

# Инволюционный психоорганический (энцефалопатический) синдром. Возможности коррекции с использованием холина

**О.В. Котова**<sup>1,2</sup>, канд. мед. наук, врач-невролог, психиатр, психотерапевт, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии; вице-президент Международного общества «Стресс под контролем»;

**А.А. Беляев**<sup>3</sup>, невролог, младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии;

**В.Э. Медведев**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, врач психиатр, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**Е.С. Акарачкова**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, врач-невролог, Президент Международного общества "Стресс под контролем", заместитель главного врача реабилитационного центра Rehaline;

**Н.Л. Зуйкова**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**И. В. Салынцев**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**А.В. Палин**<sup>1</sup>, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**Е.С. Паршакова**<sup>1</sup>, врач психиатр, психотерапевт.

<sup>1</sup> Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН (117198, РФ, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21).

<sup>2</sup> Международное общество «Стресс под контролем» (115573, РФ, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40).

<sup>3</sup> ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, РФ, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3).

В статье представлено описание клинической картины и причин развития инволюционного психоорганического синдрома, основной особенностью которого является ухудшение адаптационных способностей человека на фоне когнитивного снижения, нарушения памяти и эмоционально-волевой сферы. Приведены данные исследований, подтверждающие эффективность холина альфосцерата (Церетон®) у пациентов с энцефалопатией различного генеза. Являясь холиномиметиком центрального действия, Церетон® усиливает метаболические процессы и активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга, оказывая профилактическое и корректирующее действие на факторы инволюционного психоорганического синдрома.

**Ключевые слова:** инволюционный психоорганический синдром, клиническая картина, фармакотерапия, холина альфосцерат, Церетон®.

## Involution psycho-organic (encephalopathic) syndrome. Possibilities of correction using choline

**O.V. Kotova**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences, neurologist, psychiatrist, psychotherapist, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology; Vice-President of the International Society "Stress under Control";

**A.A. Belyaev**<sup>3</sup>, Neurologist, Junior Researcher at the Department of Emergency Vascular Surgery;

**V.E. Medvedev**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, Psychiatrist, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**E.S. Akarachkova**<sup>1</sup>, Doctor of Medical Sciences, neurologist, President of the International Society "Stress under Control", Deputy Chief Physician of the rehabilitation center Rehaline;

**N.L. Zuykova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**I.V. Salyntsev**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**A.V. Palin**<sup>1</sup>, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**E.S. Parshakova**<sup>1</sup>, psychiatrist, psychotherapist.

<sup>1</sup> Faculty of Continuing Medical Education of the RUDN Medical Institute (21 Miklukho-Maklaya str., Moscow, RF, 117198).

<sup>2</sup> The International Society "Stress under Control" (40 Musa Jalil str., Moscow, RF, 115573).

<sup>3</sup> GBUZ "Research Institute of SP named after N.V. Sklifosovsky DZM" (3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, RF, 129090).

Headache is among the most frequent symptoms persisting or newly developing after coronavirus disease 2019. The article describes the clinical picture and the causes of the development of the involutinal psycho-organic syndrome, the main feature of which is the deterioration of human adaptive abilities against the background of cognitive decline, memory impairment and emotional-volitional sphere. The data of studies confirming the effectiveness of choline alfoscerate (Cereton®) in patients with encephalopathy of various genesis are presented. Being a cholinomimetic of central action, Cereton® enhances metabolic processes and activates the structures of the reticular formation of the brain, providing a preventive and corrective effect on the factors of the involutinal psycho-organic syndrome.

**Keywords:** involution psycho-organic syndrome, clinical picture, pharmacotherapy, choline alfoscerate, Cereton®.

### Психоорганический синдром.

#### Клиническая картина и причины развития

Психоорганический синдром встречается при различной патологии центральной нервной системы (ЦНС) в любом возрасте, но чаще всего наблюдается в период инволюции. Основная особенность синдрома — ухудшение способности человека адаптироваться к окружающим условиям жизни.

Психоорганический синдром — это состояние общей психической беспомощности разной степени выраженности со снижением памяти, сообразительности, ослаблением воли и аффективной устойчивости, снижением трудоспособности и адаптации. Термином психоорганический синдром чаще пользуются психиатры, неврологи называют его энцефалопатическим [1].

Психоорганический синдром может наблюдаться при атрофических процессах головного мозга в инволюционном периоде жизни человека, например, при болезни Альцгеймера, вследствие сосудистого поражения головного мозга, при черепно-мозговых травмах, инфекционных заболеваниях ЦНС различной природы, злокачественных и доброкачественных новообразованиях головного мозга, эпилепсии, при соматических и эндокринных заболеваниях, сопровождающихся нарушением обмена веществ и трофическими расстройствами в тканях головного мозга (при сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, почечной и печеночной недостаточности), при экзогенных интоксикациях (алкоголизме, наркомании, токсикомании, отравлении лекарственными препаратами, постоянном контакте с опасными химическими веществами в быту или на производстве) [2].

При легкой форме психоорганического синдрома наблюдается астения с повышенной истощаемостью, эмоциональной лабильностью, неустойчивостью внимания, снижением

работоспособности. При тяжелом течении психоорганического синдрома происходит интеллектуально-мнестическое снижение, доходящее до степени деменции [3].

Для психоорганического синдрома характерна так называемая триада Вальтер-Бюэля: нарушения памяти, интеллекта, эмоционально-волевой сферы.

Память страдает всесторонне, в патологический процесс включается запоминание, ретенция (удержание информации), воспроизведение. Характерны качественные расстройства памяти, такие как ложные воспоминания (псевдореминисценции) и конфабуляции. При усугублении состояния отмечается прогрессирующая амнезия с развитием дезориентировки, при этом сначала нарушается ориентировка в месте и времени, а затем в собственной личности.

Когнитивные расстройства проявляются неспособностью больных к приобретению новых знаний и навыков, пациент не способен удержать недавно полученную информацию, в то время как профессиональные навыки и автоматизированные действия могут сохраняться длительное время. Постепенно речь обедняется, становится замедленной [4].

Остановимся на цереброваскулярных заболеваниях, приводящих к психоорганическому синдрому, которые остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации взрослого населения в большинстве развитых стран [5]. Паренхима головного мозга реагирует на резкие или хронические изменения в доставке кислорода, при этом наблюдается широкий спектр взаимодействий между коллатеральным кровотоком, метаболизмом и микрососудистой гемодинамикой. Макрососудистое и микрососудистое состояние может иметь значение для определения риска повторного инсульта, определения прогноза восстановления после инсульта и прогрессирования нейродегенерации.

При гипоксическом воздействии изменяется метаболизм жизненно важных веществ для мозга, в том числе холина.

### Молекулярно-биологические функции холина

Холин — важное водорастворимое питательное вещество, относящееся к семейству витаминов группы В, необходимое для правильного функционирования печени, мышц и мозга [6]. Он является основным компонентом мембран клеток и органелл, играет жизненно важную роль в многочисленных физиологических процессах, включая передачу сигналов, метилирование ДНК и гистонов, а также в миелинизации нервов [7]. Холин — предшественник различных метаболитов, включая нейромедиатор ацетилхолин, мембранные фосфолипиды — фосфатидилхолин и сфингомиелин. Холин участвует в биосинтезе и поддержании целостности клеточных мембран, влияет на клеточную пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз [8, 9].

Холин может быть получен из продуктов питания и с помощью биосинтеза *de novo* в результате метилирования фосфатидилэтаноламина до фосфатидилхолина [7].

### Холин и когнитивные функции

Рассмотрим вопрос связи между концентрацией свободного холина в плазме крови и когнитивными способностями человека. У детей не было обнаружено никакой связи между концентрацией свободного холина в плазме и когнитивными способностями, хотя концентрации бетаина в плазме были положительно связаны с речью [10, 11]. В одних исследованиях у взрослых были описаны положительные ассоциации между когнитивными способностями и концентрацией свободного холина в плазме крови, а также между потреблением холина с пищей и улучшением когнитивных функций [12, 13]. Другие исследователи, изучающие дополнительную дотацию холина у взрослых, сообщили о противоречивых результатах [14–17].

### Фармакотерапевтические возможности коррекции алиментарной недостаточности холина

В дополнение к потреблению холина с пищей, в настоящее время доступно несколько форм холинсодержащих добавок [18]. Так, холина альфосцерат ( $C_8H_{20}NO_6P$ ), также

известный как альфа-глицерофосфохолин, является холинергическим соединением и предшественником ацетилхолина, широко используемым в качестве пищевой добавки и лекарственного средства. Его молекулярная масса составляет 257,22 г / моль. Холина альфосцерат считается одним из наиболее используемых источников холина из-за его высокого содержания (41 % холина по весу) и способности преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [18, 19].

После перорального приема холина альфосцерат может легко метаболизироваться до фосфатидилхолина, активной формы холина, которая способна увеличивать высвобождение нейромедиатора ацетилхолина и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [20, 21]. Холина альфосцерат улучшает память и когнитивные функции и, как хорошо известно, эффективен при лечении ряда нейродегенеративных и сосудистых заболеваний [22]. Было показано, что холина альфосцерат более эффективен в сочетании с ингибиторами холинэстеразы [23]. Многочисленные исследования выявили благоприятный эффект холина альфосцерата при лечении последствий нарушений мозгового кровообращения [24, 25]. Кроме того, сообщается о гипотензивном эффекте после перорального приема 10 г/сут хлорида холина (эквивалентно 7,5 г холина) [26].

При дефиците холина в пище у взрослых мужчин и женщин в постменопаузе могут снижаться когнитивные функции, формироваться стеатоз печени, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [27–30].

Доказано, что общее содержание холина в продуктах животного происхождения выше, чем в продуктах растительного происхождения, в пересчете на единицу веса. Продукты с самым высоким содержанием холина: печень, яйца, говядина, рыба, свинина и курица. В них большая часть холина присутствует в виде фосфатидилхолина, жирорастворимой формы, как часть клеточной мембраны [18, 31].

Согласно статистическим исследованиям, распространенность недостаточности питания у людей старше 60 лет составляет 10–40 %. Наиболее часто в рационе питания у людей старше 65 лет встречается недостаточное потребление витамина  $B_1$  (50 % мужчин и 40 % женщин) и  $B_2$  (41 % мужчин и 31 % женщин). Около 50 % пожилых людей потребляют витамины и минералы в количестве ниже рекомендован-

ного, а сниженный уровень витаминов группы В делает нервные волокна более уязвимыми к метаболическому и ишемическому повреждению [32]. Еще одна распространенная проблема, связанная с питанием — ожирение. В 2011–2012 г. около 35 % взрослого населения США имели ожирение, при котором наблюдается так называемое парадоксальное недоедание, так как диета людей с ожирением богата калориями из обработанных пищевых продуктов, с высоким содержанием жиров и простых сахаров и низким содержанием микроэлементов [33, 34].

Неожиданным образом была обнаружена связь недостаточного питания с сахарным диабетом 2 типа. Это такая же частая проблема, как и ожирение, среди пожилых. Из 182 пожилых пациентов (возраст  $\geq 65$  лет) шкала мини-оценки питания показала, что 52,7 % «недоедают», а 27,5 % «подвержены риску недоедания», при этом сахарный диабет является независимым фактором риска недоедания (OR: 2,12; 95 % CI: 1,92–3,21; P = 0,006) [35, 36].

Несколько исследователей проверили эффекты высокого потребления пищевого холина у пожилых пациентов, страдающих нарушениями памяти. Исследование с участием 2400 пожилых пациентов продемонстрировало, что высокое потребление холина из пищи и в виде добавок, положительно коррелирует с когнитивными показателями [37]. Холина альфосцерат определяется как перспективное вещество при лечении пожилых пациентов, страдающих деменцией [38–40].

Гипоксия может снижать поглощение холина клетками, а прием холина в условиях гипоксии может эффективно предотвратить ряд проблем, вызванных его недостатком. На животных моделях было обнаружено, что холин увеличивает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  и пролиферацию эндотелиальных клеток. На модели острого инфаркта миокарда у крыс холин увеличивает плотность капилляров в ишемизированных тканях [41]. Сосудорасширяющий эффект холина наблюдался в базиллярных артериолах головного мозга и брыжеечных артериолах крыс, подвергнутых хронической интермиттирующей гипоксии с использованием хлорида холина, лекарственной формы холина, по сравнению с таковыми в нормоксической контрольной группе. При этом сосудорасширяющий эффект холина на нормальные артериолы был слабее, чем на артериолы, поврежденные гипоксией. Было сделано предположение, что гипоксия вы-

зывает повреждение эндотелиальных клеток, а холин играет защитную роль только для эндотелиальных клеток, подвергшихся гипоксическим повреждениям, но не оказывает негативное воздействие на нормальный эндотелий. Эффект холина может быть связан с его способностью значительно увеличивать секрецию фактора роста эндотелия сосудов и активировать антагонист  $\alpha 7$  ненеуронального никотинового ацетилхолинового рецептора ( $\alpha 7$  nAChR) в условиях гипоксии.

Многочисленные клинические отчеты свидетельствуют о том, что холина альфосцерат может улучшить память и внимание у пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией [24, 38, 42, 43]. В многоцентровом клиническом исследовании применения холина альфосцерата (ежедневная внутримышечная доза 1000 мг в течение 28 дней и пероральная доза 800 мг в течение следующих 5 месяцев), выявлена отличная переносимость и терапевтическая роль холина альфосцерата в восстановлении когнитивных функций пациентов с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой [20].

Одним из препаратов холина альфосцерата на российском рынке является Церетон® — холиномиметик центрального действия с преимущественным влиянием на ЦНС. В состав препарата входит 40,5 % холина, который высвобождается в головном мозге и участвует в биосинтезе ацетилхолина. Церетон® усиливает метаболические процессы и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга, оказывает профилактическое и корректирующее действие на факторы инволюционного психоорганического синдрома, такие как изменение фосфолипидного состава мембран нейронов и снижение холинергической активности. Абсорбция при приеме внутрь достигает 88 %. Препарат легко проникает через ГЭБ, накапливается преимущественно в мозге (концентрация в мозге достигает 45 % от уровня в крови), легких и печени. Выводится в основном легкими — 85 %, остальное количество (15 %) выводится почками и через кишечник. Не влияет на репродуктивный цикл, не обладает тератогенным и мутагенным действием. Церетон® назначают взрослым внутривенно капельно или внутримышечно в дозе 1000 мг/сутки (при в/в введении содержимое одной ампулы (4 мл) разводят в 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, скорость инфузии 60–80 капель/мин), продолжительность лечения обычно

составляет 10 дней. Церетон® также можно назначать по 1 капсуле (400 мг) 2–3 раза в сутки, или раствор по 5 мл (600 мг) 2 раза в сутки, до еды, запивая водой, курсом несколько месяцев, что определяется индивидуально, в зависимости от клинической картины и особенностей течения заболевания, возраста и переносимости препарата. Церетон® раствор для приема внутрь содержит наибольшую концентрацию активного вещества в 1 мл, разовая доза содержится в 5 мл раствора, что облегчает проглатывание лекарственного

препарата в случае нарушений глотания при инволюционном синдроме.

На основании приведенных данных, холина альфосцерат может быть рекомендован для широкого клинического применения у пациентов с хроническими заболеваниями, вызванными гипоксией, которые сопровождаются психо-органическим синдромом. Благоприятный профиль безопасности холина альфосцерата является несомненным преимуществом для применения у коморбидных пациентов старшей возрастной группы [44].

### Литература

1. Будневский А.В., Ульянова О.В., Захаров О.П., Хабарова Т.Ю., Куташов В.А. Применение классификационно-прогностического моделирования для выявления и анализа значимости индивидуальных факторов риска развития невропсихических расстройств /А.В. Будневский [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2016. №3. / С. 37–42. Жариков Н.М. Психиатрия / Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. — М: Медицина, 2002 — 544 с.
2. Самохвалов В.П. Психиатрия / В.П. Самохвалов. — Ростов н/Д.: Феникс, 2002. — 576 с.
3. Куташов В.А., Сахаров И.Е. Неврология и психиатрия детского возраста/ В.А. Куташов, И.Е. Сахаров// В.: Издательство ВГМУ, 2015. — 703 с.
4. Хабарова, Т.Ю., Ульянова О.В., Куташов В.А. Организация процедуры исследования медико-социально-психологических и неврологических характеристик больных с аффективными расстройствами / Т.Ю. Хабарова, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2015. Т14, №3. — С. 588 — 592.
5. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005; 365: 2160–1.
6. Bernhard W, Lange R, Graepler-Mainka U, Engel C, Machann J, Hund V, et al. Choline supplementation in cystic fibrosis—the metabolic and clinical impact. *Nutrients* (2019) 11:356. doi: 10.3390/nu11030656.
7. Zhang LC, Jin X, Huang Z, Yan ZN, Li PB, Duan RF, et al. Protective effects of choline against hypoxia-induced injuries of vessels and endothelial cells. *ExpTherMed* (2017) 13:2316–24. doi: 10.3892/etm.2017.4276.
8. Hara T., Bansal A., DeGrado T.R. Effect of hypoxia on the uptake of [methyl-3H]choline, [1-14C] acetate and [18F]FDG in cultured prostate cancer cells. *Nucl Med Biol.* 2006;33:977–984. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2006.08.002.
9. Liu J., Wu J.Q., Yang J.J., Wei J.Y., Gao W.N., Guo C.J. Metabolomic study on vitamins B1, B2, and pp supplementation to improve serum metabolic profiles in mice under acute hypoxia based on 1h nmr analysis. *Biomed Environ Sci.* 2010;23:312–318. doi: 10.1016/S0895-3988(10)60069-4.
10. Strain J.J., McSorley E.M., vanWijngaarden E., Kobrosly R.W., Bonham M.P., Mulhern M.S., McAfee A.J., Davidson P.W., Shamlaye C.F., Henderson J., et al. Choline status and neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in the Seychelles child development nutrition study. *Br. J. Nutr.* 2013;110:330–336. doi: 10.1017/S0007114512005077.
11. Wiedeman A.M., Chau C.M.Y., Grunau R.E., McCarthy D., Yurko-Mauro K., Dyer R.A., Innis S.M., Devlin A.M. Plasma betaine is positively associated with developmental outcomes in healthy toddlers at age 2 years who are not meeting the recommended adequate intake for dietary choline. *J. Nutr.* 2018;148:1309–1314. doi: 10.1093/jn/nxy108.
12. Poly C., Massaro J.M., Seshadri S., Wolf P.A., Cho E., Krall E., Jacques P.F., Au R. The relation of choline dietary to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham offspring cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:1584–1591. doi: 10.3945/ajcn.110.008938.
13. Nurk E., Refsum H., Bjelland I., Drevon C.A., Tell G.S., Ueland P.M., Vollset S.E., Engedal K., Nygaard H.A., Smith D.A. Plasma free choline, betaine and cognitive performance: The Hordaland health study. *Br. J. Nutr.* 2013;109:511–519. doi: 10.1017/S0007114512001249.
14. Benton D., Donohoe R.T. The influence on cognition of the interactions between lecithin, carnitine and carbohydrate. *Psychopharmacology (Berl.)* 2004;175:84–91. doi: 10.1007/s00213-004-1773-2.
15. Knott V., de la Salle S., Choueiry J., Impey D., Smith D., Smith M., Beaudry E., Saghir S., Ilivitsky V., Labelle A. Neurocognitive effects of acute choline supplementation in low, medium and high performer healthy volunteers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015;131:119–129. doi: 10.1016/j.pbb.2015.02.004.
16. Naber M., Hommel B., Colzato L.S. Improved human visuomotor performance and pupil constriction after choline supplementation in a placebo-controlled double-blind study. *Sci. Rep.* 2015;5:13188. doi: 10.1038/srep13188.
17. Lippelt D.P., van der Kint S., van Herk K., Naber M. No acute effects of choline bitartrate food supplements on memory in healthy, young, human adults. *PLoS ONE.* 2016;11:e0157714. doi: 10.1371/journal.pone.0157714.
18. Wiedeman AM, Barr S.I, Green T.J., Xu Z, Innis S.M., Kitts D.D. Dietary choline intake: Current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients* (2018) 10:1513. doi: 10.3390/nu10101513.

19. Kansakar U., Trimarco V., Mone P., Varzideh F., Lombardi A., Santulli G. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 7;14:1148166. doi: 10.3389/fendo.2023.1148166. PMID: 36950691; PMCID: PMC10025538.
20. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M., Meli M., Panzarasa R. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. an Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* (1994) 717:253–69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x.
21. Jamal M., Ito A., Tanaka N., Miki T., Takakura A., Suzuki S., et al. The role of apolipoprotein e and ethanol exposure in age-related changes in choline acetyltransferase and brain-derived neurotrophic factor expression in the mouse hippocampus. *J Mol Neurosci* (2018) 65:84–92. doi: 10.1007/s12031-018-1074-6.
22. Catanesi M., d'Angelo M., Antonosante A., Castelli V., Alfonsetti M., Benedetti E., et al. Neuroprotective potential of choline alfoscerate against beta-amyloid injury: Involvement of neurotrophic signals. *Cell Biol Int* (2020) 44:1734–44. doi: 10.1002/cbin.11369.
23. Kang M., Lee D.B., Kwon S., Lee E., Kim W.J. Effectiveness of nootropics in combination with cholinesterase inhibitors on cognitive function in mild-to-moderate dementia: A study using real-world data. *J Clin Med* (2022) 11:4661. doi: 10.3390/jcm11164661.
24. Lee S.H., Choi B.Y., Kim J.H., Kho A.R., Sohn M., Song H.K., et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, alpha-GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res* (2017) 1654:66–76. doi: 10.1016/j.brainres.2016.10.011.
25. Roy P., Tomassoni D., Nittari G., Traini E., Amenta F. Effects of choline containing phospholipids on the neurovascular unit: A review. *Front Cell Neurosci* (2022) 16:988759. doi: 10.3389/fncel.2022.988759.
26. Boyd W.D., Graham-White J., Blackwood G., Glen I., McQueen J. Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. *Lancet*. 1977;2:711. doi: 10.1016/S0140-6736(77)90517-7.
27. Xu X., Gammon M.D., Zeisel S.H., Lee Y.L., Wetmur J.G., Teitelbaum S.L., Bradshaw P.T., Neugut A.I., Santella R.M., Chen J. Choline metabolism and risk of breast cancer in a population-based study. *FASEB J*. 2008;22:2045–2052. doi: 10.1096/fj.07-101279.
28. Yu D., Shu X.O., Xiang Y.B., Li H., Yang G., Gao Y.T., Zheng W., Zhang X. Higher dietary choline intake is associated with lower risk of nonalcoholic fatty liver in normal-weight chinese women. *J. Nutr.* 2014;144:2034–2040. doi: 10.3945/jn.114.197533.
29. Sun S., Li X., Ren A., Du M., Du H., Shu Y., Zhu L., Wang W. Choline and betaine consumption lowers cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci. Rep.* 2016;6:35547. doi: 10.1038/srep35547.
30. Obeid R., Awwad H.M., Knell A.I., Hubner U., Geisel J. Glucose and fat tolerance tests induce differential responses in plasma choline metabolites in healthy subjects. *Nutrients*. 2018;10:1209. doi: 10.3390/nu10091209.
31. Patterson Y.K., Bhagwat A.S., Williams R.J., Howe C.J., Holden M.J. USD Database for The Choline Content of Common Foods, Release 2. Agricultural Research Service; Washington, DC, USA: 2008.
32. Турушева А.В., Моисеева И.Е. Недостаточность питания в пожилом и старческом возрасте // Российский семейный врач. — 2019. — Т. 23. — № 1. — С. 5–15
33. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the united states, 2011–2012. *JAMA*. 2014;311:806–814. doi: 10.1001/jama.2014.732.
34. Via M. The malnutrition of obesity: Micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRNEndocrinol*. 2012;2012:68. doi: 10.5402/2012/103472.
35. Bousquet J.M., Anto G., Iaccarino, et al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin Transl Allergy*, 10 (2020), p. 16 T.
36. Li Y., Zhang C., Gong, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China *Eur J Clin Nutr*, 74 (6) (2020), pp. 871-875, 10.1038/s41430-020-0642-3.
37. Liu L, Qiao S, Zhuang L, Xu S, Chen L, Lai Q, et al. Choline intake correlates with cognitive performance among elder adults in the united states. *Behav Neurol* (2021) 2021:2962245. doi: 10.1155/2021/2962245.
38. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* (2003) 25:178–93. doi: 10.1016/S0149-2918(03)90023-3.
39. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: An analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* (2001) 122:2041–55. doi: 10.1016/S0047-6374(01)00312-8.
40. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res* (2013) 10:1070–9. doi: 10.2174/15672050113106660173.
41. Li X-W, Wang H. Non-neuronal nicotinic alpha 7 receptor, a new endothelial target for revascularization. *LifeSci*. 2006;78:1863–1870. doi: 10.1016/j.lfs.2005.08.031.
42. Kolykhalov I.V., Androsova L.V., Gavrilova S.I. [Clinical and immunological effects of choline alfoscerate in the treatment of amnesic type mild cognitive impairment]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (2022) 122:59–66. doi: 10.17116/jnevro202212211259.
43. Scapicchio P.L. Revisiting choline alfoscerate profile: A new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci* (2013) 123:444–9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870.
44. Zhang L.C., Jin X., Huang Z, Yan Z.N., Li P.B., Duan R.F., Feng H., Jiang J.H., Peng H., Liu W. Protective effects of choline against hypoxia-induced injuries of vessels and endothelial cells. *Exp Ther Med*. 2017 May;13(5):2316-2324. doi: 10.3892/etm.2017.4276. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28565844; PMCID: PMC5443310.