

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-107-112>



ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ХОЛИНА БИТАРТРАТА У ПОРОСЯТ

К.С. Остренко

*Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных —
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства —
ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт*

Лечение различными метаболитами метионина в экспериментальных моделях заболеваний печени у животных демонстрирует гепатопротекторные свойства, а профилактическое применение холина обеспечивает интенсивную регенерацию печени. Цель исследования — оценить гепатопротекторное действие холина битартрата у поросят с оценкой экспрессии цитокинов, ассоциированных с гепатобилиарной системой. Объект исследования — свиньи на дорастивании в возрасте 45 сут, что соответствует периоду их раннего развития. Применение холина битартрата способствует достоверному снижению экспрессии генов трансформирующего фактора роста β (TGF- β 1) и провоспалительного интерлейкина 6 (IL-6), а также обеспечивает достоверное снижение общего холестерина, и в пропорциональном соотношении увеличивается концентрация ЛПВП, что является классическим антиатерогенным фактором.

Ключевые слова: холина битартрат, гепатопротекторы, свиньи, экспрессия интерлейкинов, холестерин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания № 12402020032-4 на 2023–2026 гг.

Для цитирования: Остренко К.С. Гепатопротекторные свойства холина битартрата у поросят. *Биомедицина*. 2025;21(3):107–112. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-107-112>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 10.09.2025

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF CHOLINE BITARTRATE IN PIGLETS

Konstantin S. Ostrenko

*All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition —
Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute
of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village*

Various methionine metabolites used in the treatment of experimental liver diseases in animals demonstrate hepatoprotective properties. The prophylactic use of choline was shown to provide intensive liver regeneration. In this study, we aim to evaluate the hepatoprotective effects of choline bitartrate in piglets, with an assessment of cytokine expression associated with the hepatobiliary system. The research was conducted using experimental pigs reared at the age of 45 days, which corresponds to the period of their early development. The use of choline bitartrate significantly reduces the expression of β transforming growth factor (TGF- β 1) and pro-inflammatory interleukin 6 (IL-6) genes, at the same time as providing a significant reduction in total cholesterol and a proportional increase in HDL concentration, which is a classical anti-atherogenic factor.

Keywords: choline bitartrate, hepatoprotectors, pigs, interleukins expression, cholesterol

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was carried out within the framework of the State assignment No. 124020200032-4 for 2023-2026.

For citation: Ostrenko K.S. Hepatoprotective Properties of Choline Bitartrate in Piglets. *Journal Biomed.* 2025;21(3):107–112. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-107-112>

Submitted 07.04.2025

Revised 24.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

В начале 1930-х гг. Бантинг и Бест, первооткрыватели инсулина, обнаружили, что холин может предотвращать развитие жировой болезни печени (стеатоза) у собак с удалённой поджелудочной железой, которым вводили инсулин [2]. Лечение различными метаболитами метионина в экспериментальных моделях заболеваний печени у животных демонстрирует гепатопротекторные свойства, а профилактическое применение холина обеспечивает интенсивную регенерацию печени [10, 14]. Холин обеспечивает одноуглеродные единицы посредством окисления до бетаина для метионинового цикла в реакциях метилирования [11]. Существует рекомендуемое адекватное потребление холина (около 560 мг/день), но потребление холина в рационе, по оценкам, варьируется в три раза: самый низкий квартиль и самый высокий квартиль потребления были приблизительно 150 и 600 мг/день эквивалентов холина [1].

При потреблении пищи с низким содержанием холина одним из самых ранних неблагоприятных явлений является жировая дистрофия печени, а у некоторых представителей моногастричных происходит значительное повреждение печени (оцениваемое по выбросу печеночных ферментов в кровь) [2, 3, 7]. Одни из самых распространенных нарушений, связанных с генетическими полиморфизмами в генах метаболизма холина, — в частности, полиморфизмы в фолатных путях — могут ограничивать

доступность метилтетрагидрофолата и тем самым увеличивать использование холина в качестве донора метильной группы, что с вероятностью до 90% приведет к развитию жировой дистрофии печени [12, 14].

Вероятный механизм, ответственный за развитие жировой дистрофии печени при дефиците холина, связан с синтезом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), являющихся основной упаковкой, в которой триглицериды секретируются из печени. Фосфатидилхолин является необходимым компонентом оболочки ЛПОНП, и когда он недоступен, триглицериды не могут экспортироваться из печени и, следовательно, накапливаются в цитозоле [5]. Фосфатидилхолин образуется в печени путем метилирования фосфатидилэтаноламина или путем включения предварительно сформированного холина [5]. У людей неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) иногда прогрессирует до поражения печени и гепатокарциномы [6], и модель грызунов с дефицитом холина-метионина позволяет нам понять основные причины этого прогрессирования [13].

Некоторые из основных сигналов и механизмов, вовлечённых в НАЖБП, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и прогрессирование канцерогенеза печени, передаются цитокинами/хемокинами (TNF- α , TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β 1), IL-6 и IL-10), CCL2/MCP1, нацеленным на PPAR α (в печени с дефицитом холина наблюдается увеличение метилирования промотора антифибротического

рецепторного белка PPAR α), CCL5, увеличенным за счёт накопления липидов в гепатоцеллюлярной ткани [4, 8].

Цель исследования — оценить гепатопротекторное действие холина битартрата у поросят с оценкой экспрессии цитокинов, ассоциированных с гепатобилиарной системой.

Материалы и методы

Исследования проведены в лаборатории иммунобиотехнологии и микробиологии ВНИФБиП животных — филиале ВИЖ им. Л.К. Эрнста. Объект исследования — свиньи на дорастивании в возрасте 45 сут, что соответствует периоду их раннего развития. Было сформировано две группы по 5 голов в каждой, по принципу пар-аналогов. В этот период происходит активный рост и развитие органов и тканей и окончательное формирование микробиоты. Опыт проводился по следующей схеме: контрольная группа находилась на основном рационе (СК4), опытной группе, помимо основного рациона (СК4), вводили хо-

лин битартрат (“Tayga (Shanghai) Co., Ltd”, Китай) в количестве 560 мг/гол./сут (суточная доза для взрослого человека, по данным ВОЗ). Продолжительность проведения исследования составила 30 сут.

Цельная кровь была отобрана в вакуумные пробирки с добавлением ЭДТА КЗ для предотвращения свёртывания крови. РНК из крови выделяли с помощью набора «РНК-Экстран» («Синтол», Россия). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MMLV RT («Евроген», Россия). ПЦР в режиме реального времени производили на амплификаторе DTLite («ДНК-Технология», Россия). Реакционная смесь содержала специфические праймеры и интеркалирующий краситель SYBR Green I.

Относительную экспрессию генов трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β 1) и провоспалительного интерлейкина 6 (IL-6) рассчитывали определением разницы в пороговых циклах исследуемого гена с референсным геном по методу $2^{-\Delta C_t}$ [9]. В качестве референсного гена был выбран ген «домашнего хозяйства» *GAPDH*.

Таблица 1. Режимы проведения амплификации в реальном времени
Table 1. Real-time amplification modes

Режим	Температура, °C	Продолжительность	Количество циклов
Натуральная денатурация	95	5 мин	1
Денатурация	95	20 сек	45
Отжиг	55–56	40 сек	45
Элонгация	72	30 сек	45

Таблица 2. Олигонуклеотидные праймеры
Table 2. Oligonucleotide primers

Исследуемая мишень	Олигонуклеотидные праймеры (5-3)
Il6_Ss_F	CGGATGCTTCCAATCTGGGT
Il6_Ss_R	TCCACTCGTTCTGTGACTGC
TGF- β 1_F	TCGAGGCCATTGCGGCCA
TGF- β 1_R	CACTGCCGCACAACCTCCGG
GAPDH_Ss_F	GAGTGAACGGATTGGCCG
GAPDH_Ss_R	GTTCTCCGCCTTGACTGTGC

Примечание: F — прямой праймер, R — обратный праймер.
Note: F — forward primer, R — reverse primer.

Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе EXC200 (“Zybio”, Китай): АЛТ, МЕ/л; АСТ, МЕ/л; холестерин, ммоль/л; ЛПВП, ммоль/л; ЛПНП, ммоль/л; ЛПОНП, ммоль/л.

Полученные результаты исследования были статистически обработаны методом вариационной статистики по критерию Тьюки с использованием программы Microsoft Excel в пределах следующих уровней значимости: $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В последние годы все больше доказательств показывают, что печень является

метаболическим органом и «органом иммунной системы».

При различных патологиях увеличивается инфильтрация иммунных клеток, что увеличивает количество лимфоцитов и провоцирует активную экспрессию провоспалительных цитокинов, включая IFN- γ , IL- β , IL-6, а также повышается экспрессия противовоспалительного цитокина TGF- β 1. Так, в контрольных группах уровень экспрессии IL-6 был выше по сравнению с опытной группой, где применялся холин битартрат, обладающий выраженным гепатопротекторным действием. Также зафиксировано снижение экспрессии TGF- β 1, который стимулирует синтез коллагена

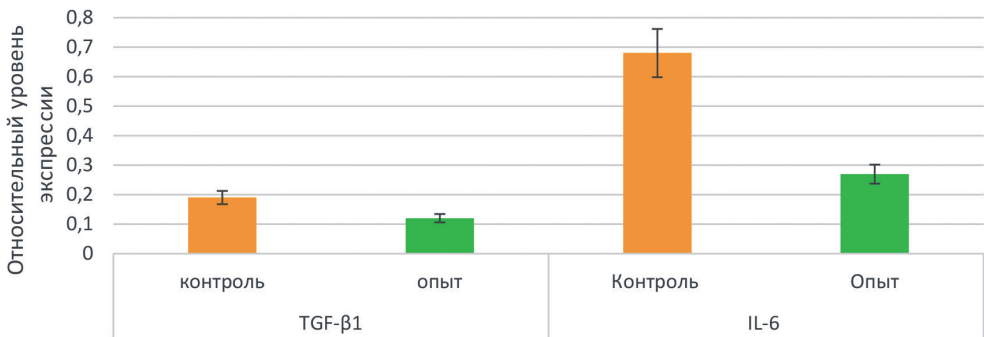


Рис. Влияние холина битартрата на уровень экспрессии генов интерлейкинов, связанных с гепатобилиарной системой, у поросят в послеотъемный период.

Fig. Effect of choline bitartrate on the expression level of interleukin genes associated with the hepatobiliary system in piglets in the post-weaning period.

Таблица 3. Биохимический профиль крови у поросят ($M \pm m$, $n=5$)

Table 3. Biochemical blood profile in piglets ($M \pm m$, $n=5$)

Группы	ХО, ммоль/л	ХЛПВП, ммоль/л	ХЛПНП, ммоль/л	ХЛПОНП, ммоль/л	АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л
Контроль	1,96±0,03	0,98±0,10	0,71±0,09	0,27±0,04	14,2±1,9	21,1±5,1
Опыт	1,79±0,04*	0,94±0,05	0,70±0,02	0,15±0,03*	13,3±2,3	17,7±4,6

Примечания: ХО – холестерол общий, ммоль/л; ХЛПВП – холестерол липопротеидов высокой плотности, ммоль/л; ХЛПНП – холестерол липопротеидов низкой плотности, ммоль/л; * – $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента при сравнении с контролем.

Notes: ХО – total cholesterol, mmol/l; ХЛПВП – high-density lipoprotein cholesterol, mmol/l; ХЛПНП – low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l; ХЛПОНП – very-low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l; * – $p < 0.05$ by Student’s t-test compared to the control.

в клетках печени *in vitro* — соответственно, при воспалении происходит активное замещение ткани на collagen.

Анализ данных по биохимическим показателям АЛТ и АСТ не выявил достоверных изменений в опытных и контрольных группах (табл. 3).

Применение холина битартрата обеспечивает снижение уровня общего холестерина в крови на 8,7% по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе, а также происходит изменение в процентном соотношении липопротеидов различной плотности. Так, доля липопротеидов высокой плотности составляет 52% от совокупного холестерина в опытной

группе, в контрольной данный показатель равен 50%. Также зафиксировано снижение липопротеидов очень низкой плотности на 44,4%, что свидетельствует о высоком антиатерогенном эффекте холина битартрата.

Заключение

Применение холина битартрата способствует достоверному снижению экспрессии генов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1) и провоспалительного интерлейкина 6 (IL-6), а также обеспечивает достоверное снижение общего холестерина, и в пропорциональном соотношении увеличивается концентрация ЛПВП, что является классическим антиатерогенным фактором.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сгибнева А.И. Дефицит холина в организме, клинические проявления и отдаленные последствия. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;1:66–71. [Deficit holina v organizme, klinicheskie proyavleniya i otdalennyye posledstviya [Choline deficiency in the body, clinical manifestations and long-term consequences]. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;1:66–71. (In Russian)]. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201510.
2. Каркищенко В.Н., Дуля М.С., Агельдинов Р.А., Люблинский С.Л., Каркищенко Н.Н. Липосомированная форма экстракта препуциальной железы кабарги — новое средство адаптогенного действия. *Биомедицина*. 2019;15(4):34–45. [Karkischenko V.N., Dulya M.S., Ageldinov R.A., Lyubinskiy S.L., Karkischenko N.N. Liposomirovannaya forma ekstrakta prepucial'noy zhelezy kabargi — novoe sredstvo adaptogennogo dejstviya [A Liposomal Composition of Musc Deer Preputial Gland Extract as a New Agent of Adaptogenic Action]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2019;15(4):34–45. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-4-34-45.
3. Клёсов Р.А., Каркищенко Н.Н., Степанова О.И., Матвеев Е.Л. Лекарственное поражение желудочно-кишечной системы и пути ее коррекции (обзор). *Биомедицина*. 2020;16(3):14–34. [Klesov R.A., Karkischenko N.N., Stepanova O.I., Matveyenko E.L. Lekarstvennoe porazhenie gastrointestinal'noj sistemy i puti ee korrekcii (obzor) [Drug-Induced Injury of the Gastrointestinal System and Methods for Its Correction (A Review)]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2020;16(3):14–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-14-34.
4. Annoni G., Weiner F.R., Zern M.A. Increased transforming growth factor-beta 1 gene expression in human liver disease. *J. Hepatol*. 1992;14(2-3):259–264. DOI: 10.1016/0168-8278(92)90168-o.
5. Cole L.K., Vance J.E., Vance D.E. Phosphatidylcholine biosynthesis and lipoprotein metabolism. *Biochem. Biophys. Acta*. 2012;1821(5):754–761. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.09.009.
6. Corbin K.D., Abdelmalek M.F., Spencer M.D., da Costa K.A., Galanko J.A., Sha W., Suzuki A., Guy C.D., Cardona D.M., Torquati A., Diehl A.M., Zeisel S.H. Genetic signatures in choline and l-carbon metabolism are associated with the severity of hepatic steatosis. *FASEB J*. 2013;27(4):1674–1689. DOI: 10.1096/fj.12-219097.
7. Fischer L.M., da Costa K.A., Kwock L., Stewart P.W., Lu T.S., Stabler S.P., Allen R.H., Zeisel S.H. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007;85(5):1275–1285. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1275.
8. Haukeland J.W., Damås J.K., Konopski Z., Løberg E.M., Haaland T., Goverud I., Torjesen P.A., Birkeland K., Bjørø K., Aukrust P. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J. Hepatol*. 2006;44(6):1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.
9. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-delta delta C(T)) method. *Methods*. 2001;25(4):402–408.
10. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. Methionine metabolism and liver disease. *Annu Rev. Nutr*. 2008;28:273–293. DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155438.
11. Mehedint M.G., Zeisel S.H. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Curr. Opin Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013;16(3):339–345. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283600d46.

12. Pagadala M.R., Mc Cullough A.J. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2012;16(3):487–504. DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.006.
13. Shimizu K., Onishi M., Sugata E., Sokuza Y., Mori C., Nishikawa T., Honoki K., Tsujiuchi T. Disturbance of DNA methylation patterns in the early phase of hepatocarcinogenesis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Cancer Sci.* 2007;98(9):1318–1322. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00564.x.
14. Zeisel S.H. Gene response elements, genetic polymorphisms and epigenetics influence the human dietary requirement for choline. *IUBMB Life.* 2007;59(6):380–387. DOI: 10.1080/15216540701468954.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Остренко Константин Сергеевич, д.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста»;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Konstantin S. Ostrenko, Dr. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Centre of Animal Husbandry — All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com