

ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И СНИЖЕНИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

УДК 616.1-06:616.153.478.6:612.332.8

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, холин, бетаин, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов. Возможности холина и его метаболита в коррекции гипергомоцистеинемии и снижении развития сердечно-сосудистой патологии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 904–908.

Гомоцистеин является цито- и нейротоксичной аминокислотой. Повышение его уровня в плазме крови называется гипергомоцистеинемией. Данное патологическое состояние способствует развитию и прогрессирующему течению сердечно-сосудистых заболеваний. Утилизация гомоцистеина заключается в его транссульфурировании в цистеин, или реметилировании в метионин.

Повышенное поступление в организм холина и его метаболита (бетаина) ведёт к усилению процессов реметилирования и уменьшению уровня гомоцистеина в плазме крови. Следовательно, холин и бетаин могут рассматриваться в качестве веществ, способных воздействовать на гипергомоцистеинемии, и снижать развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

CHOLIN AND ITS METABOLITE FEASIBILITIES IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA CORRECTION AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DECREASE

O.V. Panasiuk, E.V. Mogilevets, A.V. Naumov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, choline, betaine, atherosclerosis, cardiovascular diseases.

FOR REFERENCES. O.V. Panasiuk, E.V. Mogilevets, A.V. Naumov. Cholin and its metabolite feasibilities in hyperhomocysteinemia correction and cardiovascular pathology decrease. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 904–908.

Homocysteine is a cyto- and neurotoxic amino acid. The raise of its level in blood plasma is called hyperhomocysteinemia. This pathological state leads to the development and progressive course of cardiovascular diseases. Homocysteine utilization involves its transsulfurization to cysteine or remethylation to methionine.

Choline and its metabolite (betaine) increased intake leads to enhanced processes of remethylation and decreased homocysteine level in blood plasma. Thus, choline and betaine may be considered as substances capable of influencing hyperhomocysteinemia and lowering the level of cardiovascular disease development.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются первой причиной смертности среди населения. По статистике Всемирной организации здравоохранения на данную патологию приходится 31,5% от общей летальности и 45% летальности от неинфекционных заболеваний [1]. Ежегодно около 4 млн. европейских жителей умирают от ССЗ [2]. Доказано, что развитию и прогрессирующему течению ССЗ способствует нарушение метаболизма гомоцистеина (Hcy) [3, 4].

Метаболизм гомоцистеина

Hcy (рисунок 1) представляет собой цито- и нейротоксичную серосодержащую аминокислоту. Он является промежуточным продуктом реакций трансметилирования. При активации аденозилфосфатом метионина образуется S-аденозилметионин (S-AM) – основной донор метильных групп в организме человека. S-AM участвует в метилировании ДНК, РНК, нейромедиаторов, аминокислот,

белков, а также в синтезе мелатонина, адреналина, фосфатидилхолина (PC) и др. (более 200 реакций). После отдачи метильной группы S-AM преобразуется в аденозилгомоцистеин (S-AH), который гидролизуется до аденозина и Hcy посредством S-аденозилгомоцистеин гидролазы (SAHH) (схема 1) [5, 6].

BADH – бетаинальдегиддегидрогеназа; **BHMT** – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза; **CBS** – цистатионин-β-синтаза; **CHAT** – холинацетилтрансфераза; **CHDH** – холиндегидрогеназа; **CSE** – цистатионин-γ-лиаза; **DMG** – диметилглицин; **FMO3** – флавиновые монооксигеназы; **GSH** – глутатион; **Hcy** – гомоцистеин; **MTHFR** – метилен-тетрагидрофолатредуктаза; **MS** – метионин-синтаза; **PC** – фосфатидилхолин; **PE** – фосфатидилэтанолламин; **PEMT** – фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза; **S-AM** – S-аденозилметионин; **S-AH** – S-аденозилгомоцистеин; **SAHH** – S-аденозилгомоцистеин гидролаза; **THF** – тетрагидрофолат; **TMA** – триметиламин; **TMAO** – триметиламин-N-оксид.

Эндогенная утилизация Hcy происходит в результате реакций транссульфурирования и реметилирования. Транссульфурирование приводит к наработке цистеина, глутатиона (GSH), таурина и эндогенного сероводорода, являющегося мощным антиоксидантом. В данной реакции участвуют серин и два витамина B-зависимых фермента: цистатионин-β-синтаза (CBS) и цистатионин-γ-лиаза (CSE) [3, 5].

Реакция реметилирования ведёт к образованию метионина из Hcy. Данный процесс протекает под воздействием метионин-синтазы (MS), бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы (BHMT) и бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы 2 (BHMT2) (схема 1). Донором метильных групп для реметилирования Hcy, обусловленного MS, является N⁵-метилтетрагидрофолат (N⁵-метил-THF), который образуется при восстановлении N^{5,10}-метилентетрагидрофолата (N^{5,10}-метилен-THF) метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR). Протекание данных реакций зависит от содержания в организме человека витаминов B₉ (фолиевая кислота), B₁₂ (кобаламин) и ионов меди. Реметилирование Hcy, при участии BHMT, зависит от уровня бетаина. Последний образуется из холина в результате реакции окисления, протекающей в митохондриях. Для функционирования BHMT 2 необходима аминокислота S-метил-L-метионин (витамин U) [5, 6].

При нарушении метаболизма Hcy он накапливается в организме. Патологическое состояние, при котором наблюдается повышение уровня Hcy в крови, называется гипергомоцистеинемией (HHcy) [3].

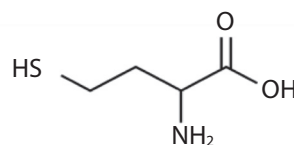


Рисунок 1.
Гомоцистеин [3]

Figure 1.
Homocysteine [3]

Метаболизм холина

Холин (витамин B₄) (рисунок 2) является водорастворимым витаминоподобным питательным веществом. Он необходим для поддержания нормального функционирования клеточных мембран, синтеза нейротрансмиттера – ацетилхолина, транспорта жиров и реметилирования Hcy посредством бетаина [7].

В организме человека холин синтезируется в печени из PC. Также он содержится в продуктах питания (печень, яичный желток, пророщенная пшеница) [8]. Ежедневное количество холина необходимое для потребления мужчиной составляет 550 мг, женщиной – 425 мг, беременной – 450 мг [9].

Доказано, что мужчины и женщины в постменопаузе, потребляющие малое количество холина, чаще страдают от жирового гепатоза и мышечной дистрофии [10]. Но адекватный приём холина в течение 3 недель устраняет проявления данных заболеваний. У беременных, потребляющих низкое количество холина (около 200 мг в день), чаще рождаются дети с врождёнными пороками [11].

Метаболизм холина заключается в образовании ацетилхолина, PC и бетаина (схема 1). Биосинтез ацетилхолина осуществляется при помощи фермента холинацетилтрансферазы (CHAT) [7]. Часть холина расходуется на образование PC (путь Кеннеди). PC не-

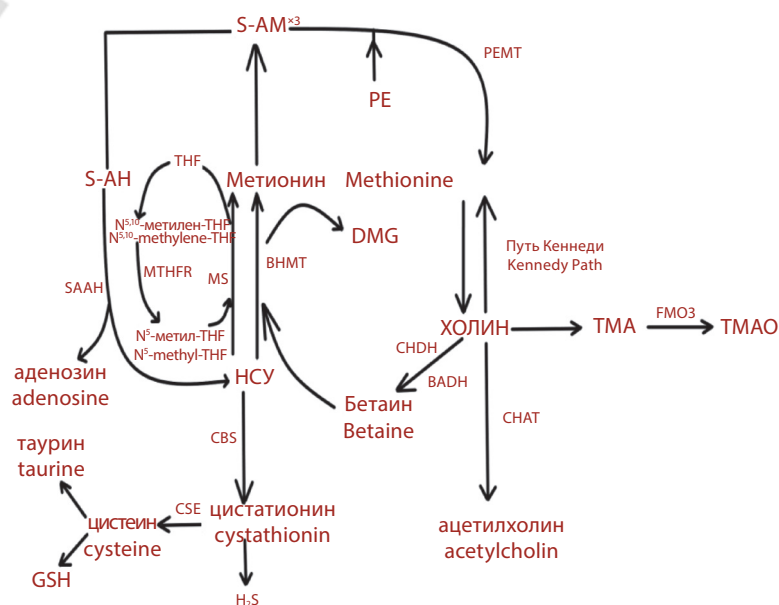


Схема 1. Метаболизм гомоцистеина и холина

Map 1. Homocysteine and Cholin Metabolism

Рисунок 2. Холин

Figure 2. Cholin

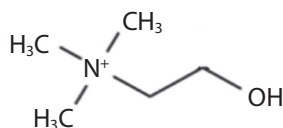
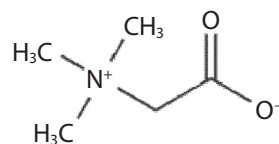


Рисунок 3.

Бетаин
(N-триметилглицин) [3]

Figure 3.

Betaine
(N-trimethylglycin) [3]



обходим для синтеза сфингомиелина. Также он входит в состав липопротеинов, желчи и сурфактанта. PC может образовываться из фосфатидилэтаноламина (PE) под действием фермента фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы (PEMT). Данный фермент использует 3 молекулы S-AM в качестве донора метильных групп [12]. В результате образуется PC и 3 молекулы S-AH, а затем – Hcy. Установлено, что у мышей, лишённых PEMT, концентрация Hcy в плазме ниже на 50% [3]. При увеличении нагрузки PC посредством PEMT (при блокировании пути Кеннеди) концентрация Hcy в плазме мышей увеличивается на 20–40% [13]. Показано, что у 78% женщин, носительниц аллеля С гена PEMT-744 G-C, наблюдается органный дисфункция при потреблении диеты с низким содержанием холина [14]. Также у них регистрируется трёхкратное падение концентрации PC в плазме.

В митохондриях холин под действием холиндегидрогеназы (CHDH) и бетаинальдегиддегидрогеназы (BADH) окисляется до бетаина (N-триметилглицин) (рисунок 3) [3].

Последний является донором метильных групп для реметилирования Hcy под действием ВНМТ (схема 1). В результате реакции образуются метионин и диметилглицин (DMG). Далее DMG служит для синтеза саркозина, из которого образуется L-глицин. Бетаин может поступать в организм с пищей. В наибольшем количестве он содержится в злаковых, креветках, шпинате и свекле [3].

Доказано, что отсутствие CHDH приводит к дисфункции митохондрий у мышей. Данную патологию можно устранить введением бетаина [15]. Полиморфизм гена CHDH (+318 A-C; rs9001) снижает восприимчивость организма к дефициту холина, а другой (432 G-T; rs12676) – повышает [14]. Аллель Q в мутации (R239Q) гена ВНМТ снижает риск развития ССЗ у своих носителей [3].

При поступлении холина с пищей, он подвергается воздействию кишечной микрофлоры с образованием триметиламина (ТМА). Последний, посредством флавиновых монооксигеназ трёх типов (FMO3), окисляется в печени до триметиламина-N-оксида (ТМАО) (схема 1) [16]. Показано, что ТМАО ведёт

к прогрессированию атеросклероза и ССЗ [17]. Это связано с тем, что ТМАО усиливает способность макрофагов к накоплению холестерина и их преобразованию в пенные клетки. Также повышенный уровень ТМАО ведёт к нарушению обратного транспорта холестерина из макрофагов [18]. Но существуют полярные результаты касательно проатерогенных свойств ТМАО. В исследовании 817 человек, в возрасте от 33 до 55 лет, не было обнаружено взаимосвязи между ТМАО и такими показателями развития атеросклероза как кальциноз коронарных артерий и толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [19].

Влияние холина, бетаина на гипергомоцистеинемии и развитие атеросклероза

ННсу характерна для таких патологических процессов как атеросклероз, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, шизофрения, болезнь Альцгеймера, гипотиреоз, пороки развития плода, остеопороз, злокачественные новообразования, болезнь Рейно, сепсис [3, 4].

Hcy оказывает влияние на все патологические процессы, ведущие к формированию атеросклеротической бляшки. При ННсу происходит повышение уровня свободных радикалов кислорода (ROS): снижается активность антиоксидантных ферментов, активируется NAD(P)H-оксидаза. ROS вызывают необратимые повреждения эндотелиальных клеток [3]. Но при ННсу уменьшается число клеток-предшественниц эндотелиоцитов [20]. Поэтому место погибшей эндотелиальной клетки в сосудистой стенке занимают моноциты, которые позже превращаются в макрофаги. Последние трансформируются в пенные клетки путём поглощения окисленной формы липопротеинов низкой плотности (oxLDL), уровень которых возрастает при ННсу [21]. Данный фактор обусловлен тем, что высокий уровень Hcy ингибирует синтез аполипопротеина А-1. Следовательно, при ННсу выявляется снижение уровня липопротеинов высокой плотности (HDL) и нарушение обратного транспорта холестерина в печень [22]. А увеличение количества пенных клеток и макрофагов в субэндотелиальном пространстве ведёт к образованию атеросклеротической бляшки.

При ННсу увеличивается активность таких факторов свёртывания как V, XII, Виллебранда, и снижается скорость разрушения тромба за счёт ингибирования активации факторов фибринолиза (протеина С, тромбомодулина). Также повышенный уровень Hcy приводит к снижению активности антитромбина III, который инактивирует тромбин и IXa–XIIa факторы свёртывания [23]. Следовательно, ННсу ведёт не только к прогресси-

рующему течению атеросклероза, но и обуславливает развитие тромбофилии, которая ухудшает результаты лечения ССЗ [24].

Доказано, что сниженное поступление холина способствует развитию у крыс ННСу [25]. Через 2 часа после нагрузки метионином уровень Нсу в плазме крови мышей, лишённых холина, в 2 раза выше (25.0 ± 3.7 ммоль/л против 12.6 ± 2.3 ммоль/л), по сравнению с мышами, которые его потребляли. Схожие результаты были получены при изучении концентрации Нсу в плазме крови здоровых мужчин [26]. Можно сделать вывод, что при избытке метионина реметилирование Нсу при помощи ВНМТ имеет первичное значение по отношению к MS.

Установлена обратная взаимосвязь между уровнями бетаина и Нсу в плазме крови. При потреблении бетаина в дозе 800 мг/день в течение 13 дней наблюдается снижение Нсу с $20,7 \pm 6,2$ ммоль/л до $15,0 \pm 3,4$ ммоль/л и увеличение уровня бетаина с $4,0 \pm 5,1$ ммоль/л до $12,4 \pm 8,5$ ммоль/л [27]. Схожие результаты получили учёные, проанализировавшие содержание Нсу в плазме крови женщин, которые принимали бетаин и холин [28]. Чем выше ежедневная доза потребления холина и бетаина, тем ниже уровень Нсу.

Установлено, что приём бетаина и фолиевой кислоты уменьшает уровень Нсу у мужчин, ежедневно употребляющих вино. Но в группе исследуемых, принимавших витамин В₉, снижение Нсу было более значительным (с 13,0 до 10,8 ммоль/л) по сравнению с группой, которая употребляла бетаин (с 13,4 до 12,6 ммоль/л) [29].

У пациентов, страдающих атеросклерозом, определяется сниженное поступление холина в организм [30]. Доказано, что приём холина ассоциирован с низким риском возникновения ишемического инсульта у афроамериканцев [31]. А длительный приём холина и бетаина снижает риск смертности от ССЗ [32]. Но в научной литературе встречаются исследования, в которых не выявлена связь между холином, его метаболитом и риском развития ССЗ [33].

При изучении способов коррекции ННСу у людей, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, витаминами группы В, холином и бетаином, было показано, что только приём фолиевой кислоты ведёт к снижению повышенного уровня Нсу у данной группы пациентов [34]. Стоит отметить, что в указанном исследовании уровни приёма холина и бетаина были ниже рекомендуемых значений.

Увеличение провоспалительных факторов является одним из звеньев патогенеза атеросклероза. Установлено, что повышенное поступление в организм человека холина и бетаина коррелирует с низкими показателями таких маркеров воспаления как фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 и С-реактивного белка [35]. Также у мышей, лишённых аполипопротеина Е, повышение дозы потребляемого бетаина, уменьшает уровень ФНО- α и размер атеросклеротической бляшки в аорте [36]. Кроме этого, холин и его метаболит оказывают влияние на липидный обмен. Приём бетаина уменьшает риск развития атеросклероза за счёт снижения уровня триглицеридов, LDL и повышения содержания HDL, в частности, аполипопротеина А-1, а также понижения индекса массы тела (ИМТ) [37]. В другом исследовании показано, что холин и его метаболиты (бетаин, РС) дифференцировано влияют на риск развития ССЗ. Если повышенная концентрация бетаина в плазме крови снижает риск ССЗ (низкие уровни LDL и триглицеридов), то аналогичное содержание холина его повышает (увеличение Нсу и ИМТ, снижение HDL). Высокая концентрация в плазме РС оказывает как отрицательный (повышение триглицеридов и LDL), так и положительный (уменьшение ИМТ, окружности талии, уровня С-реактивного белка, развития сахарного диабета и артериальной гипертензии, увеличение HDL) эффект на риск развития ССЗ [38].

Доказано, что приём лекарственных препаратов, содержащих холин, бетаин ведёт к уменьшению уровня Нсу и повышению количества оксида азота в плазме, тем самым снижая дисфункцию эндотелия [39, 40]. Следовательно, введение в организм холина и его метаболита не только в виде пищевых добавок, но и в виде лекарственных препаратов, снижает прогрессирование атеросклероза.

Таким образом, концентрация Нсу в плазме может быть снижена путём увеличения поступления в организм холина и бетаина. Несмотря на доказанное влияние ННСу на развитие атеросклероза и прогрессирование ССЗ, исследования воздействия приёма холина и его метаболита на данную патологию имеют как положительные, так и отрицательные результаты. Необходимо продолжить изучение влияния холина, бетаина на ННСу и связанное с данным состоянием неблагоприятное течение атеросклероза.

REFERENCES

1. Naghavi M., Wang H., Lozano R. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9963, pp. 117–171.
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 42, pp. 3232–3245.
3. Naumov A.V. *Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy* [Homocysteine. Medical and biological problems]. Minsk: Profes. izd, 2013. 312 s. (In Russian).
4. Snejickiy, V.A., Py'rochkin V.M., Spas V.V., Doroshenko E.M., Egorova T.YU., Mironchik E.V., Naumov A.V., Yakubcevic R.E., Zuhovickaya E.V., Plockiy A.R., Yanushko T.V.,

- Volod'ko Y.U.S., Picko D.V., Predko V. A., Deshko M.S. *Klinicheskie aspekty' giperhomocisteinemii* [Clinical aspects of hyperhomocysteinemia] : monogr. / pod obsch. red. V. A. Snejickogo, V. M. Py'rochkina. Grodno : GrGMU, 2011, 290 s. (in Russian).
5. Naumov A.V. Rol' narusheniy processov metilirovaniya i obmena metionina v patogeneze zabolevaniy cheloveka [The role of violations of methylation and methionine metabolism in the pathogenesis of human diseases]. *Jurnal GrGMU*, 2007, no. 1, S. 4-7. (in Russian).
 6. Naumov A.V., Danil'chik I.V., Sarana Y.U.V. Tri puti remetirovaniya gomocisteina [Three homocysteine remethylation pathways]. *Jurnal GrGMU*, 2016, no. 2, s. 27-32. (in Russian).
 7. Wortmann S.B., Mayr J.A. Choline-related-inherited metabolic diseases - A mini review. *J Inherit Metab Dis*, 2019, vol. 42, no. 2, pp. 237-242.
 8. Zeisel S.H., Mar M.H., Howe J.C., Holden J.M. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr*, 2003, vol. 133, no. 5, pp. 1302-1307.
 9. Yates A.A., Schlicker S.A., Suitor C.W. Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *J Am Diet Assoc*, 1998, vol. 98, no. 6, pp. 699-706.
 10. Fischer L.M., da Costa K.A., Kwock L., Stewart P.W., Lu T.S., Stabler S.P., Allen R.H., Zeisel S.H. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr*, 2007, vol. 85, no. 5, pp. 1275-1285.
 11. Shaw G.M., Finnell R.H., Blom H.J., Carmichael S.L., Vollset S.E., Yang W., Ueland P.M. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology*, 2009, vol. 20, no. 5, pp. 714-719.
 12. Li Z., Vance D.E. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *J Lipid Res*, 2008, vol. 49, no. 6, pp. 1187-1194.
 13. Jacobs R.L., Stead L.M., Devlin C., Tabas I., Brosnan M.E., Brosnan J.T., Vance D.E. Physiological regulation of phospholipid methylation alters plasma homocysteine in mice. *J Biol Chem*, 2005, vol. 280, no. 31, pp. 28299-28305.
 14. Da Costa K.A., Kozyreva O.G., Song J., Galanko J.A., Fischer L.M., Zeisel S.H. Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. *FASEB J*, 2006, vol. 20, no. 9, pp. 1336-1344.
 15. Johnson A.R., Craciunescu C.N., Guo Z., Teng Y.W., Thresher R.J., Blusztajn J.K., Zeisel S.H. Deletion of murine choline dehydrogenase results in diminished sperm motility. *FASEB J*, 2010, vol. 24, no. 8, pp. 2752-2761.
 16. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Kischehnaya mikrobiota - novy'y sputnik na marshrute serdечно-sosudisty'h zabolevaniy: neojidanny'e roli stary'h sosedey [Intestinal microbiota-a new satellite on the route of cardiovascular diseases: unexpected roles of old neighbors]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2016, vol. 12, no. 1, S. 66-71. (in Russian).
 17. Griffin J.L., Wang X., Stanley E. Does our gut microbiome predict cardiovascular risk? A review of the evidence from metabolomics. *Circ. Cardiovasc. Genet*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 187-191.
 18. Wang D., Xia M., Yan X., Li D., Wang L., Xu Y., Jin T., Ling W. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circ Res*, 2012, vol. 111, no. 8, pp. 967-981.
 19. Meyer K.A., Benton T.Z., Bennett B.J., Jacobs D.R.Jr., Lloyd-Jones D.M., Gross M.D., Carr J.J., Gordon-Larsen P., Zeisel S.H. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide and coronary artery calcium in the coronary artery risk development in young adults study (CARDIA). *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, no. 10, pp. e003970.
 20. Michurova M.S., Kalashnikov V.YU., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N. Rol' e'ndotelial'ny'h progenitorny'h kletok v razvitiy oslojneniy saharnogo diabeta [The role of endothelial progenitor cells in the development of diabetes complications]. *Saharnyy' diabet*, 2015, no. 1, S. 24-32. (in Russian).
 21. Nozadze D.N., Rvache'va A.V., Kaznacheeva E.I., Sergienko I.V. Monocity' v razvitiy i destabilizacii ateroskleroticheskoy blyashki [Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaque]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2012, vol. 8, no. 3, s. 25-36. (in Russian).
 22. Liao D., Tan H., Hui R., Li Z., Jiang X., Gaubatz J., Yang F., Durante W., Chan L., Schafer A.I., Pownall H.J., Yang X., Wang H. Hyperhomocysteinemia decreases circulating highdensity lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ Res*, 2006, vol. 99, no. 6, pp. 598-606.
 23. Naumov A.V., Grinevich T.N., Naydina V.M. Gomocistein v patogeneze mikrocirkulyatorny'h i tromboticheskikh oslojneniy [Homocysteine in the pathogenesis of microcirculatory and thrombotic complications]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 2012, vol. 49, no. 1, s. 9-19. (in Russian).
 24. Panasyuk, O.V., Mogilevec E'.V., Goryachev P.A., Vasil'chuk L.F., Budrevich O.V. Rannie oslojneniya posle revaskulariziruyusch'im vmeshatel'stv na arteriyah nijnih konechnostey u pacientov s obliteriruyusch'im aterosklerozom [Early complications after revascularizing interventions on lower limb arteries in patients with obliterating atherosclerosis] [electronic resource]. *K 100-letiyu belorusskogo zdavoohraneniya i 75-letiyu zdavoohraneniya Grodnenskoj oblasti : sb. st. / M-vo zdavoohraneniya Resp. Belarus'; UO "Grodnenskiy gosudarstvenny'y meditsinskiy universitet"*; red. kol.: V.A. Snejickiy, M.YU. Surmach [i dr.], Grodno, 2019, S. 159-163, 1 e'lektron. opt. disk. (in Russian).
 25. Setoue M., Ohuchi S., Morita T., Sugiyama K. Choline deprivation induces hyperhomocysteinemia in rats fed low methionine diets. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2008, vol. 54, no. 6, pp. 483-490.
 26. Da Costa K.A., Gaffney C.E., Fischer L.M., Zeisel S.H. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. *Am J Clin Nutr*, 2005, vol. 81, no. 2, pp. 440-444.
 27. Atkinson W., Slow S., Elmslie J., Lever M., Chambers S.T., George P.M. Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, vol. 19, no. 11, P. 767-773.
 28. Chiuve S.E., Giovannucci E.L., Hankinson S.E., Zeisel S.H., Dougherty L.W., Willett W.C., Rimm E.B. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr*, 2007, vol. 86, no. 4, pp. 1073-1081.
 29. Rajdl D., Racek J., Trefil L., Stehlik P., Dobra J., Babuska V. Effect of folic acid, betaine, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on homocysteine and dimethylglycine levels in middle-aged men drinking white wine. *Nutrients*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. E34.
 30. Bidulescu A., Chambless L.E., Siega-Riz A.M., Zeisel S.H., Heiss G. Repeatability and measurement error in the assessment of choline and betaine dietary intake: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Nutr J*, 2009, no. 8, pp. 14-21.
 31. Millard H.R., Musani S.K., Dibaba D.T., Talegawkar S.A., Taylor H.A., Tucker K.L., Bidulescu A. Dietary choline and betaine: associations with subclinical markers of cardiovascular disease risk and incidence of CVD, coronary heart disease and stroke: the Jackson Heart Study. *Eur. J. Nutr*, 2018, vol. 57, no. 1, pp. 51-60.
 32. Rajaie S., Esmailzadeh A. Dietary choline and betaine intakes and risk of cardiovascular diseases: review of epidemiological evidence ARYA. *Atheroscler J*, 2011, vol. 7, no. 2, pp. 78-86.
 33. Meyer K.A., Shea J.W. Dietary Choline and betaine and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 7, pp. E711.
 34. Bertoia, M.L., Pai J.K., Cooke J.P., Joosten M.M., Mittleman M.A., Rimm E.B., Mukamal K.J. Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, 2014, vol. 235, no. 1, pp. 94-101.
 35. Detopoulou P., Panagiotakos D.B., Antonopoulou S., Pitsavos C., Stefanadis C. Dietary choline and betaine intakes in relation to concentrations of inflammatory markers in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*, 2008, vol. 87, no. 2, pp. 424-430.
 36. Lv S., Fan R., Du Y., Hou M., Tang Z., Ling W., Zhu H. Betaine supplementation attenuates atherosclerotic lesion in apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Nutr*, vol. 48, no. 4, pp. 205-212.
 37. Lever M., George P.M., Atkinson W., Molyneux S.L., Elmslie J.L., Slow S., Richards A.M., Chambers S.T. Plasma lipids and betaine are related in an acute coronary syndrome cohort. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7, pp. e21666.
 38. Roe A. J., Zhang S., Bhadelia R.A., Johnson E.J., Lichtenstein A.H., Rogers G.T., Rosenberg I.H., Smith C.E., Zeisel S.H., Scott T.M.. Choline and its metabolites are differently associated with cardiometabolic risk factors, history of cardiovascular disease, and MRI-documented cerebrovascular disease in older adults. *Am J Clin Nutr*, 2017, vol. 105, no. 6, pp. 1283-1290.
 39. Bondarenko V.A., Minuhin A.S., Lucenko A.G., Kononenko N.N. Opy't primeneniya L-arginina v komplekse s betainom pri lechenii e'rektil'noy disfunkcii [Experience in using L-arginine in combination with betaine in the treatment of erectile dysfunction]. *Norweg J developm Int Sci*, 2017, no. 7, S. 35-40. (in Russian).
 40. Rasulova H.A. Vliyanie holina al'foscerat na markery' e'ndotelial'noy disfunkcii i holine'rgicheskoy transmissii pri razlichny'h podtipah ishemicheskogo insul'ta [Effect of choline alfoscerate on markers of endothelial dysfunction and cholinergic transmission in various subtypes of ischemic stroke]. *Vestnik KazNMU*, 2015, no. 2, s. 446-449. (in Russian).

Поступила 30.01.2020