), для предотвращения камнеобразования в желчи, для улучшения памяти и когнитивного функционирования, для снижения атерогенности плазмы крови и улучшения её липидного профиля, торможения развития атеросклероза.

**Область применения результатов.** Полученные нами данные заслуживают самого широкого применения в различных областях медицины и ветеринарии.

**Ключевые слова:** холин; холина-О-сульфат; фосфатидилхолин; ацетилхолин; история медицины

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В., Быкова А.Ю. О биологической роли холина в организме человека и высших животных (обзор литературы) // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 5. С. 76-103. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-5-76-103

## ON THE BIOLOGICAL ROLE OF CHOLINE IN HUMAN AND HIGHER ANIMAL ORGANISMS (A LITERATURE REVIEW)

*R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova*

**Purpose.** To provide the reader a detailed literature review regarding the history of the discovery of choline, then the history of further research on its biological role in human and higher animal organisms. Describe in detail the mechanisms of choline biosynthesis, absorption, transport and metabolism in human and higher animals, the variety of physiological functions performed by the choline itself and by its derivatives. Describe the various symptoms of dietary choline deficiency. Provide to the reader the data regarding the US and EU minimum recommended dietary intake of choline.

**Methodology.** We began our work by studying the literature on the history of medicine, as well as encyclopedic literature on vitamins and vitamin-like compounds, and books on biochemistry. Then we used the search engines PubMed and ScienceDirect to find relevant articles discussing the biological role of choline, its

*biosynthesis, absorption, transport, and symptoms of its deficiency. We then used materials from the US National Academy of Medicine and the European Food Safety Agency's RDA for choline from food.*

**Results.** *The data we found and presented in this literature review on the biological role of choline in humans and higher animals convincingly indicate the important role of sufficient consumption of choline in the daily diet for maintaining overall health. Sufficient dietary choline is needed to maintain the normal state of the skin and its appendages, articular cartilage, skeletal muscles, to support the normal functioning of the liver and the endocrine system (especially the cortex and the medulla of the adrenal glands, and the gonads), to prevent stone formation in bile, to improve memory and cognitive functioning, to reduce blood plasma atherogenicity and improve its lipid profile, to delay the development of atherosclerosis.*

**Practical implications.** *The results we presented there deserve the widest application in various fields of both human medicine and veterinary medicine.*

**Keywords:** *choline; choline-O-sulfate; phosphatidylcholine; acetylcholine; history of medicine*

**For citation:** *Bekker R. A., Bykov Yu. V., Bykova A. Yu. On the biological role of choline in human and higher animal organisms (A Literature Review). Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2021, vol. 13, no. 5, pp. 76-103. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-5-76-103*

## Введение

### (Краткая историческая справка)

Предыстория, приведшая к открытию физиологической роли холина и его эфиров (в частности, ацетилхолина), весьма интересна и поучительна с точки зрения истории медицины и науки в целом [14].

### Ранний период истории медицины

Наивные мистические представления о том, что поедание яичек убитого на охоте животного или поверженного на войне врага будто бы способно придать или вернуть едоку «мужскую силу» (потенцию), омолодить его организм, поедание сердца животного или поверженного врага — якобы способно придать едоку мужества и отваги, а поедание мозга поверженного врага — якобы способно передать едоку его ум и хитрость — были свойственны человечеству с доисторических времён [14].

Ещё Гиппократ из Коса (*Hippocrates of Kos*) пытался применять винный (то есть водно-спиртовой) экстракт из бычьих яичек внутрь, в качестве средства для «омоложения организма» и повышения «мужской силы»

(потенции). Он же верил и в магическую «омолаживающую силу» желтка птичьих яиц или яиц пресмыкающихся, а также икры рыб и земноводных (которые, как мы знаем сегодня, богаты, среди прочего, и холином), орешков, пророщенных семян злаков и т. п. Эту свою веру Гиппократ основывал на том, что из яйца или икринки зарождается новая жизнь животного, а из семян зарождается новая жизнь растения [14].

В более поздние исторические эпохи, уже во времена Галена из Пергама (*Galen of Pergamon*) и ещё позднее, в Средневековье, задолго до Самуэля Ганемана (*Christian Friedrich Samuel Hahnemann*) и выдвижения им гомеопатического принципа «подобное лечится подобным», многие врачи пытались (в основном безуспешно) применять поедание различных органов животных или приём внутрь водно-спиртовых экстрактов из них, в качестве средства лечения заболеваний именно этих органов (то есть, экстрактами печени пытались лечить болезни печени, экстрактами почек — болезни почек, и т. д.). Однако было одно исключение из общего правила о безуспешности подобных попыток: употребление в пищу щитовидных желёз животных или экстрактов из них, по-видимому, действительно было эффективным в лечении зоба и микседемы на протяжении столетий [14].

***Выделение холина из желчи животных, икры рыб,  
яичного желтка, спермы, половых органов и мозга животных***

В 1849 году немецкий химик Адольф Штреккер (*Adolph Friedrich Ludwig Strecker*) впервые сумел выделить из желчи свиной некое белое кристаллическое, очень гигроскопичное, вещество с сильными щелочными свойствами и характерным «аминным» запахом, напоминающим запах гниющего мяса или гниющей рыбы (запах триметиламина). Это и было холина основание (вернее, холина гидроксид). Однако тогда Штреккер решил не давать открытому им веществу никакого нового названия, сочтя его то ли случайной находкой, то ли уже известным к тому времени триметиламином [13, 16].

Немного позднее, в 1852 году, Леонид Бабо (*Leonid Babo*) и Микаэль Хиршбрунн (*Michael Hirschbrunn*) выделили из семян белой горчицы очень похожее по физико-химическим и органолептическим свойствам вещество. Они назвали его «синкалином», в честь горчицы [13].

В 1862 году Адольф Штреккер повторил свои эксперименты с желчью, но на этот раз уже не только свиной, но и бычьей. Ему снова удалось успешно выделить из желчи обоих видов животных то же вещество, что и в первый раз. Только после этого он впервые предложил для открытого им вещества название «холин», от греческого слова «холе» – желчь. Ему

также удалось корректно идентифицировать элементный состав холина и описать его молекулярной формулой  $C_5H_{13}NO$  [17].

В 1850 году французский химик Теодор Николас Гобли (*Theodore Nicholas Gobley*) сумел выделить из головного мозга, икры и молоко карпа, а затем из яичного желтка, яичек быка и бычьей спермы, некое вещество. Первоначально он хотел назвать это вещество «спермином», поскольку оно было обнаружено им и в молоках карпа, и в яичках быка, и в бычьей сперме. Однако потом, решив, что название «спермин» звучит не очень хорошо, он выбрал для выделенного им из икры карпа и из яичного желтка вещества название «лецитин» – от греческого слова *lekithos*, обозначающего яичный желток, а для того вещества, которое он выделил из головного мозга карпа – название «церебрин» (тогда он полагал, что это разные вещества). Спермином же сегодня называют совсем другое химическое вещество (впрочем, тоже являющееся, подобно холину, азотистым основанием) [8, 15].

Позже, в 1874 году, то есть уже после идентификации Адольфом фон Байером (*Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeuer*) структурной формулы холина, Теодор Гобли сумел доказать, что выделенные им в 1850 году вещества («лецитин» и «церебрин») являются на самом деле смесью различных фосфатидилхолинов [8, 15].

В 1865 году немецкий врач, фармаколог и химик Оскар Либрейх (*Matthias Eugen Oscar Liebreich*) выделил из мозга животных некое дурно пахнущее (с характерным сильным «аминным» запахом, напоминающим уже известный тогда запах триметиламина, одного из продуктов гниения рыбы или мяса), сильно щелочное, очень гигроскопичное белое кристаллическое вещество, которое он назвал «нейрин». Это, как мы знаем сегодня, тоже было холина основание (точнее, холина гидроксид) [12].

В 1867 году немецкий химик и фармаколог Адольф фон Байер впервые сумел корректно определить структурные формулы «нейрина» Оскара Либрейха (то есть холина гидроксида) и полученного из него полусинтетическим путём ацетилхолина [13].

Немногим позже, в том же 1867 году, украинский химик – Владимир Дыбковский из Киева – сумел показать, что «нейрин», выделенный в 1865 году из мозга животных Оскаром Либрейхом, и «холин», впервые выделенный в 1849 году Адольфом Штреккером из свиной желчи – представляют собой химически одно и то же вещество [6].

В том же 1867 году немецкие химики Адольф Клаус (*Adolf Karl Ludwig Claus*) и Отто Киз (*Otto Kiese*) сумели доказать, что «нейрин», выделенный в 1865 году из мозга животных Оскаром Либрейхом, и «синкалин», выде-

ленный чуть ранее, в 1852 году, Леонидом Бабо и Микаэлем Хиршбрунном из семян белой горчицы – тоже представляют собой химически одно и то же вещество. После этого за данным веществом окончательно закрепилось название «холин», а за Адольфом Штреккером – слава его первооткрывателя. Годом открытия холина, соответственно, принято считать 1849 год [4].

Поскольку уже во второй половине 19 века разными исследователями было установлено особенно высокое содержание холина и холин-содержащих фосфолипидов в таких органах и тканях животных, как печень, почки, головной мозг, надпочечники, половые железы (яички и яичники), сперма или желток яйца (то есть яйцеклетка), по сравнению с, например, мышечной тканью, то это породило уже в то время множество гипотез и спекуляций о том, какую роль может играть холин в работе именно этих органов [14].

#### ***Зарождение гуморальной (гормональной) теории***

В 1848 году немецкий физиолог и зоолог Арнольд Бертольд (*Arnold Adolf Berthold*) впервые показал, что имплантация кастрированным самцам кролика их собственных яичек в брюшную полость эффективно предотвращает ухудшение качества шерсти, уменьшение мышечной массы и нарастание жировой массы. Поскольку яички этих кроликов, имплантированные в брюшную полость, были лишены иннервации и имели только кровоснабжение, то он заключил, что яички, по-видимому, выделяют в кровь некое вещество, предотвращающее эффект кастрации [14].

Проделав тот же эксперимент с самками кроликов, которым Бертольд вживлял ткань их собственных яичников, удалённых из брюшной полости, под кожу, он получил сходный эффект предотвращения посткастрационного ожирения и ухудшения качества шерсти. Это послужило основанием для выдвижения им «гуморальной теории» – теории о том, что яички и яичники, а возможно, и какие-то другие органы, являются железами внутренней секреции, то есть выделяют в кровь некие вещества, названные им сначала, в подражание Гиппократу, «хуморами», а потом переименованные им же в «гормоны» [14].

#### ***Установление факта секреции неких гормонов тканью мозгового слоя надпочечников***

Эксперименты Бертольда привлекли внимание других специалистов. Это привело к тому, что возможность секреции гормонов другими органами тела человека и животных стала активно изучаться. Уже в 1856 году, всего через год после описания в 1855 году британцем Томасом Аддисо-

ном (*Thomas Addison*) болезни, которая развивается на фоне поражения или разрушения надпочечников, и которая ныне, в его честь, названа «болезнью Аддисона», парижане Габриэль Констанц Колин (*Gabriel Constant Colin*) и Альфред Вюльпиан (*Edme Felix Alfred Vulpian*), оба – ученики знаменитого французского физиолога Франсуа Мажанди (*Francois Magendie*), показали, что венозная кровь, оттекающая от медуллярной (мозговой) ткани надпочечников, способна восстанавливать красный раствор хлорида железа (III) до зелёного раствора хлорида железа (II), тогда как артериальная кровь, притекающая к надпочечникам, такого эффекта не производит. Они логично предположили, что мозговое вещество надпочечников выделяет какие-то гормонально активные вещества, являющиеся сильными восстановителями (то есть легко окисляющиеся). Однако прошло ещё 40 лет, прежде чем природа этих веществ была установлена [14].

В 1893 году английский врач Джордж Оливер (*George Oliver*), интересовавшийся в свободное от консультирования пациентов время химическими, физиологическими и эндокринологическими исследованиями, установил, что глицериновые и водно-спиртовые экстракты из мозгового вещества надпочечников вызывают при приёме внутрь у добровольца (его собственного, 12-летнего в то время, сына!) учащение сердцебиения (тахикардию), повышение артериального давления (артериальную гипертензию), бледность кожных покровов, расширение зрачков (мидриаз) и видимое с помощью лупы сужение лучевой артерии на запястье [14].

Это многое говорит как о хорошо развитой наблюдательности Джорджа Оливера (ведь, как мы знаем сегодня, более чем 90% от введённой перорально дозы суммы катехоламинов мозгового слоя надпочечников в кишечнике, на самом деле, инактивируется моноаминоксидазой типа Б и не попадает в кровь, а значительная часть всосавшихся катехоламинов обезвреживается при первом же прохождении через печень), так и о высокой даже по современным меркам чувствительности изобретённого им прибора для измерения артериального давления и скорости кровотока (который он называл не тонометром, как принято сегодня, а «гемодинамометром») [14].

Сделав это открытие, Джордж Оливер связался с Эдвардом Шафером (*Edward Schafer*), работавшим в то время в лаборатории нормальной физиологии Лондонского университета. Проведя вдвоём многочисленные исследования того эффекта, который оказывают водно-спиртовые, эфирные и глицериновые экстракты из мозгового слоя надпочечников на изолированные сосуды, изолированное сердце и изолированные мышцы различных животных, а также на организмы подопытных животных в целом, они в том

же 1893 году представили доклад Королевскому Физиологическому обществу Великобритании, в котором детально описали свои наблюдения [14].

Спустя всего год после опубликования этого доклада в Великобритании, в 1894 году, жидкий водно-спиртовой экстракт мозгового слоя надпочечников овец уже продавался в Германии в качестве наружного средства для остановки кровотечений [14].

Попытки Джона Оливера и Эдварда Шафера выделить из экстрактов мозгового слоя надпочечников активное вещество в чистом виде потерпели неудачу, во многом из-за того, что их коллега химик Бенджамин Мур (*Benjamin Moore*) некорректно предположил, что это вещество является производным пиридина или пиперидина, и, основываясь на принципе «подобное лучше всего экстрагируется подобным», предложил исследовать бензольный или пиридиновый экстракт из мозгового слоя надпочечников (на самом деле, как мы знаем сегодня, адреналин и другие катехоламины довольно плохо растворяются в бензоле, пиридине и других ароматических или гетероароматических растворителях) [14].

В 1896 году другой химик – Зигмунд Френкель (*Sigmund Frankel*) из Венского университета – сумел показать, что активное вещество мозгового слоя надпочечников не содержит пиридиновой или пиперидиновой группы, зато содержит одновременно катехоловое ядро и аминогруппу, и предложил для этого гипотетического, пока не выделенного в чистом виде, вещества название «катехоламин». Он же сообщил, что из-за присутствия катехолового ядра – это вещество очень чувствительно к окислению, поэтому попытки его выделения должны учитывать этот факт (проводиться в атмосфере, лишённой кислорода, например, в инертном газе) [14].

### ***Выделение и идентификация адреналина в экстрактах из мозгового слоя надпочечников***

Основываясь на работе Зигмунда Френкеля и предприняв множество предосторожностей против окисления активного соединения, в 1897 году Джон Абель (*John Abel*) из Университета имени Джона Хопкинса в Балтиморе, США сумел впервые получить в более-менее чистом виде грязновато-серый аморфный порошок сульфата адреналина. Затем ему удалось получить ещё более чистый, белый, химически стабильный кристаллический порошок бензоата адреналина, который он назвал «эпинефрином». В том же 1897 году Отто фон Фюрст (*Otto von Furth*) из Страсбургского университета, независимо от Джона Абеля, сумел получить из экстракта мозгового слоя надпочечников зеленоватые кристаллы комплексного со-



единения адреналина с сульфатом железа (II). Соединение это оказалось достаточно чистым и достаточно химически стабильным для того, чтобы его можно было продавать под торговым названием *Suprarenin*® в качестве гемостатического средства для наружного применения [14].

В 1900 году, на фоне того, что Джон Абель в Балтиморе и Джордж Оливер с Эдвардом Шафером в Лондоне, независимо друг от друга, продолжали свои попытки выделить всё более и более химически чистый адреналин, японский химик Йокиши Такаминэ (*Jokichi Takamine*) из Императорского Токийского университета посетил сначала Лондон, а затем Балтимор. И там, и там он получил возможность ознакомиться с работами коллег на месте. За несколько месяцев до этого сам Йокиши Такаминэ сумел преодолеть одну из основных трудностей с получением и очисткой адреналина, применив вместо сильных кислот или щелочей (наподобие серной или соляной кислоты, или едкого натра, едкого кали) слабый раствор аммиака. Это позволило ему избежать разрушения адреналина или образования нерастворимых комплексов адреналина со щелочами [14].

Идея использования для экстракции адреналина слабого раствора аммиака вместо сильных кислот или щелочей пришла Йокиши Такаминэ в голову после изучения работы Фридриха Сертюрнера (*Friedrich Wilhelm Adam Serturner*) об успешном выделении морфина из опийного мака с помощью аммиачного раствора, имевшей место за 100 лет до него [14].

Вернувшись после посещения Лондона и Балтимора к себе в Токийский университет, Йокиши Такаминэ с удвоенной энергией занялся выделением чистого адреналина из мозгового слоя надпочечников — и весьма преуспел в этом. К началу 1901 года ему удалось выделить 4 грамма идеально белого, кристаллического, химически чистого адреналина основания. После этого он связался с американской фармацевтической компанией Parke, Davis & Company, с её помощью запатентовал изобретённый им способ выделения адреналина из мозгового слоя надпочечников и принял предложение компании переехать в США, в Нью-Джерси, с тем, чтобы в дальнейшем работать на эту компанию. В том же 1901 году эта компания стала продавать водный раствор адреналина гидрохлорида под патентованным названием *Adrenaline*® в качестве наружного гемостатического средства [14].

### ***Но что же ещё там есть, кроме адреналина?***

Однако на выделении и идентификации адреналина история изучения экстрактов из мозгового слоя надпочечников отнюдь не закончилась. В 1898 году химик Рейд Хант (*Reid Hunt*) присоединился к исследователь-

ской группе Джона Абея в Университете им. Джона Хопкинса в Балтиморе [14].

При этом Ханта интересовал, прежде всего, вопрос о том, почему экстракты из мозгового слоя надпочечников, в которых все содержащиеся в них катехоламины преднамеренно разрушались с помощью воздействия окислителей (например, перекиси водорода), или экстракты, из которых уже был выделен адреналин, но оставались какие-то другие компоненты – обладали способностью, наоборот, понижать артериальное давление (вызывать артериальную гипотензию), замедлять сердцебиение (вызывать брадикардию), и сокращать, а не расслаблять изолированную матку животных. Его также интересовал вопрос о причинах похожей активности, которую проявляли некоторые экстракты из печени и почек животных и экстракт яичного желтка [14].

Экспериментируя с очищенными от катехоламинов экстрактами из мозгового слоя надпочечников, Хант сумел показать, что за часть этой фармакологической активности ответственно то же самое вещество, которое ранее было выделено другими исследователями из яичного желтка, из экстрактов ткани печени и почек животных – вещество, как мы помним, в конечном итоге названное в 1867 году холином [14].

Вместе с тем, Ханту также было понятно, что дело здесь далеко не только в самом холине. Дело в том, что внутривенное введение кроликам чистого хлорида холина оказывало гораздо более слабый гипотензивный и брадикардический эффект, чем внутривенное введение им же очищенного от катехоламинов экстракта из мозгового слоя надпочечников. На этом основании Хант логически предположил (как мы знаем сегодня – предположил совершенно правильно), что в очищенном от катехоламинов экстракте из мозгового слоя надпочечников должно содержаться, помимо самого холина, ещё какое-то его производное, более сильное в фармакологическом отношении (то есть более высокопотентное) [14].

### ***Открытие ацетилхолина***

Выделить в чистом виде это гипотетическое высокопотентное производное холина из экстрактов мозгового слоя надпочечников Рейд Хант так и не смог. Однако в 1906 году, работая совместно с химиком-фармакологом Рене Таво (*Rene Taveau*), Хант сумел показать, что один из эфиров холина – а именно, ацетилхолин – синтезированный впервые за 40 лет до них Адольфом фон Байером – обладает в 100 000 раз более сильным гипотензивным и брадикардическим эффектом, чем холин. На этом основа-

нии Хант совершенно правильно предположил, что именно ацетилхолин, а не холин, в основном ответственен за гипотензивное и брадикардическое действие экстрактов из мозгового слоя надпочечников, очищенных от катехоламинов. Более того, Хант предположил даже (и тоже совершенно правильно), что описанные им ранее физиологические эффекты холина могут быть в большей мере обусловлены не его собственным действием на гипотетические холинорецепторы в тканях (в то время ещё не открытые), а образованием в тканях ацетилхолина из холина как прекурсора [14].

После этого Хант также сумел показать, что и некоторые другие эфиры холина (не путать с солями холина основания!) – например, бутирилхолин или пропионилхолин – также обладают сходными эффектами на животных и на их изолированных органах. Однако ни Ханту, ни британскому физиологу и фармакологу Генри Дейлу (*Henry Dale*), открывшему в 1914 году, совместно с Артуром Эвансом (*Arthur Evans*), присутствие ацетилхолина в экстрактах спорыньи, очищенных от эрголиновых алкалоидов и от триптаминов (серотонина и др.), не удалось в то время найти какое-либо серьёзное клиническое применение открытому ими синтетическому ацетилхолину, поскольку действие ацетилхолина оказалось очень кратковременным из-за быстрого его гидролиза холинэстеразами крови и тканей обратно до холина и уксусной кислоты [14].

Тем не менее, ограниченные попытки использовать ацетилхолина хлорид в качестве сосудорасширяющего и антитромботического средства, вводимого внутриартериально, для лечения тромбозов вен нижних конечностей, эндартериитов и т. п., делались начиная с 1914 года [14].

В том же 1914 году Генри Дейл, подметив определённое сходство в фармакологическом действии экзогенного холина и некоторых его эфиров (прежде всего, конечно, ацетилхолина) с теми физиологическими эффектами, которые вызывает раздражение ветвей блуждающего нерва, предложил охарактеризовать холин и ряд его эфиров, в частности ацетилхолин, как «парасимпатомиметики», или «ваготоники», по аналогии с предложенной Йокиши Такаминэ характеристикой адреналина как «симпатомиметика», то есть вещества, вызывающего эффекты, сходные с эффектами раздражения симпатических нервных волокон [14].

В 1921 году Отто Лёви (*Otto Loewi*), изучая тот эффект, который вызывает раздражение веточек блуждающего нерва на изолированное сердце лягушки, сумел показать, что при этом выделяется некое химическое вещество, способное замедлять биение второго изолированного сердца, специально лишённого, в отличие от первого, какой-либо иннервации. В

том же 1921 году Отто Лёви также показал, что это вещество идентично веществу, содержащемуся в очищенных от катехоламинов экстрактах мозгового слоя надпочечников и в очищенных от эрголиновых алкалоидов и триптаминов экстрактах спорыньи [14].

В 1926 году Отто Лёви сумел показать, что гидролиз (разрушение) вещества, выделяющегося из веточек блуждающего нерва в изолированном миокарде лягушки, блокируется алкалоидом калабарских бобов — физостигмином, веществом, парасимпатомиметические (ваготонические) свойства которого были известны очень давно. Тогда же он показал, что это вещество химически является ацетилхолином (вернее, то, что оно идентично синтетическому ацетилхолину) [14].

В 1936 году Генри Дейл и Отто Лёви вдвоём получили Нобелевскую премию по медицине и физиологии за свои независимые друг от друга открытия ацетилхолина, и за подробное описание его физиологических и фармакологических эффектов и его значения для передачи нервных сигналов (нейротрансмиссии) [14].

***Открытие необходимости присутствия холина в диете человека и животных, а также гепатопротекторных свойств холина***

В 1932 году канадский биохимик, врач и физиолог Чарльз Герберт Бест (*Charles Herbert Best*), к тому времени уже всемирно прославившийся своим участием, совместно с сэром Фредериком Грантом Бантингом (*Sir Frederick Grant Banting*) и Джоном Джеймсом Рикардом Маклеодом (*John James Rickard Macleod*), в открытии в 1922 году гипогликемизирующего действия гормона поджелудочной железы – инсулина, выделения его в чистом виде, а затем и в разработке метода лечения сахарного диабета с помощью подкожных инъекций инсулина – вместе с коллегами показали, что развитие жировой печени у крыс, находящихся на специальной жёстко ограниченной, лишённой фосфолипидов, диете, или у крыс, находящихся на обычной диете, но при этом подвергаемых воздействию гепатотоксических ядов (алкоголя, хлороформа или четырёххлористого углерода), а также развитие аналогичной проблемы у собак, больных искусственно вызванным (с помощью панкреатэктомии или перевязки выводного протока поджелудочной железы) диабетом 1-го типа – можно предотвратить с помощью введения в их рацион лецитина, полученного из яичного желтка [3, 20].

В том же 1932 году Чарльз Бест с коллегами показали, что этот гепатопротекторный эффект лецитина, получаемого из яичного желтка, всецело обусловлен содержанием в нём холина, а не каких-либо других веществ,

и что природный лецитин из яичного желтка может быть с успехом заменен синтетическими солями холина, без снижения гепатопротекторного эффекта [3, 20].

Тогда же Чарльз Бест с коллегами впервые описали симптомы дефицита холина в диете подопытных животных. Они показали, что длительное лишение животных поступления холина с пищей приводит не только к развитию жировой печени, но и к резкому ухудшению качества шерсти, к деформации суставов из-за ускоренной деградации суставного хряща, к развитию зуда и сухости кожи из-за снижения содержания фосфолипидов в коже, к бесплодию или резкому снижению фертильности у обоих полов, к невынашиванию беременности (выкидышам) у самок, к снижению сопротивляемости животных к инфекциям и к уменьшению так называемого «надпочечникового резерва» (способности коры надпочечников резко увеличить биосинтез кортикостероидов в ситуации острого стресса), к снижению мышечной массы и силы животных [3, 20].

Вместе с тем, несмотря на все вышеописанные негативные явления дефицита холина, Чарльзу Бесту с коллегами не удалось добиться смерти (летального исхода) подопытных животных, даже полностью лишив их поступления холина с пищей — в отличие от того, как это бывает при полном лишении поступления с пищей других витаминов или, например, незаменимых аминокислот. Это связано с тем, что организм животных способен частично синтезировать холин самостоятельно, но этот синтез недостаточен для покрытия всех потребностей организма животных [3, 20].

В 1998 году Американская Национальная Академия Наук впервые установила рекомендованные суточные нормы потребления человеком холина, основываясь на полученных данных о том, что холин относится к важным для здоровья организма человека нутриентам [10].

### ***Чему нас учит эта история?***

Как легко понять, работы Генри Дейла и Отто Лёви по идентификации ацетилхолина как исторически первого открытого нейромедиатора не смогли бы состояться, если бы изначально внимание химиков и физиологов всего мира не было приковано, после публикации работ Джорджа Оливера, Эдварда Шафера и Йокиши Такаминэ, к изучению фармакологических и физиологических эффектов экстрактов из мозгового слоя надпочечников, а затем любопытство не привело бы Рейда Ханта к изучению вопроса о том, почему очищенные от катехоламинов экстракты мозгового слоя надпочечников оказывают, в противоположность уже известному

адреналину, гипотензивное и брадикардическое действие, и почему такими же эффектами обладают некоторые экстракты из ткани печени или почек животных и экстракты из яичного желтка [14].

В свою очередь, Джордж Оливер, вероятно, изначально не заинтересовался бы изучением физиологического действия экстрактов из мозгового слоя надпочечников, не будь он знаком с работами Габриэля Колина и Альфреда Вюльпиана по изучению венозной крови, оттекающей от мозгового слоя надпочечников, а также с описанием Томасом Аддисоном тяжелейших для организма последствий туберкулёзного или сифилитического разрушения надпочечниковой ткани, и с гуморальной теорией Арнольда Бертольда [14].

Точно так же Леонид Бабо и Микаэль Хиршбрунн, возможно, не заинтересовались бы изучением химического состава семян белой горчицы и выделением из них холина, а Теодор Гобли, возможно, не заинтересовался бы изучением химического состава яичного желтка и икры карпа, яичек и спермы быка и опять-таки выделением из них холина, не будь до них Гиппократ с его мистической теорией о некоей омолаживающей силе, заключённой в эмбрионах животных и растений, а также в половых органах и в сперме животных [14].

Это ещё раз показывает, что новые научные открытия почти всегда базируются на прочном научном фундаменте, заложенном нашими великими предшественниками, вплоть до Гиппократ и Галена, несмотря на то, что эти наши предшественники могли во многом ошибаться или заблуждаться, страдать суевериями и т. п. [14].

### **Химическое строение и физико-химические свойства холина**

Холин является четвертичным аммониевым соединением с химической формулой (2-гидроксиэтил)-триметиламмоний. В физиологических условиях холин содержится в клетках, тканях и биологических жидкостях организма в основном в ковалентно связанной форме, в составе фосфолипидов (например, в составе эфиров фосфатидилхолина), в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), в составе цитозин-дифосфат-холина (ЦДФ-холина) и др. [21].

Это неудивительно по двум причинам: во-первых, фосфолипиды клеточных мембран и ЦДФ-холин, содержащие холин в ковалентно связанном виде, являются, помимо прочих своих очевидных физиологических функций, таких, как участие в построении мембран клеток и клеточных органелл и в запасании нуклеозида цитозина, также своеобразным «вну-

триклеточным депо холина», то есть резервуаром холина «про запас», из которого холин при необходимости (например, при дефиците его поступления с пищей, что в природе встречается нередко, например, при вынужденном временном голодании животного на фоне засухи, неудачной охоты и т. п.) может быть высвобожден с помощью гидролиза [21].

Во-вторых же, свободный холин обладает сильной щелочной реакцией, и он не очень стабилен химически (довольно быстро разлагается в водных растворах, причём с образованием таких токсичных для живых клеток и тканей веществ, как этиленгликоль, различные полиэтиленгликоли, триметиламин). Кроме того, свободный холин также обладает достаточно высокой биологической активностью. Поэтому в избытке он может оказать токсическое воздействие на клетки, органы и ткани. В частности, свободный холин способен непосредственно воздействовать на холинорецепторы клеток, хотя он и делает это в 100 000 раз менее активно, чем один из его эфиров – ацетилхолин [21].

Поэтому быстрое ковалентное связывание поступившего в организм свободного холина, быстрое включение его в состав фосфолипидов мембран клеток и в состав ЦДФ-холина и обеспечение за счёт этого постоянного довольно низкого уровня в тканях и биологических жидкостях именно *свободного* (не связанного ковалентно) холина служит, помимо «запасания холина в фосфолипидных депо мембран клеток», также очевидным и весьма физиологически важным методом «обезвреживания» избытка свободного холина, методом предотвращения вредного токсического действия избытка холина и предотвращения его разложения в водном растворе [21].

Та небольшая часть холина, которая в физиологических условиях содержится в клетках, тканях и в биологических жидкостях организма в свободном виде, при физиологических значениях pH находится в частично ионизированной форме, в виде солей с различными кислотами, где холин основание выступает в качестве катиона, а остаток той или иной кислоты – в качестве аниона [21].

Интересно отметить, что наиболее частой контр-парой для свободного холина в физиологических условиях является сульфат-анион ( $[\text{SO}_3]^{2-}$ ), всего лишь пятый по распространённости в организме, а не более распространённые в тканях и биологических жидкостях (перечисление в порядке убывания распространённости) анионы хлора ( $\text{Cl}^-$ ), гидрокарбоната ( $[\text{HCO}_3]^-$ ), обеих ионных форм растворимых фосфатов (гидрофосфата  $[\text{HPO}_4]^{2-}$  и дигидрофосфата  $[\text{H}_2\text{PO}_4]^-$ ). Это связано с особенностями меха-

низма трансмембранного транспорта свободного ионизированного холина, который в значительной степени сопряжён с одновременным транспортом через мембрану клетки (ко-транспортом) именно сульфат-аниона ( $[\text{SO}_3]^{2-}$ ), в форме холина-О-сульфата [21].

Таким образом, большая часть холина в клетках, тканях и биологических жидкостях представлена ковалентно связанными, не-ионизированными формами холина (где холин находится в составе эфиров фосфатидилхолина, в составе ЛПОНП и др.), и лишь малая часть – в свободном виде, в форме частично ионизированных солей холина (в основном – в форме холина-О-сульфата) [21].

С химической точки зрения холин является довольно сильным основанием ( $\text{pK}_b = 5,06$ ). Он способен легко вытеснять аммиак из его солей, понижать растворимость аммиака в воде, и сам легко образует соли с сильными и слабыми кислотами [21].

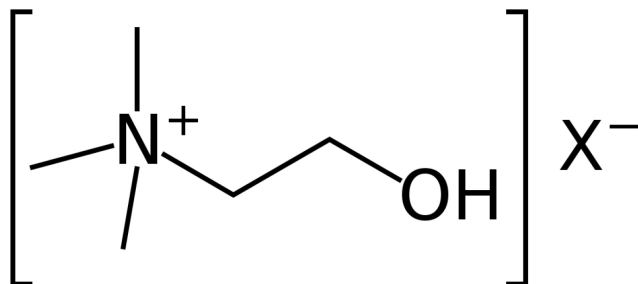


Рис. 1. Химическая формула свободного холина, где  $\text{X}^-$  – контр-анион, в физиологических условиях это чаще всего – сульфат-анион ( $\text{SO}_3^{2-}$ )

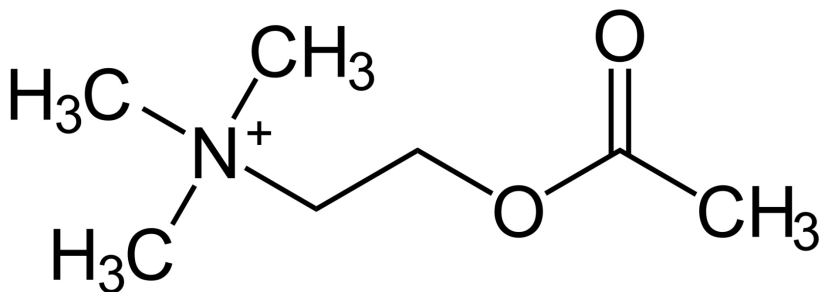
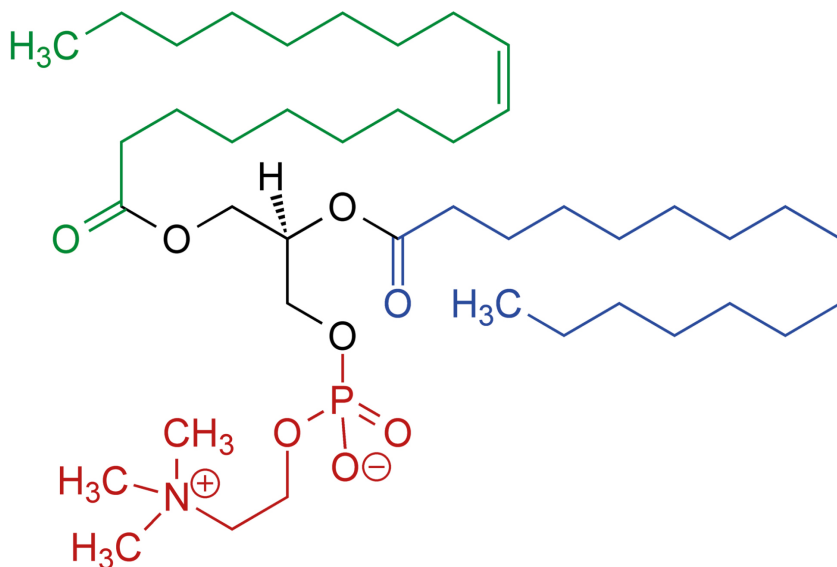


Рис. 2. Химическая формула ацетилхолина, одного из важнейших производных холина в организме человека и животных. Справа остаток уксусной кислоты, соединённый с холином эфирной связью.





**Рис. 3.** 1-Олеоил-2-пальмитоил-фосфатидилхолин, один из наиболее распространённых вариантов эфиров фосфатидилхолина в мембранах нейронов. Зелёным выделен пальмитат, синим – олеат, красным – фосфатидилхолин. В центре – диэфирная связь.

### Физиологические функции холина и причины его необходимости для организма человека и животных

Холин и его производные выполняют в организме человека и животных множество физиологических функций. В частности, холин необходим для биосинтеза фосфолипидов, таких, как фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, различные сфингомиелины. В клетках различных тканей и органов человека в среднем 40–50% от общего содержания фосфолипидов в их мембранах составляют именно эфиры фосфатидилхолина с различными жирными кислотами. В нашем мозгу этот процент ещё выше и достигает 60% [21].

Холин-содержащие фосфолипиды образуют вместе с эфирами холестерина так называемые «липидные рафты», которые создают на поверхности клеток и клеточных органелл подходящие условия (активные центры или домены) для размещения клеточных рецепторов или ферментов, играющих роль в каскадах внутриклеточной передачи сигнала [21].

Холин также необходим для биосинтеза ЛПОНП. У человека от 70% до 95% от общего содержания фосфолипидов в составе ЛПОНП приходится именно на эфиры фосфатидилхолина [21].

Кроме того, холин необходим для биосинтеза лёгочного сурфактанта, играющего критически важную роль в обеспечении эластичности лёгких и их резистентности к оксидативному стрессу, неизбежно возникающему в процессе выполнения их главной кислород-транспортной функции. От 70% до 90% лёгочного сурфактанта составляют именно холин-содержащие фосфолипиды [21].

В составе фосфолипидов, а также в свободной ионизированной форме (в виде холина-О-сульфата), холин обильно секретируется печёночными клетками в желчь. Как мы помним, именно оттуда холин и был впервые выделен, потому и название «холин», от греческого «холе» – желчь. Наряду с желчными кислотами, свободный холина-О-сульфат и содержащие холин фосфолипиды играют важную роль в поддержании нормальной вязкости и текучести желчи, в предотвращении образования в ней холестериновых или желчно-кислотных камней, в процессах эмульгации и омыления жиров для их последующего расщепления липазой и всасывания [21].

Как мы уже упоминали, описывая историю открытия физиологической роли холина и ацетилхолина, холин также необходим для биосинтеза ацетилхолина – одного из важнейших, наряду с моноаминами (норадреналином, дофамином и серотонином), передатчиков нервных сигналов (нейромедиаторов) в центральной и периферической нервных системах, единственного передатчика сигналов в нервно-мышечной пластинке, и одного из важнейших, наряду с катехоламинами (адреналином, норадреналином и дофамином), гормонов мозгового слоя надпочечников [14].

Кроме того, холин также необходим для транسمетилирования глицина и образования из него триметилглицина (бетаина). Бетаин является важным регулятором внутриклеточного осмотического давления (осморегулятором) и важным донором свободных метильных радикалов. В этом качестве холин и образующийся при его участии бетаин необходимы для нормальной работы так называемого «одноуглеродного цикла», для превращения вредного и токсичного гомоцистеина в метионин и затем в S-аденозил-метионин (SAMe), в свою очередь являющийся универсальным донором метильных радикалов во многих других биохимических реакциях [21].

В свою очередь, нормальная работа «одноуглеродного цикла» и достаточное присутствие S-аденозил-метионина нужны для нормальной работы фолатного цикла и для образования биологически активной восстановленной и

метилированной формы фолата (витамина  $B_9$ ) – метилентетрагидрофолата (МТФ), а также для образования биологически активной метилированной, коферментной формы витамина  $B_{12}$  – метилкобаламина [21].

Между тем, витамин  $B_9$  (фолаты) и витамин  $B_{12}$  в его коферментной форме (метилкобаламин или кобамамид), в свою очередь, критически необходимы и для обеспечения нормального процесса репарации ДНК, и для обеспечения нормального деления клеток (на этом основано антимиотическое, цитостатическое действие антиметаболита фолатов – метотрексата), и для обеспечения биосинтеза моноаминов, и для протекания ряда других ферментативных реакций, включая митохондриальное дыхание, окислительно-восстановительные реакции [21].

Холин также необходим для нормального усвоения клетками экзогенного сульфат-аниона. И наоборот, для нормального всасывания холина в кишечнике и нормального его усвоения клетками необходимо присутствие либо готовых экзогенных сульфат-анионов, либо серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, таурина или S-аденозил-метионина), из которых в организме, в процессе их катаболизма, может быть синтезирован эндогенный сульфат-анион. Дело в том, что одним из важных механизмов транспорта сульфат-аниона внутрь клеток в физиологических условиях является его совместный транспорт (ко-транспорт) с катионом холина при помощи высокоаффинного котранспортера холина и сульфата (в виде холина-О-сульфата) – белка SLC5A7 [21].

В свою очередь, сульфат-анион необходим для сульфатирования в печени ряда стероидных гормонов, у которых биологическая активность сульфатированной формы отличается от таковой у не-сульфатированной их формы (например, дегидроэпиандростерона или прегненолона), для обеспечения транспорта холестерина сульфата (прекурсора стероидных гормонов) внутрь клеток стероид-синтезирующих тканей надпочечников и половых желёз, а также для сульфатирования в печени желчных кислот (что повышает их растворимость в воде и уменьшает риск образования желчно-кислотных камней), для обезвреживания путём сульфатирования ряда других стероидных гормонов, у которых сульфатирование приводит к полной их инактивации (например, эстрогенов), для обезвреживания многих ксенобиотиков и др., для биосинтеза сульфатированных протеогликанов внеклеточного матрикса (например, хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в хрящевой ткани, гепарана сульфата в нервной ткани, протамина сульфата и гепарина сульфата в лёгочной ткани, дерматана сульфата в коже и т. д.), для внутриклеточной посттрансляционной модификации (сульфатирования) некоторых белков и т. п. [21].

Способность свободного (ионизированного) холина вытеснять аммиак из его солей и понижать его растворимость в плазме крови также играет важную роль в механизмах обезвреживания аммиака. Это повышает способность печени экстрагировать аммиак из плазмы крови и преобразовывать его в менее токсичную мочевины, которая затем выводится с мочой [21].

Из всего вышеперечисленного становится понятным, сколь велико биологическое значение холина в организме человека и животных [21].

### **Биосинтез холина в нашем организме**

У людей, как и у большинства других видов животных, биосинтез холина *de novo* происходит в основном за счёт использования так называемого ФЭМТ-пути, где ФЭМТ – это фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза. Синтезируемого этим способом холина, однако, недостаточно для удовлетворения всех потребностей организма человека и животных. Это и вызывает необходимость в экзогенном поступлении холина с пищей [20, 21].

Путь биосинтеза холина *de novo* с использованием ФЭМТ активен в основном в клетках печени. В печёночных клетках 3-фосфоглицерат (3-ФГ) сначала получает две ацильные группы от ацил-коэнзима А, образуя так называемую «фосфатидную кислоту». Эта промежуточная фосфатидная кислота затем реагирует с цитозин-трифосфатом (ЦТФ), с образованием комплексного соединения цитозиндифосфат-диацилглицерол (ЦДФ-ДАГ). Затем ЦДФ-ДАГ реагирует с аминокислотой серином, в процессе образуется фосфатидилсерин [20, 21].

Образовавшийся фосфатидилсерин затем декарбокксилируется по серину с образованием этаноламина и фосфатидилэтанолламина (ФЭ). На самом последнем этапе биосинтеза вступает в действие тот самый фермент ФЭМТ. Он перемещает три метильные группы с трёх молекул-доноров метильных групп, в роли которых выступают три молекулы S-аденозил-метионина (SAMe), на этаноламиновую группу в составе ФЭ. В результате образуется фосфатидилхолин (ФХ) и, как побочный продукт реакции – 3 молекулы S-аденозил-гомоцистеина [20, 21].

S-аденозил-гомоцистеин затем, как обычно, восстанавливается в одноуглеродном цикле обратно до SAMe, а ФХ может быть использован клеткой либо непосредственно, как готовый фосфолипид, либо гидролизован, при необходимости, до свободного холина [20, 21].

В отличие от нас самих, наши кишечные бактерии способны на 100% обеспечивать свои потребности в холине самостоятельно, и даже способны производить его больше, чем надо им самим. Избыток холина секретируется ими в просвет кишки и всасывается организмом хозяина. Биосинтез *de novo*

холина бактериями отчасти похож на аналогичный процесс у растений, и выглядит намного проще, чем биосинтез холина *de novo* в нашей печени [20, 21].

Бактериальный биосинтез холина *de novo* начинается с прямого декарбоксилирования аминокислоты серина бактериальным ферментом серин-декарбоксилазой, с образованием свободного этаноламина. Затем, без необходимости в дополнительных шагах (в образовании фосфатидилэтанолamina и т. д.), образовавшийся этаноламин, прямо в его свободном, не фосфорилированном виде, трижды метилируется бактериальным ферментом этаноламин-N-метилтрансферазой, с образованием свободного холина. В дальнейшем бактерия может использовать синтезированный ею холин для включения в фосфолипиды и др. Как и у человека, донором метильных групп здесь выступает S-аденозил-L-метионин, превращающийся в результате в S-аденозил-L-гомоцистеин [20, 21].

Дисбактериоз кишечника с преобладанием в нём гнилостных процессов способен нарушить *de novo* биосинтез кишечными бактериями холина, и одновременно способен усилить деградацию пищевого холина до триметиламина (ТМА) и затем до триметиламина N-оксида (ТМАО) [11, 20, 21].

Между тем, повышенному образованию таких атерогенных и провоспалительных веществ, как ТМА и ТМАО, в кишечнике на фоне его дисбактериоза сегодня придают важное значение в механизмах патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза сосудов, гипертонической болезни, инфарктов миокарда, инсультов), аутоиммунных и других системных воспалительных заболеваний, депрессивных расстройств, нейродегенеративных заболеваний (деменций), и даже некоторых онкологических заболеваний (поскольку ТМАО является доказанным канцерогеном и мутагеном, с механизмом действия, подобным алкилирующим цитостатическим агентам) [11, 20, 21].

С другой же стороны, показано, что достаточное поступление с пищей биодоступного холина имеет важное значение для поддержания нормального количественного и качественного состава микрофлоры кишечника [1].

### **Клинические признаки дефицита холина**

Дефицит холина в пище у человека встречается достаточно редко, поскольку холин (в основном в форме фосфолипидов, ЦДФ-холина и немного в свободной форме, в основном в виде холина-O-сульфата) достаточно широко распространён в различных пищевых продуктах. Кроме того, небольшую часть необходимого человеку холина наш организм способен синтезировать *de novo* самостоятельно через ФЭМТ-путь, или «позаимствовать» у холин-синтезирующих кишечных бактерий [18, 21].

Тем не менее, дефицит холина всё же встречается в клинической практике. Он проявляется, прежде всего, повышенной сухостью кожи и склонностью к

развитию кожного зуда (из-за снижения содержания в коже фосфолипидов), ускорением её старения (образования морщин), ухудшением состояния придатков кожи (волос, ногтей), ухудшением памяти и когнитивных функций, снижением мышечной массы и силы, ускорением возрастной деградациии суставного хряща или усилением воспалительных явлений в нём (при артритах и др.) из-за нарушения сульфат-зависимого биосинтеза протеогликанов суставного хряща, ухудшением качества спермы у мужчин, снижением половой функции вплоть до развития бесплодия или импотенции, невынашиванием беременности (выкидышами), снижением иммунитета, ухудшением переносимости стрессов из-за снижения «надпочечникового резерва» (способности коры надпочечников быстро увеличить биосинтез кортикостероидов) [18, 21].

При более длительном и тяжёлом дефиците холина у человека возможно развитие неалкогольной жировой печени (жирового гепатоза или стеатогепатита), с возможным последующим переходом в цирроз печени [5, 18, 21].

У новорождённых или очень маленьких детей, а также у детёнышей животных, выраженный дефицит холина приводит также к нарушению образования лёгочного сурфактанта и к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У более старших детей, у подростков и у взрослых влияние дефицита холина в пище на биосинтез лёгочного сурфактанта менее заметно, но может стать существенным фактором в снижении сопротивляемости лёгочным инфекциям [18, 21].

У некоторых видов животных (но не у человека) длительный и тяжёлый дефицит холина также приводит к развитию кровотечений из почек (макрогематурии), из-за нарушения осморегуляции в почках, связанного с нарушением биосинтеза триметилглицина (бетаина) [18, 21].

Активность кишечного транспортера холина, а также активность фермента фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы, преобразующего фосфатидилэтаноламин в фосфатидилхолин, регулируется, среди прочего, половыми гормонами. При этом эстрогены оказывают более сильный эффект, чем андрогены. Поэтому с возрастом и снижением секреции половых гормонов, особенно у женщин в менопаузе и постменопаузе (в климактерическом и постклимактерическом периоде), всасывание холина в кишечнике снижается, а потребность организма в нём, наоборот, возрастает, ввиду нарастающих проблем с включением холина в состав фосфолипидов [18, 21].

### **Транспорт холина в организме человека**

Свободный холин в плазме крови представлен в основном холина-О-сульфатом. Уровень свободного холина в плазме крови натощак в норме колеблется от 7 до 20 мкмоль/л у здоровых взрослых людей, в среднем около 10

мкмоль/л, в пересчёте на холина основание. Уровень свободного холина в плазме крови находится под достаточно жёстким гомеостатическим контролем, в том числе гормональным. Однако потребление холина с пищей, его дефицит или избыток, а также некоторые заболевания, могут изменять его уровень в плазме. После употребления внутрь холин-содержащих продуктов уровень свободного холина в плазме крови остаётся повышенным в течение примерно 3 часов, но не более (вследствие быстрого включения холина в состав фосфолипидов и других биомолекул, как в рамках его депонирования «про запас», так и в рамках предотвращения возможного токсического действия его избытка в плазме крови) [7, 19].

Холин-содержащие фосфолипиды и другие холин-содержащие биомолекулы, например, глицерофосфохолины, транспортируются в крови в составе липопротеидов. Уровень фосфатидилхолина в плазме крови натошак значительно выше, чем уровень свободного холина, и составляет в норме от 1,5 до 2,5 ммоль/л (не мкмоль/л, как в случае свободного холина!) [7, 19].

Интересно отметить, что употребление в пищу фосфатидилхолина (например, в составе пищевых продуктов) приводит к менее выраженному, но гораздо более продолжительному повышению уровня свободного холина в плазме крови (не на 3 часа, а на 8–12 часов), но практически не изменяет уровень в плазме фосфатидилхолина. Это связано с тем, что фосфатидилхолин всасывается из ЖКТ в кровь в основном не в неизменённом виде, а после гидролиза до свободного холина [7, 19].

Поскольку свободный холин является водорастворимой, высоко полярной и к тому же заряженной молекулой (ионом), то для своего проникновения внутрь клеток и клеточных органелл (для прохождения сквозь их двухслойную фосфолипидную мембрану) он нуждается в специализированных белковых молекулах-переносчиках (трансмембранных ионных транспортёрах холина) [9, 19].

Известны три основных типа транспортёров холина [7, 9, 19]:

- 1) белок SLC5A7;
- 2) белки семейства CTL (Choline Transporters, специализированные транспортёры холина) – белки CTL1 (SLC44A1), CTL2 (SLC44A2) и CTL4 (SLC44A4);
- 3) белки семейства OCT (Organic Cation Transporters, неспецифические транспортёры органических катионов) – белки OCT1 (SLC22A1) и OCT2 (SLC22A2).

Наиболее важное физиологическое значение имеет белок SLC5A7, который представляет собой очень высокоаффинный, специализированный

натрий- и АТФ-зависимый (то есть энергозависимый и зависимый от осмотического градиента) ко-транспортёр ионов холина и сульфата. Он обильно экспрессируется в нервных клетках и клетках нейроглии, критически необходим для преодоления холином гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), а также является одним из важных, но не единственным, механизмом транспорта сульфат-ионов в ЦНС. Его активность косвенно связана с биосинтезом ацетилхолина в ЦНС [7, 9, 19].

Генетические дефекты белка SLC5A7 у человека приводят к врождённой слабости мышц (включая дыхательные мышцы) из-за нарушения образования ацетилхолина, и часто приводят к ранней детской смертности [9, 19].

Нокаутные мыши, полностью лишённые функционального гена белка SLC5A7, погибают вскоре после рождения или в раннем детстве из-за паралича дыхательных мышц, цианоза и тканевой гипоксии [2, 9, 19].

Белки CTL1 обладают меньшим, по сравнению с белком SLC5A7, сродством к холину. Они транспортируют холина сульфат почти во все ткани организма, включая кишечник, печень, почки, плаценту. Они также необходимы для внутриклеточного транспорта холина в митохондриях. Белки CTL1 поставляют холин в основном для производства фосфатидилхолина и триметилглицина. Белки CTL2 наиболее распространены в митохондриях, особенно в митохондриях клеток скелетных мышц, почек, сердечной мышцы, и сопряжены с митохондриальным окислением холина до триметилглицина [2, 9, 19].

В отличие от белка SLC5A7, белки CTL1 и CTL2 не связаны с биосинтезом ацетилхолина, но критически необходимы для регуляции транспорта холина через ГЭБ и для регуляции биосинтеза фосфолипидов в ЦНС. Белок CTL2 встречается только на «мозговой» стороне ГЭБ, и участвует в обратном транспорте (реэкспорте) избытка холина из ЦНС обратно в плазму крови. Напротив, белок CTL1 встречается только на «кровяной» стороне ГЭБ и необходим для первичного транспорта (импорта) холина из крови в ЦНС с целью его включения в состав фосфолипидов клеточных мембран. Он также обильно экспрессируется на поверхности мембран нейронов и астроцитов (клеток астроглии) [2, 9, 19].

Белки OCT1 и OCT2 не играют в физиологических условиях большой роли в транспорте холина. Они транспортируют холин с низкой аффинностью (не специфично), наряду со многими другими органическими катионами. Они не являются критически необходимыми ни для биосинтеза ацетилхолина (как белок SLC5A7), ни для биосинтеза фосфолипидов и триметилглицина (как белки CTL1 и CTL2). Белок OCT1 транспортирует холин в основном в печени и почках, в то время как белок OCT2 – в основном в почках и в ЦНС [2, 9, 19].



Таблица № 1.

**Рекомендованные минимальные суточные нормы потребления холина,  
в пересчете на холина основание (по данным US FDA и EFSA)**

Возраст	Рекомендации EFSA, мг/сут	Рекомендации US NAM, мг/сут	Верхний предел безопасного потребления согласно US NAM, мг/сут
0–6 мес	125	125	Не устанавливался
7–12 мес	160	150	Не устанавливался
1–3 года	140	200	1000
4–6 лет	170	250	1000
7–8 лет	250	250	1000
9–10 лет	250	375	1000
11–13 лет	340	375	2000
14 лет	340 (М и Ж)	550 (М), 400 (Ж)	3000 (М и Ж)
15–18 лет	400 (М и Ж)	550 (М), 400 (Ж)	3000 (М и Ж)
19 лет и старше	400 (М и Ж)	550 (М), 425 (Ж)	3500 (М и Ж)
Беременные	480	450	3500 (3000 для беременных младше 18 лет)
Кормящие грудью	520	550	3500 (3000 для кормящих младше 18 лет)
Лица старше 70 лет	550	800	3500

### **Заключение**

Как видно из приведённых нами данных литературы, холин выполняет в организме человека и высших животных множество жизненно важных биологических функций. Он критически необходим для биосинтеза фосфолипидов мембран клеток и клеточных органелл (в частности, фосфатидилхолинов и сфингомиелинов), для образования одного из важнейших нейромедиаторов и одновременно гормонов мозгового слоя надпочечников – ацетилхолина, для синтеза лёгочного сурфактанта и желчи, для снижения вероятности камнеобразования в желчи, для обеспечения транспорта сульфат-аниона внутрь клеток, для биосинтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и уменьшения атерогенности плазмы крови, а также для образования таких важных осморегуляторов и осмопротекторов, как бетаин, холина-О-сульфат.

В свою очередь, бетаин играет важную роль в биосинтезе S-аденозил-метионина (SAME) – универсального донора метильных радикалов.

Способность холина вытеснять аммиак из его солей и снижать его растворимость в воде играет важную роль в обезвреживании аммиака печенью (преобразовании аммиака в менее токсичную мочевины), так как при этом повышается захват неионизированного (вытесненного из солей) аммиака клетками печени.

### *Список литературы / References*

1. Arias N., Arboleya S., Allison J. et al. The Relationship between Choline Bioavailability from Diet, Intestinal Microbiota Composition, and Its Modulation of Human Diseases. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 8, p. 2340. <https://doi.org/10.3390/nu12082340>
2. Barwick K.E., Wright J., Al-Turki S. et al. Defective Presynaptic Choline Transport Underlies Hereditary Motor Neuropathy. *Am J Hum Genet.*, 2012, vol. 91, no. 6, pp. 1103-1107. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.09.019>
3. Best C.H., Hershey J.M., Huntsman M.E. The effect of lecithine on fat deposition in the liver of the normal rat. *The Journal of Physiology*, 1932, vol. 75, no. 1, pp. 56-66. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1932.sp002875>
4. Claus A., Keesé O. Über neurin und sinkalin. *J Prakt Chem.*, 1867, vol. 102, no. 1, pp. 24-27. <https://doi.org/10.1002/prac.18671020104>
5. Corbin K.D., Zeisel S.H. Choline metabolism provides novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol.*, 2012, vol. 28, no. 2, pp. 159-165. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b>
6. Dybkowsky W. Über die identität des cholins und des neurins. *J Prakt Chem.*, 1867, vol. 100, no. 1, pp. 153-164. <https://doi.org/10.1002/prac.18671000126>
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Dietary Reference Values for choline. *EFSA Journal*, 2016. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484>
8. Gobley T. Sur la lécithine et la cérébrine. *J Pharm Chim.*, 1874, vol. 19, no 4, pp. 346-354.
9. Inazu M. Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 10, p. 2265. <https://doi.org/10.3390/nu11102265>
10. Institute of Medicine (IOM US) Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes and its panel on folate, other B vitamins, and choline. National Academies Press (US)., 1998, pp. xi, 402-413.
11. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I. et al. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeu-

- tic Target. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 10, p. 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>
12. Liebreich O. Über die chemische beschaffenheit der gehirnschubstanz. *Justus Liebigs Ann Chem.*, 1865, vol. 134, no. 1, pp. 29-44. <https://doi.org/10.1002/jlac.18651340107>
  13. Sebrell W.H., Harris R.S., Alam S.Q. The vitamins. 3rd volume, 2nd Ed. Academic Press, 1971. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-633763-1.50007-5>
  14. Sneader W. Drug discovery: a history. John Wiley & Sons, 2005.
  15. Sourkes T.L. The discovery of lecithin, the first phospholipid. *Bull Hist Chem.*, 2004, vol. 29, no. 1, pp. 9-15. [http://acshist.scs.illinois.edu/bulletin\\_open\\_access/v29-1/v29-1%20p9-15.pdf](http://acshist.scs.illinois.edu/bulletin_open_access/v29-1/v29-1%20p9-15.pdf)
  16. Strecker A. Beobachtungen über die galle verschiedener thiere. *Justus Liebigs Ann Chem.*, 1849, vol. 70, no. 2, pp. 149-197. <https://doi.org/10.1002/jlac.18490700203>
  17. Strecker A. Über einige neue bestandtheile der schweinegalle. *Justus Liebigs Ann Chem.*, 1862, vol. 123, no. 3, pp. 353-360. <https://doi.org/10.1002/jlac.18621230310>
  18. Ueland P.M. Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis.*, 2011, vol. 34, no. 1, pp. 3-15. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9088-4>
  19. Wiedeman A.M., Barr S.I., Green T.J. et al. Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 10, p. 1513. <https://doi.org/10.3390/nu10101513>
  20. Zeisel S.H. A brief history of choline. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2012, vol. 61, no. 3, pp. 254-258. <https://doi.org/10.1159/000343120>
  21. Zempleni J., Suttie J.W., Gregory J.F. 3rd, Stover P.J. (eds.). Handbook of vitamins. CRC Press, 2013.

#### ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

**Беккер Роман Александрович**, программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук *Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве Бен-Гурион г. Беэр-Шева, 8410501, Израиль*  
[rbekker1@gmail.com](mailto:rbekker1@gmail.com)

**Быков Юрий Витальевич**, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, педиатрический факультет

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»  
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация  
yubykov@gmail.com*

**Быкова Анастасия Юрьевна**, студент

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»  
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация  
anastasiyabykova2@gmail.com*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Roman A. Bekker**, Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering

*Ben-Gurion University of the Negev  
bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva, 8410501, Israel  
rbekker1@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0773-3405*

**Yuriy V. Bykov**, Anesthesiologist, Psychiatrist, Addiction Medicine Specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics

*Stavropol State Medical University  
310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation  
yubykov@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-4705-3823*

**Anastasia Yu. Bykova**, Student

*Stavropol State Medical University  
310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation  
anastasiyabykova2@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9011-1887*

Поступила 02.10.2021

После рецензирования 15.10.2021

Принята 21.10.2021

Received 02.10.2021

Revised 15.10.2021

Accepted 21.10.2021