

Пищевые компоненты, модифицирующие функцию стареющего мозга: усиление формирования синапсов мозга путем введения уридина и других предшественников фосфатидов

(реферативный перевод)

Источник: Nutr Rev. 2010 December; 68 (Suppl 2): S88–101. doi: 10.1111/j. 1753–4887.2010.00344. x.

Р. Дж. Вуртман¹, М. Кансев², Т. Сакамото³ и И. Х. Юлус⁴

¹ Массачусетский технологический институт, Кембридж, Массачусетс

² Медицинская школа Университета Улудага, Бурса, Турция

³ Университет Кобе Гакуин, Кобе, Япония

⁴ Медицинская школа Университета Аджибадем, Стамбул, Турция

Реферат подготовил И. Г. Козлов, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, профессор кафедры аллергологии и иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов.

Резюме. Для синтеза фосфатидов (липиды, необходимые для формирования цитоплазматических мембран нейронов) в головном мозге необходимо присутствие в крови трех соединений: докозагексаеновой кислоты (ДГК), уридина и холина. Введение этих предшественников фосфатидов экспериментальным животным повышает содержание фосфатидов и синаптических белков в головном мозге в целом и в пересчете на одну клетку, а также увеличивает количество дендритных шипиков на нейронах гиппокампа. Воспроизвести эти эффекты ДГК с помощью арахидоновой кислоты (АК) не удалось. Если сходное повышение происходит также в головном мозге человека, возможно, прием этих соединений будет полезен при заболеваниях, сопровождающихся снижением числа синапсов в головном мозге, таких как болезнь Альцгеймера.

ВВЕДЕНИЕ

Предположительно, вся информация, поступающая в мозг и покидающая его, опосредована нейромедиаторами, высвобождающимися в синапсы и в последующем связывающимися с постсинаптическими рецепторами. При болезнях пожилого возраста, таких как болезнь Альцгеймера, снижается число синапсов и, следовательно, нарушаются когнитив-

ные способности [1, 2] в конечном итоге страдает большинство функций мозга.

Ни одна из имеющихся стратегий лечения не увеличивает число синапсов в головном мозге здоровых людей и пациентов с болезнью Альцгеймера. Препараты, доступные в настоящее время для лечения болезни Альцгеймера, действуют за счет усиления (ингибиторы ацетилхолинэстеразы) или модуляции

(антагонисты глутамина) действия конкретных нейромедиаторов. Эти препараты обладают лишь незначительным и временным терапевтическим эффектом и, по-видимому, не помогают замедлить потерю синапсов или ускорить образование новых синапсов, которое могло бы компенсировать эту потерю. Обычно считается, что снижение числа синапсов обусловлено локальным токсическим действием эндогенного пептида А-бета или его агрегатов [3, 4] на сами синапсы или их анатомические предшественники — дендритные шипики [3]. На протяжении нескольких десятилетий исследователи активно искали способы лечения, позволяющие блокировать формирование А-бета, агрегацию или токсические эффекты либо, возможно, удалять А-бета с помощью моноклональных антител, однако результаты часто оказывались разочаровывающими. Пока не получено твердых доказательств, что это способно замедлить течение болезни Альцгеймера или обратить синаптические и когнитивные нарушения.

Так как синапсы образованы мембраной конкретного типа, «синаптической мембраной», главным образом состоящей из фосфатидов (класс липидов) и определенного набора белков, стратегия повышения их количества в мозге должна включать поддержание в организме высокого уровня веществ, усиливающих формирование липидных и белковых компонентов. Последние исследования показали, что одновременное введение животным трех предшественников фосфатидов (уридина, холина и омега-3 жирных кислот) может повышать количество фосфатидов и синаптических белков в головном мозге, а также усиливать рост нейритов и формирование дендритных шипиков [5]. Кроме того, введение этих предшественников улучшает когнитивную функцию и высвобождение некоторых нейромедиаторов в головном мозге животных. Также введение предшественников фосфатидов (в составе поддерживающего питания) пациентам с легкой степенью болезни Альцгеймера значительно улучшило когнитивную функцию в начальном крупномасштабном (212 пациентов) клиническом исследовании [6].

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ФОСФАТИДОВ И ОБРАЗОВАНИЕ СИНАПСОВ

У животных, получавших уридин, холин и омега-3 жирную кислоту ДГК на протяжении нескольких недель, значительно усиливалось образование клеточных мембран [7] как в головном мозге в целом, так и в пересчете на одну клетку мозга. Кроме того, в головном мозге также наблюдались параллельные изменения в содержании белков, связанных с пре- и постсинаптическими мембранами [7]. Биохимические механизмы, лежащие в основе этих эффектов,

обусловлены необычными кинетическими свойствами ферментов цикла Кеннеди, в котором образуются фосфатиды. За счет этих свойств относительно малое повышение количества доступного уридина может ускорить выработку уридинтрифосфата (УТФ) и цитидинтрифосфата (ЦТФ). Незначительное возрастание уровня ДГК повышает количество молекул диацилглицерина, а холина — повышает количество фосфохолина в головном мозге.

Так как субстраты ферментов цикла Кеннеди часто являются пищевыми компонентами, их поступление с пищей может иметь большое значение для состава и функции головного мозга. Например, скорость синтеза и высвобождения моноаминовых нейромедиаторов серотонина [8–10], ацетилхолина [11], гистамина [12] и дофамина [13] можно повысить, увеличив концентрацию в мозге их предшественников, поступающих с пищей, в частности триптофана, холина, гистидина и тирозина соответственно. Введение с пищей животным трех упомянутых выше предшественников фосфатидов повышает содержание в мозге их конечного продукта, фосфатидилхолина (ФХ), а также других основных фосфатидов мембран. Таким образом, питание может влиять на концентрации фосфатидов в мозге, количество синаптических мембран и в конечном итоге на количество синапсов.

Синапсы состоят из пресинаптических окончаний, берущих начало в аксоне, синаптической щели и постсинаптической мембраны, обычно на дендрите или теле клетки. В пресинаптических окончаниях синтезируется нейромедиатор, который обычно запасается там же и высвобождается из синаптических пузырьков при деполяризации. Место такого высвобождения, синаптическая щель, представляет собой заполненное жидкостью пространство между двумя нейронами. Затем нейромедиатор после взаимодействия с постсинаптической мембраной инактивируется либо за счет ферментативного расщепления (например, ацетилхолин расщепляется ацетилхолинэстеразой), либо за счет обратного захвата нейроном, из которого он происходит. Постсинаптическая мембрана содержит рецепторы, с которыми может связываться нейромедиатор, и дополнительные белковые молекулы, преобразующиеся вследствие активации рецепторов и выполняющие определенные функции (например, «поддерживающие» молекулы, такие как PSD-95; ферменты, такие как аденилатциклаза). Пре- и постсинаптические мембраны содержат сходные липиды — в основном фосфолипиды и холестерин; однако мембраны отличаются друг от друга и от других мембран головного мозга высокой концентрацией полиненасыщенных омега-3 жирных кислот в составе фосфатидов.

Постсинаптические мембраны, на которые действует глутамат, самый распространенный нейромедиатор головного мозга, часто содержат характерные плотные участки, в каждом из которых находится большое количество разных белков, инициирующих дальнейшую передачу биологических сигналов. Такая передача осуществляется за счет открытия и закрытия белковых каналов в мембранах, что позволяет определенным ионам, влияющим на потенциал клетки, входить в нее или покидать ее.

Формирование новых синапсов, например, между нейронами гиппокампа, использующими глутамат в качестве нейромедиатора, обычно инициируется сближением пресинаптического элемента — концевой утолщения, и постсинаптического дендритного шипика [14]. Было показано, что дендритные шипики играют важную роль для синаптической передачи в гиппокампе [15]. Также известно, что дендритные шипики особенно уязвимы при болезни Альцгеймера [3]. У трансгенных мышей с чрезмерной выработкой А-бета число дендритных шипиков и синапсов снижено за счет локальных амилоидных бляшек [3], таким образом, когнитивные функции нарушаются на ранней стадии заболевания, прежде чем станет очевидна гибель нейронов.

Количественно оценить влияние каких-либо нейротоксических биохимических веществ на число синапсов пока не представляется возможным. Оценку изменений в числе синапсов обычно приходится экстраполировать из суррогатных показателей, например числа дендритных шипиков, или концентрации синаптических белков либо поведения, в котором участвуют конкретные нейроны. Полагают, что из этих суррогатных показателей число дендритных шипиков лучше всего коррелирует с фактическим числом синапсов, так как до 90% дендритных шипиков в конечном итоге входит в состав синапса [14–23].

Хотя большинство синапсов головного мозга формируется во время пре- и раннего постнатального развития, срок жизни каждого из них составляет от нескольких дней до нескольких месяцев, таким образом, они должны периодически обновляться на протяжении жизни индивида [24]. Вероятно, такая постоянная потребность в обновлении имеет основное значение для пластичности головного мозга и способности индивида к обучению, так как позволяет связывать конкретные, возможно, новообразованные синапсы со свежезаученным материалом [19, 25]. На ранней стадии развития организма образование большинства синапсов происходит независимо от деполяризации нейронов и высвобождения медиаторов [26, 27]. Однако во взрослом возрасте скорость, с которой образуются новые си-

напсы, и конфигурация соединений новых синапсов в значительной степени определяется активностью нейронов. Благодаря этому очень активные синапсы способствуют формированию дополнительных синапсов [19]. Образование синапсов можно усилить активацией конкретных нейронных генов, например факторов транскрипции, таких как CREB (белок, связывающийся с цАМФ-отвечающим элементом), что усиливает формирование синапсов [28–30], или MEF2, что ограничивает потенциально избыточное формирование новых синапсов [19, 31]. Показано, в нейронах, сформировавшихся из стволовых клеток в гиппокампе взрослых мышей и образующих начальные синаптические контакты [23], новые синапсы начинают образовываться, когда дендритный шипик одного нейрона приходит в контакт с пресинаптическим утолщением другого. Так как скорость образования синапсов зависит от количества доступных дендритных шипиков, обогащенное предшественниками фосфатидов питание, такое как описанное здесь, повышающее число дендритных шипиков, может способствовать образованию синапсов.

ВЛИЯНИЕ УРИДИНА, ХОЛИНА И ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФОРМИРОВАНИЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ И ОБРАЗОВАНИЕ СИНАПСОВ

Все клетки используют ДГК и другие жирные кислоты, а также холин и уридин, как предшественники для образования фосфатидилхолина (ФХ) и других фосфолипидных субъединиц, составляющих основные компоненты мембран. В головном мозге ФХ синтезируется из этих предшественников в цикле ЦДФ-холина или «цикле Кеннеди» [32]. Фосфатид фосфатидилэтанолламин (ФЭ) также синтезируется в цикле Кеннеди с использованием этаноламина вместо холина, а фосфатидилсерин (ФС), третий основной структурный фосфатид, образуется путем замены молекулы серина на холин в ФХ или этаноламин в ФЭ. Цикл ЦДФ-холина включает три последовательные ферментативные реакции. В первой, катализируемой холинкиназой (ХК), на холин от АТФ переносится монофосфат с образованием фосфохолина. Вторая катализируется фосфохолинцитидилтрансферазой (ЦТ), которая переносит второй фосфат от ЦТФ на фосфохолин с образованием цитидин-5'-дифосфохолина (также известен как ЦДФ-холин или цитихолин). Большая часть ЦТФ, используемая в головном мозге человека для этой реакции, образуется из циркулирующего уридина [33]. В третьей и последней реакции, катализируемой ЦДФ-холин: 1,2-диацилглицерин холинфосфотрансферазой (ЦФТ), ЦДФ-холин связывается с диацилглицерином (ДАГ), образуя ФХ [34]. Мозг должен получать все три предшественника полностью

или большей частью из крови, и поскольку ферменты, синтезирующие ФХ, обладают низким сродством к этим субстратам, концентрация их в крови может влиять на общую скорость синтеза ФХ [7, 35].

Действительно, если давать грызунам стандартный рацион с добавкой холина и уридина (в форме УМФ), а также ДГК через зонд, синтез ФХ в мозге быстро усиливается [7, 43], и абсолютное количество ФХ на клетку (т. е. ДНК) или на 1 мг белка значительно возрастает [7] (табл. 1). Такая терапия повышает и количество всех остальных основных фосфатидов мембраны, а также определенных белков, содержащихся в пресинаптических и постсинаптических мембранах (например, синапсина-1, PSD-95 и синтаксина-3 [45], табл. 2). Вероятно, такие изменения синтеза синаптических белков опосредованы дополнительным механизмом — активацией рецепторов P2Y уридином или уридин-содержащими нуклеотидами [47].

Источники уридина в плазме и головном мозге

Данных о том, содержат ли пищевые продукты, кроме молока, достаточное количество свободного уридина или содержащих его нуклеотидов, а также о том, способно ли употребление каких-либо натуральных продуктов взрослыми значительно повысить содержание уридина в плазме, немного. Пиримидины, так же как пурины, являются составляющими нуклеиновых кислот, в частности рибонуклеиновой кислоты (РНК), содержащей уридин и цитидин, и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), содержащей цитидин. Так как РНК и ДНК входят в состав всех клеток, любые пищевые продукты, содержащие клетки (например, мясо, птица, рыба, овощи, фрукты и т. п.), являются, по крайней мере теоретически, хорошим источником нуклеиновых кислот и, возможно, также пиримидинов в плазме. Данные исследований *in vitro* дают основания полагать, что после ферментативного расщепления пищевых нуклеиновых кислот пиримидиновые соединения всасываются в кровь из кишечника, однако ни одно исследование *in vivo* не показало фактического повышения концентрации уридина в плазме у взрослых после употребления РНК- или ДНК-содержащих продуктов. Исследования *in vitro* показали, что нуклеиновые кислоты в составе пищевых продуктов или грудного молока расщепляются на пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, нуклеозиды и свободные основания [54, 55]. *In vitro* РНК расщепляется рибонуклеазами с образованием уридиновых нуклеотидов, которые могут далее гидролизироваться в слизистой оболочке кишечника до уридина под действием фосфатаз [56].

Уридин содержится в грудном молоке, а также является компонентом РНК, нуклеотидов (5'-УМФ) и соединений нуклеотидов (УДФ-глюкоза, УДФ-галак-

тоза) [57, 58]. Общее содержание доступного уридина в объединенных пробах молока 100 европейских женщин, определенное методом, имитирующим пеперваривание *in vivo* [57] (т. е. путем ферментативного расщепления нуклеиновых кислот, нуклеотидов и соединений нуклеотидов), составило 32, 48 и 47 мкМ соответственно у матерей 2–10-дневных, 1-месячных и 3-месячных детей. Содержание доступного цитидина в тех же пробах молока составило 86, 102 и 96 мкМ [57]. Искусственные смеси для младенцев также стандартно дополняют уридин- и цитидинмонофосфатом.

Уридин переносится через эпителий слизистой оболочки кишечника в исходном виде [59, 60] либо в форме урацила, свободного основания. В тонком кишечнике крыс цитидин, полученный из РНК или ДНК, частично дезаминируется до уридина [54]. У людей такое дезаминирование в слизистой оболочке кишечника и печени, вероятно, намного сильнее, чем у крыс, так как цитидин, введенный экзогенно, почти не обнаруживается в плазме человека [33]. Транспорт пиримидиновых нуклеозидов и оснований через тонкий кишечник опосредуется натрий-зависимыми концентрирующими транспортерами нуклеозидов CNT1 и CNT2 [61]. После всасывания в кишечнике уридин и урацил переносятся в печень по воротной вене. У крыс печень, вероятно, является основным органом, модулирующим концентрации уридина в плазме: более 90% уридина, поступающего в печень по воротной вене, подвергается пресистемному метаболизму [62]. Кроме того, концентрация уридина в плазме крови вен печени ($1,32 \pm 0,45$ мкМ) немного выше, чем в воротной вене ($1,03 \pm 0,3$ мкМ) или артериальной крови ($1,06 \pm 0,2$ мкМ). Это указывает, что некоторое количество уридина в венозной крови печени образуется за счет синтеза *de novo*.

Уридин и цитидин транспортируются через клеточные мембраны во всех тканях [63] с участием двух семейств белков-транспортеров: независимых от Na^+ равновесных транспортеров с низким сродством (ENT1 и ENT2; семейство SLC29) и зависимых от Na^+ концентрирующих транспортеров с высоким сродством (семейство CNT1, CNT2 и CNT3; семейство SLC28). В головном мозге ENT опосредуют захват пиримидинов ГЭБ только при экспериментальном повышении концентрации, тогда как CNT2, вероятно, опосредуют транспорт уридина через ГЭБ в физиологических условиях.

Уридин и цитидин фосфорилируются с образованием соответствующих нуклеотидов под действием различных киназ. Существуют ферменты, катализирующие взаимные превращения уридина и цитидина и их соответствующих фосфорилированных форм [71]. Все эти ферменты не насыщены соответствующими нуклеозидными или нуклеотидными субстратами в головном мозге и других тканях. Следовательно,

синтез УТФ и ЦТФ и последующая трансформация их в ФХ и ФЭ в головном мозге по пути Кеннеди зависит от доступности их предшественников. Действительно, повышение поступления уридина или цитидина в нейроны *in vitro* [47, 74, 75] или *in vivo* [43] усиливает фосфорилирование уридина и цитидина, повышает количество УТФ, ЦТФ и ЦДФ-холина.

Концентрации в головном мозге уридин-содержащих соединений после введения уридина исследовали у песчанок, которым давали однократную дозу УМФ (1 ммоль/кг) [43] через зонд и умерщвляли в период от 5 минут до 8 часов после этого. Через 30 минут после введения через зонд концентрации уридина в плазме увеличивались с $6,6 \pm 0,58$ до $32,7 \pm 1,85$ мкМ ($p < 0,001$), а содержание его в головном мозге — с $22,6 \pm 2,9$ до $89,1 \pm 8,82$ пмоль/мг ткани ($p < 0,001$). УМФ также значительно повышал концентрации цитидина в плазме и головном мозге песчанок [33]. Содержание УТФ, ЦТФ и ЦДФ-холина возвращались к исходному уровню через 20 и 50 минут. Эти результаты показывают, что прием внутрь УМФ (источника уридина) усиливает синтез ЦДФ-холина (непосредственного предшественника ФХ) в головном мозге песчанок, однако повышение содержания нуклеотидов или ЦДФ-холина кратковременное и исчезает задолго до обнаружимого увеличения количества фосфатидов в головном мозге.

Источники холина в плазме и головном мозге

Холин присутствует в плазме в форме свободного основания [76, 77]; в виде составляющей фосфолипидов (включая ФХ, сфингомиелин — СМ, лизо-ФХ, содержащие холин плазмалогены) и фактора активации тромбоцитов (ФАТ), а также в форме водорастворимых метаболитов ФХ (главным образом фосфохолина и глицерофосфохолина) [78]. Свободный холин обнаруживается и в других биологических жидкостях [79], а также накапливается в эритроцитах. Холин плазмы происходит из трех основных источников: (1) пищевого холина, потребляемого в форме свободного основания или в составе фосфолипидов; (2) эндогенно синтезируемого холина, главным образом в печени; (3) холина, высвобождаемого из фосфатидов мембраны клеток. Холин содержится во многих пищевых продуктах [79] (см. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Choline/Choline.html>), а также в грудном молоке и искусственных смесях для младенцев [80], главным образом в форме свободных молекул или в составе фосфатидов. Его концентрация в плазме может быстро повыситься в несколько раз после употребления богатых холином продуктов. Например, употребление омлета из 5 яиц (содержащего примерно 1,3 г холина) повышает концентрацию холина в плазме у человека с 9,8

до 36,6 мкМ в течение 4 часов. Голодание уменьшает концентрацию холина в плазме с 9,5 до 7,8 мкМ за несколько дней. Сходным образом удаление из рациона на 17–19 дней всех содержащих холин пищевых продуктов постепенно снижает концентрацию холина в плазме у людей с 10,6 до 8,4 мкМ [81].

Пищевой ФХ деацилируется в кишечнике с образованием лизо-ФХ. Примерно половина этого продукта далее расщепляется до свободного холина в кишечнике или печени. Оставшееся реагирует с регенерацией ФХ [82], который затем всасывается в лимфу [83]. Пищевой холин или холин, секретирующийся в кишечник, может расщепляться кишечными бактериями с образованием триметиламина и родственных аминов. Этот процесс ответственен за «рыбный запах», который иногда ощущается от людей, принимающих большие дозы холиновых добавок. Большая часть пищевого холина, достигающая печени через систему воротной вены, разрушается окислением до бетаина, при этом в конечном итоге образуются метильные группы, которые могут использоваться для регенерации S-аденозилметионина (SAM) из гомоцистеина. Оставшееся попадает в кровь. В 1998 г. Комиссия по пище и питанию (FNB) Института медицины США установила стандартное количество холина, поступающее с пищей [81, 84]. Так как, по мнению FNB, существующие научные доказательства не позволяют вычислить рекомендованную суточную дозу (РСД) холина, вместо этого Комиссия установила адекватную суточную дозу (АД) и верхний суточный предел (ВП), который не следует превышать. Основными критериями для определения АД и ВП были соответственно количество холина, необходимое для профилактики повреждения печени, и количество поступающего холина, связанное с наиболее ощутимым нежелательным явлением, т. е. гипотензией [84]. Подробнее справочные данные о потреблении и содержании холина в различных пищевых продуктах см. на официальных сайтах Института медицины (<http://www.nap.edu/catalog/6015.html#toc>) и USDA (<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Choline/Choline.html>).

Эндогенный холин синтезируется главным образом в печени, но также в небольшой степени в головном мозге [85–87], через образование ФХ с использованием реакций метилирования, которые катализируются двумя ферментами: фосфатидилэтанолламин-N-трансферазой, (PEMT1; EC: 2.1.1.17) и фосфатидил-N-метилэтанолламин-N-метилтрансферазой (PEMT2; EC: 2.1.1.71). Биосинтез ФХ и, следовательно, эндогенного холина в печени снижается у животных, получающих недостаточно витаминов, необходимых для образования метильной группы, т. е. B_6 , B_{12} и фолата. Это служит основанием для введения дополнительных количеств этих витаминов пациентам, полу-

чающим уридин, ДГК и холин, чтобы способствовать образованию мембранных фосфатидов.

Свободный холин высвобождается из ФХ под действием фосфолипаз. Фосфолипаза D (ФЛD) непосредственно расщепляет связь холин-фосфат с образованием холина и фосфатидной кислоты. Фосфолипаза A2 (ФЛА2) воздействует на связь между жирной кислотой и гидроксильной группой ФХ с образованием жирной кислоты (часто арахидоновой кислоты [АК] или ДГК) и лизо-ФХ, который далее метаболизируется до холина под действием фосфодиэстеразы или превращается в глицерофосфохолин (ГФХ). ГФХ затем расщепляется до холина под действием фосфатазы. Фосфолипаза C (ФЛC) воздействует на связь между фосфатом и гидроксильной группой ФХ с образованием ДАГ и фосфохолина. Далее фосфохолин может метаболизироваться до свободного холина под действием фосфатазы. По оценкам, в среднем около 15% свободного холина, попадающего в кровь человека, образуется при эндогенном синтезе, а оставшееся поступает из пищи [89]. В связи с этим острое или хроническое заболевание печени или недостаточность метионина, фолиевой кислоты или витамина B₁₂ может снизить концентрацию холина в плазме за счет нарушения синтеза ФХ в печени.

Большая часть холина в организме содержится в клеточных мембранах, главным образом в форме ФХ и СМ. Разумеется, мембраны содержат и фосфатиды ФС, ФЭ и фосфатидилинозит (ФИ), а также специфические белки, холестерин и различные второстепенные липиды. Количество холина, присутствующего в головном мозге в форме ФХ (2–2,5 ммоль/г) или СМ (0,25 ммоль/г), на несколько порядков выше, чем свободного холина (30–60 мкМ).

Так как холин высокополярен, обычно считалось, что он не может проникать из плазмы в головной мозг. И, поскольку также полагали, что клетки мозга неспособны синтезировать холин *de novo*, способность холинергических нейронов к поддержанию внутриклеточных концентраций холина, необходимых для синтеза ацетилхолина (АХ), обычно приписывали либо крайне эффективному механизму обратного захвата для повторного использования холина, образовавшегося при гидролизе АХ, либо захвату мозгом ФХ или лизо-ФХ из циркулирующей крови. Сейчас уже не считается, что концентрация холина в головном мозге поддерживается исключительно за счет циркулирующих фосфатидов или захвата свободного холина из синапсов. Было обнаружено, что молекулы холина (но не ФХ или лизо-ФХ) легко проникают через ГЭБ [91,92] и клетки мозга действительно синтезируют холин *de novo* [85]. В нейронах мозга наблюдаются физиологические колебания концентрации холина, однако они обусловлены в ос-

новном изменениями концентрации холина в плазме после употребления богатой холином пищи [77] или метаболизмом холина. Известно четыре источника молекул свободного холина в мозге: захват из плазмы, высвобождение из ФХ в мембранах мозга, захват из синаптической щели после гидролиза АХ, высвободившегося из холинергического окончания и, возможно, в незначительной степени, расщепление вновь синтезированного ФХ, образовавшегося в результате метилирования ФЭ.

Поступление циркулирующего холина в головной мозг возможно двумя путями: небольшие количества поступают из крови в спинномозговую жидкость под действием специального транспортного белка (ОСТ2), присутствующего в клеточной выстилке хороидного сплетения [93]. Однако гораздо больше холина диффундирует в обоих направлениях [92] между кровью и внеклеточной жидкостью головного мозга за счет облегченной диффузии. Этот процесс регулируется другим транспортным белком (RBE4), находящимся в эндотелиальных клетках, выстилающих капилляры мозга [92–94]. Холин может проходить барьеры в любом направлении в зависимости от градиента концентраций в крови и головном мозге [96]. Если концентрация холина повышена в результате употребления богатой холином пищи, отмечается тенденция к поступлению холина в мозг, однако при низкой концентрации в плазме он перемещается в противоположном направлении. По оценкам, концентрация холина (в плазме крыс), необходимая для перемещения холина преимущественно из крови в мозг, составляет примерно 15 мкМ. Если концентрация ниже, предполагается, что холин в целом перемещается из головного мозга в кровь [96]. После поступления холина из крови во внеклеточную жидкость мозга он может захватываться всеми клетками благодаря действию транспортного белка с низким сродством либо поступать в холинергические нервные окончания под действием захватывающего белка с высоким сродством. Процесс с высоким сродством, в отличие от проникновения холина через ГЭБ, зависит от энергии и натрия.

Холин в составе мембранного ФХ может высвободиться под действием фосфолипаз, описанных выше. В головном мозге активация каждой фосфолипазы регулируется в узких пределах и в целом инициируется взаимодействием нейромедиатора или другого биологического сигнала с рецептором, связанным с G-белком. Например, ФЛC и ФЛD активируются при присоединении АХ к мускариновым рецепторам M1 или M3. Также можно усилить высвобождение холина из ФХ и снизить его повторное встраивание в ФХ за счет постоянной деполяризации нейронов [97]. Процесс, когда некоторое количество холина направ-

ляется на синтез АХ, называется «самоканнибализмом» [11, 98]. Самоканнибализм может за счет снижения количества молекул фосфатидов и, следовательно, мембран нейронов лежать в основе особенной уязвимости холинергических нейронов при определенных заболеваниях. Его можно блокировать, предоставив головному мозгу дополнительный холин. Ацетилхолин, высвобождающийся в синапсы, очень быстро гидролизуется до свободного холина и ацетата под действием ацетилхолинэстераз (ЕС 3.1.1.7; АХЭ). Большая часть свободного холина, высвободившаяся за счет гидролиза АХ, снова поступает в это же нервное окончание под действием транспортера холина с высоким сродством, а затем реагируется с образованием АХ либо фосфорилируется и в конечном итоге превращается в мембранный ФХ.

ДГК и ЭПК в плазме и головном мозге

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) ДГК (22: 6n-3) и ЭПК (20: 5n-3), а также омега-6 ПНЖК АК (22: 4n-6) представляют собой длинноцепочечные производные α -линоленовой (АЛК; 18: 3n-3) или линолевой кислоты (ЛК; 18: 2n-6) соответственно. АЛК и ЛК — незаменимые пищевые компоненты для позвоночных, поскольку эти животные не могут синтезировать их или их полиненасыщенные продукты. Хотя ДГК и ЭПК, как и АК, могут образовываться в организме человека, это образование происходит медленно, так как примерно 75% доступной АЛК перенаправляется на β -окисление. Кроме того, имеющиеся в продаже масла, служащие источником пищевой АЛК, такие как сафлоровое, подсолнечное и кукурузное, также содержат в высокой концентрации и ЛК, что приводит к непропорционально высоким количествам АК, ингибирующим фермент дельта-6-десатуразу, превращающую ЛК в АК. Поэтому дополнительные количества ЭПК и ДГК должны поступать с пищей, в частности жирной рыбой или продуктами с добавлением дезодорированных масел, богатых омега-3 ПНЖК. Ни один из регулирующих органов не установил требования к содержанию в рационе ДГК [99]. Для снижения концентрации триглицеридов в плазме при сахарном диабете применяют дозы до 3 г в день. Попадание циркулирующих ПНЖК в головной мозг и его клетки происходит за счет простой диффузии [100] и транспорта, опосредованного белками [101, 102]. Затем ДГК, ЭПК и АК переносятся из внеклеточной жидкости в клетки мозга, трансформируются до соответствующих СоА (например, доказогексаноил-СоА, эйкозапентаноил-СоА, арахидоноил-СоА) и ацилируются с образованием ДАГ [103] для включения в фосфатиды.

Введенная экзогенная АК, как и ДГК, предпочтительно включается в фосфатиды мозга [109] и неко-

торые другие липиды, например плазмалогены. АК имеет ряд общих нейрохимических эффектов с ДГК, например способность активировать синтаксин-3 [45], а также обладает другими важными функциями, в частности является предшественником простагландинов. Однако в отличие от ДГК, АК после назначения внутрь лабораторным грызунам без уридина и холина не способствует синтезу синаптических мембран [46] или образованию дендритных шипиков [48]. АК широко распространена в головном мозге и особенно представлена в ФИ и ФХ. ДГК концентрируется в синаптических областях серого вещества [110] и особенно представлена в ФЭ и ФС [111]. В противоположность этому ЭПК обнаруживается только в следовых количествах в фосфатидах мозга, главным образом в ФИ. В литературе не описано значительных различий в пропорциях омега-3 и омега-6 ПНЖК, поступающих в кровь после всасывания в кишечнике, а также в скоростях встраивания радиоактивно меченых циркулирующих ДГК и АК в фосфолипиды мозга [109, 112].

Рецепторы P2Y в качестве посредников действия уридина

Каким образом экзогенный уридин — предшественник цитидиновых соединений, использующихся при синтезе ФХ и других клеточных липидов, — повышает количество клеточных белков, в частности различных пре- и постсинаптических нейронных белков? Вероятнее всего, по второму механизму, при котором уридин и его фосфорилированные продукты действуют как лиганды для рецепторов P2Y, которые затем могут активировать синтез белков и нормальную дифференцировку нейронов. Внеклеточные нуклеотиды могут служить лигандами для различных ионотропных P2X и метаболотропных P2Y рецепторов. Рецепторы P2X распознают адениновые нуклеотиды, тогда как P2Y могут распознавать и адениновые и уридиновые нуклеотиды. Члены семейства P2Y — рецепторы, связанные с G-белком, широко распространены в организме, в том числе головном мозге [113]. У человека в настоящее время клонировано и описано восемь P2Y рецепторов (P2Y1, 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14) [113]. Рецепторы P2Y, распознающие адениновые, но не уридиновые нуклеотиды (подтипы P2Y1, P2Y11, P2Y12 и P2Y13), существуют преимущественно за пределами мозга. И наоборот, рецепторы P2Y2 часто встречаются в головном мозге и активируются УТФ или АТФ; рецепторы P2Y4 активируются УТФ, а P2Y6 — УДФ. Их активация за счет соединения с ФЛС повышает внутриклеточную концентрацию ДАГ, IP3 и кальция [114].

Уридиновые нуклеотиды регулируют рост нейритов, а также дифференцировку и функцию нейронов

за счет стимуляции рецепторов P2Y [115], что было показано в основном *in vitro* [47, 116]. УТФ усиливает рост нейритов в клетках ФХ-12 после стимуляции фактором роста нервной ткани [47], а также экспрессию белков нейрофиламентов и синаптических белков (например, PSD-95). Эти эффекты блокируются антагонистами рецептора P2Y или апиразой — препаратом, расщепляющим внеклеточные нуклеотиды [47]. Такое действие, опосредованное рецептором P2Y, может служить аргументом в пользу возможного применения агонистов P2Y для лечения болезни Альцгеймера, в частности в связи с известной избирательной недостаточностью рецепторов P2Y2 в темной коре головного мозга у больных с данным заболеванием [117].

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ ФОСФАТИДОВ НА РОСТ НЕЙРИТОВ И ФОРМИРОВАНИЕ ДЕНДРИТНЫХ ШИПИКОВ

Как обсуждалось выше, формирование новых синапсов в головном мозге в общем происходит за счет взаимодействия высокодифференцированных отростков — дендритных шипиков, которые образуются постсинаптическим нейроном, с концевым утолщением пресинаптического нейрона. Число дендритных шипиков в равновесном состоянии в области мозга зависит от генетических факторов, а также частоты, с которой нейрон деполяризуется или стимулируется при синаптической передаче. Кроме того, оно повышается в гиппокампе животных, получающих смесь уридин-ДГК-холин или, в меньшей степени, только ДГК. Кроме того, уридин [47], ДГК [45] и холин [118] сами по себе могут увеличивать число нейритов, проецирующихся из клеток ФХ-12. АК (омега-6 ПНЖК) не могут усилить образование дендритных шипиков *in vivo*, [48] но стимулируют рост нейритов [45].

Уридин и формирование нейритов клетками ФХ-12

Клетки ФХ-12, дифференцирующиеся под действием фактора роста нервов, подвергали воздействию разных концентраций уридина и измеряли количество образовавшихся нейритов [47]. Через 4 дня уридин значительно и в зависимости от дозы увеличивал количество нейритов на клетку, чего не наблюдалось через 2 дня. Это повышение сопровождалось усилением ветвления нейритов и содержания специфических белков — нейрофиламента-M и нейрофиламента-70. Терапия уридином также повышала содержание ЦТФ и УТФ внутри клеток. Это дает основания предполагать, что она усиливает выход нейритов за счет стимуляции синтеза ФХ

и активации рецепторов P2Y2. Повышение выхода нейритов можно было индуцировать воздействием УДФ на клетки и блокировать различными препаратами — антагонистами рецепторов P2Y. Обработка клеток уридином или УТФ усиливала накопление в них инозитфосфатов, и этот эффект также блокировался ППАДС. Кроме того, расщепление нуклеотидов апиразой блокировало стимулирующее действие уридина на нейритогенез.

Как обсуждалось выше, зрелые дендритные шипики формируют возбуждающие глутаминергические синапсы. Их число в конкретных областях мозга значительно коррелирует с количеством синапсов, и предполагают [23], что «более 90% возбуждающих синапсов формируется на дендритных шипиках». Это дает основания полагать, что процессы, повреждающие шипики (например, бета-амилоид, амилоидные бляшки [3, 119, 120]) или повышающие количество шипиков (терапия уридином, ДГК и холином [48]), должны привести к параллельному изменению числа синапсов.

Влияние введения предшественников фосфатидов ДГК (300 мг/кг) и уридина (в форме УМФ, 0,5%) на количество дендритных шипиков (в пирамидных нейронах гиппокампа CA1) исследовали на взрослых песчанках, получавших добавки ежедневно в течение 1–4 недель. Животные получали одно или оба соединения, а также холин [48]. ДГК сама по себе вызывала дозозависимое повышение плотности шипиков, сопровождающееся параллельным увеличением содержания мембранных фосфатидов и специфических пре- и постсинаптических белков. Этот эффект удваивался, если животные также получали уридин (УМФ). В противоположность этому введение омега-6 ПНЖК АК с уридином или без не влияло на плотность шипиков или концентрацию фосфатидов и синаптических белков. Сообщается, что введение ДГК способствует когнитивной функции, и всё же ее влияние на передачу нервных импульсов неясно. Возможно, влияние на когнитивную функцию частично опосредуется повышением количества дендритных шипиков или синапсов.

Сходные исследования проводились на беременных крысах и их потомстве [123]. Самки получали УМФ, ДГК или оба соединения в течение 10 дней до родов и 21 день во время лактации. К 21 дню было обнаружено значительное повышение количества мембранных фосфатидов, различных пре- и постсинаптических белков (синапсин-1, mGluR1 и PSD 95) и плотности дендритных шипиков гиппокампа в головном мозге детенышей. Возможно, введение предшественников фосфатидов кормящим матерям или младенцам могло бы быть полезно для лечения нарушений развития, характеризующихся недостаточностью синапсов.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ФОСФАТИДОВ

Потребление крысами корма, содержащего уридин (в форме УМФ) и холин, может повысить содержание дофамина (ДА) и АХ и — по результатам микродиализа *in vivo* — их высвобождение из нейронов полосатого тела. Дополнение рациона пожилых самцов крыс УМФ в дозе 2,5% (по весу) в течение 6 недель в неограниченном количестве усиливало высвобождение ДА полосатым телом, вызванное индуцированной кальцием деполяризацией ($p < 0,05$) [53]. Назначение уридина вместе с ДГК усиливало влияние уридина на уровень ДА [124]. В целом высвобождение ДА у каждого животного коррелировало с его содержанием в полосатом теле, измеренным посмертно. Уровень белков нейрофиламента-70 и нейрофиламента-М, двух маркеров роста нейритов, также увеличивался после введения УМФ [53]. В сходном исследовании с микродиализом установлено усиление базального высвобождения АХ и после введения атропина (мускаринового антагониста, блокирующего подавляющие пресинаптические холинергические рецепторы) на фоне употребления УМФ в течение 1–6 недель ($p < 0,05$) [52]. Таким образом, дополнительный уридин может улучшить некоторые холинергические функции, вероятно, за счет повышения количества синаптических мембран или количества АХ, запасенного в синаптических пузырьках.

Исследования поведения животных также дали косвенное доказательство, что терапия УМФ (отдельно или в сочетании с ДГК) может влиять на передачу импульсов в мозге [49–51]. У крыс, получавших ДГК (300 мг/кг), или УМФ (0,5%), или оба компонента, оценивали «памятный след», связанный с гиппокампом и полосатым телом, при нахождении в обедненной или обогащенной среде в течение месяца после отъема и при потреблении рациона, содержащего холин. Введение в рацион ДГК или УМФ улучшало поведенческие показатели у крыс в версиях водного лабиринта Морриса (задание, зависимое от гиппокампа, $p < 0,05$). У здоровых взрослых песчанок ДГК в сочетании с холином улучшала результаты в радикальном лабиринте с четырьмя ответвлениями, Т-образном лабиринте и Y-образном лабиринте. Одновременное введение УМФ усиливало данный эффект. Эти результаты показывают, что терапия, усиливающая синтез синаптических мембран, может улучшить когнитивную функцию у здоровых животных, а также у животных, выращенных в ограниченной среде.

ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера недостаточно холина [78] и ДГК [125], а также

отмечается избирательное снижение количества рецепторов P2Y₂ [117] дендритных шипиков [120] и синапсов [1, 2]. В связи с тем что потеря дендритных шипиков или синапсов предшествует дегенерации нейронов и связана с когнитивными нарушениями как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у животных, исследуемых в качестве модели данного заболевания, можно предположить, что нарушение синаптической сигнализации является начальным этапом развития патологических изменений и поведенческих особенностей болезни Альцгеймера. Потеря шипиков может быть результатом токсического действия бета-амилоида, особенно при сенильных бляшках [3, 119, 120]. Так как введение смеси уридин-ДГК-холин улучшало когнитивную функцию, повышало количество дендритных шипиков и образование синаптических мембран [4], представляется обоснованным исследовать, способно ли данное лечение также улучшить когнитивную функцию пациентов с болезнью Альцгеймера.

Для подтверждения данного предположения было проведено рандомизированное, контролируемое, двойное слепое международное многоцентровое исследование в параллельных группах с участием 212 пациентов с болезнью Альцгеймера, ранее не получавших препаратов ДГК, УМФ и холина, а также Souvenaid® и других пищевых компонентов, например витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты (руководитель проф. Филипп Шелтенса) [6]. Результаты оценивались по тестам на отсроченную вербальную память (из пересмотренной шкалы памяти Векслера), а также ADAS-cog с модифицированными пунктами через 12 недель. Исследование было зарегистрировано в Голландском реестре исследований (№ ISRCTN 722254645). В группе, получавшей смесь, отмечено значительное улучшение результатов заданий на вербальную память при легкой и очень легкой степени болезни Альцгеймера. Нескорректированные анализы не показали значимого влияния на модифицированный тест ADAS-cog. Однако исходная оценка по модифицированной шкале ADAS-cog была прогностическим показателем эффекта лечения, т. е. у пациентов с более высокой исходной оценкой эффект лечения смесью был выше. Смесь хорошо переносилась (степень соблюдения рекомендаций 94%) и была безопасной. Это исследование, проведенное для доказательства концепции, показало, что состав, содержащий ДГК-уридин-холин и другие пищевые компоненты, применявшийся в течение 12 недель, способен улучшить память при легкой и очень легкой степени болезни Альцгеймера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скорость, с которой нейроны мозга формируют новые дендритные шипики и затем синапсы, зависит

Таблица 1. Влияние УМФ и ДГК на содержание фосфолипидов в головном мозге

Группа	ФХ	ФЭ	СМ	ФС	ФИ
Контрольный рацион + носитель	152 ± 6	65 ± 4	45 ± 2	33 ± 3	21 ± 2
Рацион с УМФ + носитель	171 ± 8 ^a	84 ± 8 ^a	52 ± 5	35 ± 3	31 ± 2 ^b
Контрольный рацион + ДГК	185 ± 12 ^a	78 ± 5 ^a	56 ± 3 ^a	39 ± 3	32 ± 2 ^b
Рацион с УМФ + ДГК	220 ± 12 ^c	113 ± 6 ^c	73 ± 4 ^c	46 ± 6 ^c	36 ± 3 ^c

Песчанки получали контрольный рацион или рацион, содержащий УМФ (0,5%), а также ДГК внутрь (через зонд) в дозе 300 мг/кг; либо носитель на протяжении 28 дней. На 29 день их мозг исследовали на содержание фосфолипидов. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Статистический анализ проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа и затем с помощью критерия Тьюки.

ФХ — фосфатидилхолин; ФЭ — фосфатидилэтанолламин; СМ — сфингомиелин; ФС — фосфатидилсерин; ФИ — фосфатидилинозит; ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 при сравнении со значениями в группе контрольного рациона + носителя.

Взято из источника [7], с изменениями.

Таблица 2. Влияние УМФ и ДГК на содержание синаптических белков

Группа	PSD-95	Синтаксин-3	β-тубулин
Контрольный рацион + носитель	100 ± 11	100 ± 6	100 ± 1
Рацион с УМФ + носитель	116 ± 8	116 ± 6	100 ± 1
Контрольный рацион + ДГК	125 ± 11 ^a	120 ± 10 ^b	93 ± 2
Рацион с УМФ + ДГК	142 ± 5 ^c	131 ± 8 ^c	102 ± 1

Песчанки потребляли контрольный рацион и рацион, содержащий УМФ (0,5%), а также получали внутрь (через зонд) ДГК в дозе 300 мг/кг; либо носитель в течение 28 дней. На 29 день их головной мозг исследовали на содержание синаптических белков с помощью вестерн-блоттинга. У грызунов, получавших контрольный рацион + носитель (т. е. контрольной группы), произвольные значения интенсивности белковых полос приводили к 100 для сравнения данных, полученных в исследуемых группах, в виде процентных значений от результатов в контрольной группе. Статистический анализ проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа и затем с помощью критерия Тьюки.

^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 001 при сравнении со значениями в группе контрольного рациона + носителя.

Взято из источника [46], с изменениями.

от содержания в мозге трех лимитирующих соединений — уридина, докозагексаеновой кислоты (ДГК) и холина, которые являются предшественниками фосфатидов в мембранах нейронов. Следовательно, введение внутрь этих соединений может повысить содержание фосфатидов в головном мозге. Кроме того, уридин, действующий как агонист рецепторов P2Y₂, одновременно стимулирует выработку пре- и постсинаптических белков и активирует механизмы, вызывающие формирование из синаптических мембран нейритов, дендритных шипиков и в конечном итоге синапсов. Введение предшественников фосфатидов на протяжении нескольких недель может улучшить когнитивные функции и высвобождение нейромедиаторов у экспериментальных животных. Кроме того, клиническое исследование с участием 212 пациентов показало, что введение предшественников фосфатидов пациентам с легкой степенью болезни Альцгеймера вместе с витамином группы В, способствующими синтезу холина в печени, значительно улучшает память. Еще три исследования пока не завершены.

Литература

1. Terry RD. Alzheimer's disease and the aging brain // J Geriatr Psychiatry Neurol. 2006; 19: 125–8. [PubMed: 16880353]
2. Selkoe DJ. Alzheimer's disease in a synaptic failure // Science. 2002; 298: 789–91. [PubMed: 12399581]
3. Spiers-Jones TL, Meyer-Luehmann M, Osetek JD, Jones PB, Stern EA, et al. Impaired spine stability underlies plaque-related spine loss in an Alzheimer's disease mouse model // Am J Pathol. 2007; 171: 1304–11. [PubMed: 17717139]
4. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses // Alzheimers Dement. 2008; 4 (Suppl 1): S153–69. [PubMed: 18631994]
5. Wurtman RJ. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis // Annual Reviews of Nutrition. 2009; 29 in press.
6. Scheltens P, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Kamphuis PJ, Wilkinson D, Kurz A. The efficacy of Suvonaid™ in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled, double-blind, parallel group, multi-centre, multi-country clinical trial // Alzheimers & Dementia. 2008; 4 (suppl 2): T789.
7. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, Watkins CJ, Wang L, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally // Brain Res. 2006; 1088: 83–92. [PubMed: 16631143]
8. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels // Science. 1971; 173: 149–152. [PubMed: 5581909]
9. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Nutrition and the brain // Sci Amer. 1974; 230 (2): 84–91. [PubMed: 4810516]
10. Schaechter JD, Wurtman RJ. Serotonin release varies with brain tryptophan levels // Brain Res. 1990; 532: 203–10. [PubMed: 1704290]

11. Ulus IH, Wurtman RJ, Mauron C, Blusztajn JK. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum // *Brain Res.* 1989; 484: 217–27. [PubMed: 2713682]
12. Schwartz JC, Lampart C, Rose C. Histamine formation in rat brain in vivo: effects of histidine loads // *J Neurochem.* 1972; 19: 801–10. [PubMed: 5030985]
13. During MJ, Acworth IN, Wurtman RJ. Dopamine release in rat striatum: Physiological coupling to tyrosine supply // *J Neurochem.* 1989; 52: 1449–54. [PubMed: 2496199]
14. Nimchinsky EA, Yasuda R, Oertner TG, Svoboda K. The number of glutamate receptors opened by synaptic stimulation in single hippocampal spines // *J Neurosci.* 2004; 24: 2054–64. [PubMed: 14985448]
15. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance // *Nat Neurosci.* 2006; 9: 381–8. [PubMed: 16491079]
16. Alvarez VA, Sabatini BL. Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines // *Annu Rev Neurosci.* 2007; 30: 79–97. [PubMed: 17280523]
17. Arellano JI, Espinosa A, Fairén A, Yuste R, DeFelipe J. Non-synaptic dendritic spines in neocortex // *Neuroscience.* 2007; 145: 464–9. [PubMed: 17240073]
18. Arikath J, Reichardt LF. Cadherins and catenins at synapses: roles in synaptogenesis and synaptic plasticity // *Trends Neurosci.* 2008; 31: 487–94. [PubMed: 18684518]
19. Barbosa AC, Kim MS, Ertunc M, Adachi M, Nelson ED, et al. MEF2C, a transcription factor that facilitates learning and memory by negative regulation of synapse numbers and function // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 9391–6. [PubMed: 18599438]
20. Di Maio V. Regulation of information passing by synaptic transmission: a short review // *Brain Res.* 2008; 1225: 26–38. [PubMed: 18586017]
21. Harms KJ, Dunaevsky A. Dendritic spine plasticity: looking beyond development // *Brain Res.* 2007; 1184: 65–71. [PubMed: 16600191]
22. Knott GW, Holtmaat A, Wilbrecht L, Welker E, Svoboda K. Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex in vivo // *Nat Neurosci.* 2006; 9: 1117–24. [PubMed: 16892056]
23. Toni N, Teng EM, Bushong EA, Aimone JB, Zhao C. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus // *Nat Neurosci.* 2007; 10: 727–34. [PubMed: 17486101]
24. Lardi-Studler B, Fritschy JM. Matching of pre- and postsynaptic specializations during synaptogenesis // *Neuroscientist.* 2007; 13: 115–26. [PubMed: 17404372]
25. Gelbard-Sagiv H, Mukamel R, Harel M, Malach R, Fried I. Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall // *Science.* 2008; 322: 96–101. [PubMed: 18772395]
26. Mammen AL, Hugarin RL, O'Brien RJ. Redistribution and stabilization of cell surface glutamate receptors during synapse formation // *J Neurosci.* 1997; 17: 7351–8. [PubMed: 9295381]
27. Verhage M, Maia AS, Plomp JJ, Brussaard AB, Heeroma JH, et al. Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion // *Science.* 2000; 287: 864–9. [PubMed: 10657302]
28. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, et al. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory // *Cell.* 1997; 88: 615–26. [PubMed: 9054501]
29. Kaplan MP, Abel T. Genetic approaches to the study of synaptic plasticity and memory storage // *CNS Spectr.* 2003; 8: 597–610. [PubMed: 12907923]
30. Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system // *Neuron.* 2002; 35: 605–23. [PubMed: 12194863]
31. Flavell SW, Cowan CW, Kim TK, Greer PL, Lin Y, et al. Activity-dependent regulation of MEF2 transcription factors suppresses excitatory synapse number // *Science.* 2006; 311: 1008–12. [PubMed: 16484497]
32. Kennedy EM, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids // *J Biol Chem.* 1956; 222: 193–214. [PubMed: 13366993]
33. Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans // *Biochem Pharmacol.* 2000; 60: 989–92. [PubMed: 10974208]
34. Marszalek JR, Lodish HF. Docosaehaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you // *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005; 21: 633–57. [PubMed: 16212510]
35. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses // *Alzheimers Dement.* 2008; 4 (Suppl 1): S153–69. [PubMed: 18631994]
36. Millington WR, Wurtman RJ. Choline administration elevates brain phosphorylcholine levels // *J Neurochem.* 1982; 38: 1748–52. [PubMed: 7077335]
37. Babb SM, Ke Y, Lange N, Kaufman MJ, Renshaw PF, et al. Oral choline increases choline metabolites in human brain // *Psychiatry Res.* 2004; 130: 1–9. [PubMed: 14972364]
38. Spanner S, Ansell GB. Choline kinase and ethanolamine kinase activity in the cytosol of nerve endings from rat forebrain // *Biochem J.* 1979; 178: 753–60. [PubMed: 36885]
39. Klein J, Gonzales R, Koppen A, Loffelholz K. Free choline and choline metabolites in rat brain and body fluids: sensitive determination and implications for choline supply to the brain // *Neurochem Int.* 1993; 22: 293–300. [PubMed: 8443570]
40. Ross BM, Moszczynska A, Blusztajn JK, Sherwin A, Lozano A, et al. Phospholipid biosynthetic enzymes in human brain // *Lipids.* 1997; 32: 351–8. [PubMed: 9113621]
41. Stavinoha WB, Weintraub ST. Choline content of rat brain // *Science.* 1974; 183: 964–5. [PubMed: 4810847]
42. Vance DE, Pelech SL. Enzyme translocation in the regulation of phosphatidylcholine biosynthesis // *Trends Biochem Sci.* 1984; 9: 17–20.
43. Cansev M, Watkins CJ, van der Beek EM, Wurtman RJ. Oral uridine-5' monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils // *Brain Res.* 2005; 1058: 101–8. [PubMed: 16126180]
44. Araki W, Wurtman RJ. Control of membrane phosphatidylcholine synthesis by diacylglycerol levels in neuronal cells undergoing neurite outgrowth // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 11946–50. [PubMed: 9342342]
45. Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3 // *Nature.* 2006; 440: 813–7. [PubMed: 16598260]
46. Cansev M, Wurtman RJ. Chronic administration of docosaehaenoic acid or eicosapentaenoic acid, but not arachidonic acid, alone or in combination with uridine increases brain phosphatide and synaptic proteins levels in gerbils // *Neuroscience.* 2007; 148: 421–31. [PubMed: 17683870]
47. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in NGF-differentiated PC12 cells // *Neuroscience.* 2005; 134: 207–14. [PubMed: 15939540]
48. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosaehaenoic acid and uridine 5' monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus // *Brain Res.* 2007; 1182: 50–9. [PubMed: 17950710]
49. Holguin S, Huang Y, Liu J, Wurtman R. Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats // *Behav Brain Res.* 2008; 191: 11–16. [PubMed: 18423905]
50. Teather LA, Wurtman RJ. Chronic administration of UMP ameliorates the impairment of hippocampal-dependent memory in impoverished rats // *J Nutr.* 2006; 136: 2834–7. [PubMed: 17056809]
51. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils // *FASEB J.* 2008; 22: 3938–46. [PubMed: 18606862]
52. Wang L, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary supplementation with uridine-5' monophosphate (UMP), a membrane phosphatide precursor, increases acetylcholine level and release in striatum of aged rat // *Brain Res.* 2007; 1133: 42–8. [PubMed: 17184749]
53. Wang L, Pooler AM, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary uridine-5' monophosphate supplementation increases potassium-evoked dopamine release and promotes neurite outgrowth in aged rats // *J Mol Neurosci.* 2005; 27: 137–45. [PubMed: 16055952]
54. Wilson TH, Wilson DW. Studies in vitro of digestion and absorption of pyrimidine nucleotides by the intestine // *J Biol Chem.* 1958; 233: 1544–7. [PubMed: 13610870]
55. Wilson TH, Wilson DW. Studies in vitro of the digestion and absorption of purine ribonucleotides by the intestine // *J Biol Chem.* 1962; 237: 1643–7. [PubMed: 14007338]
56. Bronk JR, Hastewell JG. The transport and metabolism of the uridine mononucleotides by rat jejunum in vitro // *J Physiol.* 1989; 408: 129–35. [PubMed: 2778724]
57. Leach JL, Baxter JH, Molitor BE, Ramstack MB, Masor ML. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation // *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 1224–30. [PubMed: 7762521]
58. Thorell L, Sjöberg L-B, Hernelö O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant // *Pediatr Res.* 1996; 40: 845–52. [PubMed: 8947961]
59. Farghali H, Novotny L, Ryba M, Berank J, Janku I. Kinetics of transport and metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and structural analogs by everted perfused rat jejunum // *Biochem Pharmacol.* 1984; 33: 655–62. [PubMed: 6704182]
60. Novotny L, Farghali H, Ryba M, Berank J, Janku I. Structure-intestinal transport and structure-metabolism correlations of some potential cancerostatic pyrimidine nucleosides in isolated rat jejunum // *Cancer Chemother Pharmacol.* 1984; 13: 195–9. [PubMed: 6488439]
61. Gray JH, Owen RP, Giacomini KM. The concentrative nucleoside transporter fa, mily, CLC28 // *Pflügers Arch.* 2004; 447: 728–34. [PubMed: 12856181]
62. Gasser T, Moyer JD, Handschumacher RE. Novel single-pass exchange of circulating uridine in rat liver // *Science.* 1981; 213: 777–8. [PubMed: 7256279]
63. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization // *Brain Res Rev.* 2006; 52: 389–97. [PubMed: 16769123]
64. Pastor-Anglada M, Felipe A, Casado FJ. Transport and mode of action of nucleoside derivatives used in chemical and antiviral therapies // *Trends Pharmacol Sci.* 1998; 19: 424–30. [PubMed: 9803833]
65. Orengo A. Regulation of enzymic activity by metabolites. I. Uridine-cytidine kinase of Novikoff ascites rat tumor // *J Biol Chem.* 1969; 244: 2204–9. [PubMed: 5782006]
66. Skold O. Uridine kinase from Erlich ascites tumor: Purification and properties // *J Biol Chem.* 1960; 235: 3273–9.
67. Ruffner BW, Anderson EP. Adenosine triphosphate: uridine monophosphate-cytidine monophosphate phosphotransferase from *Tetrahymena pyriformis* // *J Biol Chem.* 1969; 244: 5994–6002. [PubMed: 5350952]
68. Sugino Y, Teraoka H, Shimono H. Metabolism of deoxyribonucleotides. I. Purification and properties of deoxycytidine monophosphokinase of calf thymus // *J Biol Chem.* 1966; 241: 961–9. [PubMed: 5905133]
69. Parks, RE., Jr; Agarwal, RP. Nucleoside diphosphokinases. In: Boyer, PD., editor. *The Enzymes.* New York: Academic Press; 1973. p. 307–33.
70. Wang TP, Sable HZ, Lampen JO. Enzymatic deamination of cytosine nucleosides // *J Biol Chem.* 1950; 184: 17–28. [PubMed: 15421968]

71. Hurlbert RB, Kammen HO. Formation of cytidine nucleotides from uridine nucleotides by soluble mammalian enzymes: Requirements for glutamine and guanosine nucleotides // *J Biol Chem*. 1960; 235: 443–9.
72. Ropp PA, Traut TW. Uridine kinase: Altered enzyme with decreased affinities for uridine and CTP // *Arch Biochem Biophys*. 1998; 359: 63–8. [PubMed: 9799561]
73. Mascia L, Cotrufo C, Cappiello M, Ipata PL. Ribose 1-phosphate and inosine activate uracil salvage in rat brain // *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1472: 93–8. [PubMed: 10572929]
74. Richardson UI, Watkins CJ, Pierre C, Ulus IH, Wurtman RJ. Stimulation of CDP-choline synthesis by uridine or cytidine in PC12 rat pheochromocytoma cells // *Brain Res*. 2003; 97: 161–7. [PubMed: 12706232]
75. Ulus IH, Watkins CJ, Cansev M, Wurtman RJ. Cytidine and uridine increase striatal CDP-Choline levels without decreasing acetylcholine synthesis or release // *Cell Mol Neurobiol*. 2006; 26: 563–77. [PubMed: 16636900]
76. Cohen EL, Wurtman RJ. Brain acetylcholine: increase after systemic choline administration // *Life Sci*. 1975; 16: 1095–102. [PubMed: 1134185]
77. Hirsch MJ, Growdon JH, Wurtman RJ. Relations between dietary choline or lecithin intake, serum choline levels, and various metabolic indices // *Metabolism*. 1978; 27: 953–60. [PubMed: 672614]
78. Nitsch RM, Blusztajn JK, Pittas AG, Slack BE, Growdon JH, et al. Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 1671–5. [PubMed: 1311847]
79. Wurtman, RJ.; Cansev, M.; Ulus, IH. Choline and its products acetylcholine and phosphatidylcholine. In: Lajtha, A., editor. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Vol. 8. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. In Press
80. Holmes-McNarry MQ, Cheng WL, Mar MH, Fussel S, Zeisel SH. Choline and choline esters in human and rat milk and in infant formulas // *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 572–6. [PubMed: 8839502]
81. Zeisel SH, da Costa K-A, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, et al. Choline, an essential nutrient for humans // *FASEB J*. 1991; 5: 2093–8. [PubMed: 2010061]
82. Houtsmuller, UMT. Metabolic fate of dietary lecithin. In: Wurtman, RJ.; Wurtman, JJ., editors // *Nutrition and Brain*. Vol. 5. New York: Raven Press; 1979. p. 83–94.
83. Fox, JM.; Betzing, H.; Lekim, D. Pharmacokinetics of orally ingested phosphatidylcholine. In: Wurtman, RJ.; Wurtman, JJ., editors. *Nutrition and Brain*. Vol. 5. New York: Raven Press; 1979. p. 95–108.
84. Institute of Medicine, National Academy of Science, USA. *Dietary Reference Intakes for Folate, Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B12, Panthothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington DC: National Academy Press; 1998. Choline; p. 390–422.
85. Blusztajn JK, Wurtman RJ. Choline biosynthesis by a preparation enriched in synaptosomes from rat brain // *Nature*. 1981; 290: 417–8. [PubMed: 7219528]
86. Crews FT, Hirata F, Axelrod J. Identification and properties of methyltransferases that synthesize phosphatidylcholine in rat brain synaptosomes // *J Neurochem*. 1980; 34: 1491–8. [PubMed: 7381471]
87. Blusztajn JK, Zeisel SH, Wurtman RJ. Synthesis of lecithin (phosphatidylcholine) from phosphatidylethanolamine in bovine brain // *Brain Res*. 1979; 179: 319–27. [PubMed: 509240]
88. Holbrook PG, Wurtman RJ. Presence of base-exchange activity in rat brain nerve endings: Dependence on soluble substrate concentrations and effect of cations // *J Neurochem*. 1988; 50: 156–62. [PubMed: 3121785]
89. Zeisel SH. Dietary choline: Biochemistry, physiology and pharmacology // *Annu Rev Nutr*. 1981; 1: 95–121. [PubMed: 6764726]
90. Tacconi M, Wurtman RJ. Phosphatidylcholine produced in rat synaptosomes by N-methylation is enriched in polyunsaturated fatty acids // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 4828–31. [PubMed: 3860825]
91. Friedrich A, George RL, Bridges CC, Prasad PD, Ganapathy V. Transport of choline and its relationship to the expression of the organic cation transporters in a rat brain microvessel endothelial cell line (RBE4) // *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1512: 299–307. [PubMed: 11406107]
92. Cornford EM, Braun LD, Oldendorf WH. Carrier mediated blood-brain barrier transport of choline and certain choline analogs // *J Neurochem*. 1978; 30: 299–308. [PubMed: 624938]
93. Sweet DH, Miller DS, Pritchard JB. Ventricular choline transport. A role for organic cation transporter 2 expressed in choroid plexus // *J Biol Chem*. 2001; 276: 41611–9. [PubMed: 11553644]
94. Oldendorf WH, Braun LD. [H] Tryptamine and 3H-water as diffusible internal standards for measuring brain extraction of radio-labeled substances following carotid injection // *Brain Res*. 1976; 113: 219–24. [PubMed: 953731]
95. Mooradian AD. Blood-brain barrier transport of choline is reduced in the aged rat // *Brain Res*. 1988; 440: 328–32. [PubMed: 3359216]
96. Klein J, Koppen A, Loffelholz K. Small rises in plasma choline reverse the negative arteriovenous difference of brain choline // *J Neurochem*. 1990; 55: 1231–6. [PubMed: 2398357]
97. Farber SA, Savci V, Wei A, Slack BE, Wurtman RJ. Choline's phosphorylation in rat striatal slices is regulated by the activity of cholinergic neurons // *Brain Res*. 1996; 723: 90–9. [PubMed: 8813385]
98. Blusztajn JK, Holbrook PG, Lakher M, Liscovitch M, Maire JC, et al. «Autocannibalism» of membrane choline-phospholipids: physiology and pathology // *Psychopharmacol Bull*. 1986; 22: 781–6. [PubMed: 3025910]
99. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids // *J Am Coll Nutr*. 1999; 18: 487–9. [PubMed: 10511332]
100. Kamp F, Westerhoff HV, Hamilton JA. Movement of fatty acids, fatty acid analogues, and bile acids across phospholipid bilayers // *Biochemistry*. 1993; 32: 11074–86. [PubMed: 8218171]
101. Abumrad NA, Park JH, Park CR. Permeation of long-chain fatty acid into adipocytes. Kinetics, specificity, and evidence for involvement of a membrane protein // *J Biol Chem*. 1984; 259: 8945–53. [PubMed: 6746632]
102. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins: Function, structure and polymorphism // *J Appl Genet*. 2006; 47: 39–48. [PubMed: 16424607]
103. Bazan, NG. Supply of n-3 polyunsaturated fatty acids and their significance in the central nervous system. In: Wurtman, RJ.; Wurtman, JJ., editors. *Nutrition and the Brain*. Vol. 8. New York, NY: Raven Press; 1990. p. 1–24.
104. Marszalek JR, Kitidis C, DiRusso CC, Lodish HF. Long-chain acyl-CoA synthetase 6 preferentially promotes DHA metabolism // *J Biol Chem*. 2005; 280: 10817–26. [PubMed: 15655248]
105. Reddy TS, Sprecher P, Bazan NG. Long-chain acyl-coenzyme A synthetase from rat brain microsomes. Kinetic studies using [1-14C] docosahexaenoic acid substrate // *Eur J Biochem*. 1984; 145: 21–9. [PubMed: 6237910]
106. Contreras MA, Greiner RS, Chang MC, Myers CS, Salem N Jr, et al. Nutritional deprivation of alpha-linolenic acid decreases but does not abolish turnover and availability of unacylated docosahexaenoic acid and docosahexaenoyl-CoA in rat brain // *J Neurochem*. 2000; 75: 2392–400. [PubMed: 11080190]
107. Neufeld EJ, Wilson DB, Sprecher H, Majerus P. High affinity esterification of eicosanoid precursor fatty acids by platelets // *J Clin Invest*. 1983; 72: 214–20. [PubMed: 6308046]
108. Moore SA, Yoder A, Murphy S, Dutton GR, Spector AA. Astrocytes, not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6w-3) and arachidonic acid (20:4w-6) // *J Neurochem*. 1991; 56: 518–24. [PubMed: 1824862]
109. DeGeorge JJ, Nariai T, Yamazaki S, Williams WM, Rapoport SI. Arecoline-stimulated brain incorporation of intravenously administered fatty acids in unanesthetized rats // *J Neurochem*. 1991; 56: 352–5. [PubMed: 1824784]
110. Breckenridge WC, Gombos G, Morgan IG. The lipid composition of adult rat brain synaptosomal plasma membranes // *Biochim Biophys Acta*. 1972; 266: 697–707.
111. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain // *J Lipid Res*. 1968; 9: 570–9. [PubMed: 4302302]
112. Rapoport SI, Chang MCJ, Spector AA. Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain // *J Lipid Res*. 2001; 42: 678–85. [PubMed: 11352974]
113. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors // *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64: 1471–83. [PubMed: 17375261]
114. Arslan G, Filipeanu CM, Irenius E, Kull B, Clementi E, et al. P2Y receptors contribute to ATP-induced increases in intracellular calcium in differentiated but not undifferentiated PC12 cells // *Neuropharmacology*. 2000; 39: 482–96. [PubMed: 10698014]
115. Cansev M. Involvement of uridine-nucleotide-stimulated P2Y receptors in neuronal growth and function // *Centr Nerv Syst Agents Med Chem*. 2007; 7: 223–9.
116. Arthur DB, Akassoglou K, Insel PA. P2Y2 receptor activated nerve growth factor/TrkA signaling to enhance neuronal differentiation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 19138–43. [PubMed: 16365320]
117. Lai MK, Tan MG, Kirvell S, Hobbs C, Lee J, et al. Selective loss of P2Y2 nucleotide receptor immunoreactivity is associated with Alzheimer's disease neuropathology // *J Neural Transm*. 2008; 115: 1165–72. [PubMed: 18506388]
118. Yen C-HE, Mar M-H, Meeker RB, Fernandes A, Zeisel SH. Choline deficiency induces apoptosis in primary cultures of fetal neurons // *FASEB J*. 2001; 15: 1704–10. [PubMed: 11481217]
119. Jacobsen JS, Wu CC, Redwine JM, Comery TA, Arias R, et al. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 5161–6. [PubMed: 16549764]
120. Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease // *Mol Neurobiol*. 2008; 37: 73–82. [PubMed: 18438727]
121. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity // *Nature*. 1999; 399: 66–70. [PubMed: 10331391]
122. Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Bron CR, Muller D. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite // *Nature*. 1999; 402: 421–5. [PubMed: 10586883]
123. Cansev M, Marzloff G, Sakamoto T, Ulus IH, Wurtman RJ. Giving Uridine and/or Docosahexaenoic Acid Orally To Rat Dams During Gestation and Nursing Increases Synaptic Elements in Brains of Weanling Pups // *Dev Neurosci*. 2009; 31: 181–92. [PubMed: 19145070]
124. Cansev M, Ulus IH, Wang L, Maher TJ, Wurtman RJ. Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease // *Neurosci Res*. 2008; 62: 206–9.
125. Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease // *Lipids*. 1991; 26: 421–5. [PubMed: 1881238]