С.Г. Макарова, Е.А. Вишнева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2 стр. 1, тел.: (499) 132-26-00; e-mail: sm27@ya.ru

Статья поступила: 12.04.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

Авторы представили современные данные по проблеме рационального питания детей как в раннем, так и более старшем возрасте. Представлены наиболее частые виды нарушений, в том числе недостаточное потребление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. Показано, что последнее актуально не только для России, но и для ряда развитых стран. Авторы особое внимание уделяют классификации и биологической роли полиненасыщенных жирных кислот, особенно в развитии нервной системы и иммунитета. Продемонстрирована важность обеспеченности длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами в период внутриутробного развития для антенатальной профилактики атопии. Указаны возможные пути восполнения дефицита полиненасыщенных жирных кислот как в антенатальном периоде, так и в периоде новорожденности и после первого года жизни.

Ключевые слова: длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, классификация, биологическая роль, дефицит, профилактика, восполнение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 80–88)

Адекватное питание подразумевает под собой достаточное поступление всех макро- и микронутриентов, необходимое человеку в соответствии с его возрастом, физической активностью, функциональным состоянием всех органов и систем [1]. Систематические эпидемиологические исследования состояния фактического питания и здоровья взрослых и детей в различных регионах России, проводимые НИИ питания РАМН, у большей части населения выявляют нарушения пищевого ста-

туса, наиболее распространенными из которых являются дефицит животных белков, достигающий 15–20% от рекомендуемых величин; дефицит полиненасыщенных жирных кислот на фоне избыточного поступления животных жиров; дефицит большинства витаминов, обнаруживаемый повсеместно и круглогодично у большей части населения [2–4]. Проведенные в ФГБУ «НЦЗД» РАМН исследования фактического питания детей и подростков, занимающихся спортом, показали,

S.G. Makarova, E.A. Vishneva

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Long-Chain Polyunsaturated ω -3 and ω -6 Fatty Acids as Essential Nutrients in Different Periods of Childhood

The authors present modern data on the issue of rational nutrition of children in different periods of childhood. The most frequent types of disorders are listed; insufficient consumption of long-chain polyunsaturated fatty acids is among them. The authors show that this issue is actual not only in Russia, but also in a range of the developed countries. The authors give special attention to classification and biological role of polyunsaturated fatty acids, especially in the development of nervous and immune systems. The authors demonstrated importance of sufficient consumption of long-chain polyunsaturated fatty acids in the period of fetal development for antenatal prevention of atopic disease. The authors list methods of recovery from deficiency of polyunsaturated fatty acids in antenatal and neonatal periods and after the first year of life.

Key words: long-chain polyunsaturated fatty acids, classification, biological role, deficiency, prevention, recovery, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 80–88)

что даже в группе спортсменов-разрядников, к питанию которых должны предъявляться повышенные требования, отмечаются те же дефициты питания, что и в общей популяции. Различной степени выраженности дефицит энергетической ценности рациона был отмечен почти у половины обследованных детей, чаще в старшей возрастной группе (12–17 лет). При этом в большинстве случаев рацион был разбалансирован по ряду нутриентов: наиболее часто отмечалось дефицитное потребление белка (у 38% детей), полиненасыщенных жирных кислот (у 93%), кальция (у 52%) и избыточное потребление насыщенных жирных кислот (у 65%) [5].

Между тем недостаток эссенциальных факторов питания, несмотря на их небольшой в количественном выражении объем по отношению к питательным веществам рациона, может быть определяющим для здоровья человека.

Полиненасыщенные жирные кислоты, ряд из которых относится к незаменимым факторам питания, в последнее время признаны важнейшими микронутриентами, обеспечивающими нормальное развитие и поддержание баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме [6, 7].

Согласно определению, к полиненасыщенным относятся жирные кислоты с двумя и более двойными связями между углеродными атомами. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПНЖК) представляют собой алифатические углеводородные цепи, содержащие 18 и более атомов углерода и две или более двойные связи. Первая двойная связь может находиться у 3, 6, 7 или 9-го атома углерода, считая от того конца молекулы ДПНЖК, на котором находится метильная группа. В соответствии с этим ДПНЖК делят на семейства ω -3, ω -6, ω -7 или ω -9. ДПНЖК являются предшественниками образующихся из них биорегуляторов — эйкозаноидов, биологически активных веществ липидной природы. Эта группа веществ представлена простагландинами (PG), тромбоксанами (TX), лейкотриенами (LT), липоксинами (LX), а также гидроксикоэкозатраеновыми кислотами (HETE).

Часть полиненасыщенных жирных кислот может синтезироваться в клетке из насыщенных, однако в связи с отсутствием в организме человека ферментов, способных формировать двойные связи дальше 9-го атома углерода от карбоксильного остатка, некоторые

полиненасыщенные жирные кислоты являются незаменимыми для человека. К числу незаменимых относятся арахидоновая кислота, линолевая (ω -6 18:2 9, 12) и α -линоленовая (ω -3 18:3 9, 12, 15) кислоты, представляющие структурные элементы клеточных мембран и обеспечивающие нормальное развитие и адаптацию организма человека к неблагоприятным факторам окружающей среды. Незаменимые жирные кислоты подвергаются в организме дальнейшим превращениям: например, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты могут образовываться из α -линоленовой кислоты, а арахидоновая — из линолевой. При этом расположение двойных связей дистальнее 9-й остается неизменным, в связи с чем становится возможным классифицировать ПНЖК на ω -3 и ω -6 семейства, которые отличаются как по происхождению, так и по своему влиянию на организм. Млекопитающие организмы в значительной степени утратили способность к синтезу ряда ДПНЖК. Такие полиненасыщенные жирные кислоты, как α -линоленовая (α -ЛК), эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК), в большом количестве синтезируются фитопланктоном — пищевым субстратом для холодноводных морских рыб и других морских животных. Соответственно, рыба и некоторые морепродукты являются основным пищевым источником длинноцепочечных ω -3 ПНЖК для человека [8–10]. В некотором количестве ω -3 жирные кислоты также содержатся в ряде растительных масел (льняном, соевом, маслах из семян крестоцветных). ω -6 ДПНЖК в достаточном количестве поступают в организм с растительной пищей: они содержатся практически во всех растительных маслах и орехах. Докозапентаеновая кислота присутствует в рыбе, мясе млекопитающих и птиц. Наиболее значимые для организма человека ДПНЖК и их основные пищевые источники представлены в табл.

Недостаточное потребление с пищей ПНЖК — проблема не только России, такое потребление вообще характерно для западного типа питания. Так, в недавно опубликованных результатах популяционных исследований о состоянии питания населения Великобритании [11] показано, что, несмотря на активную пропаганду здорового питания, включая более широкое использование продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, потребление этого нутриента за последние 10 лет хоть и возросло, но все равно не достигло рекомендуемых величин. Такие же результаты показав

Таблица. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их основные пищевые источники

Класс ДПНЖК	Основные представители	Химическая структура	Основные пищевые источники
ω -6 семейство	Линолевая кислота	$C_{17}H_{31}COOH$	Подсолнечное, сафлоровое, кукурузное, хлопковое, соевое масла. Сырые фисташки, кедровые орехи, сырые семена подсолнуха, семена кунжута, тыквы
	Арахидоновая кислота	$C_{19}H_{31}COOH$	Сливочное масло, животный жир, особенно свиной, красное мясо, субпродукты и яйца
	Докозапентаеновая кислота	$C_{21}H_{35}COOH$	Красное мясо, мясо птиц. Рыба
ω -3 семейство	α -линоленовая кислота	$C_{17}H_{29}COOH$	Семена льна или льняное масло. Грецкие орехи, семена тыквы или масла из них. Масло из ростков пшеницы, рапсовое, соевое. Темно-зеленые листовые овощи, портулак
	Эйкозапентаеновая кислота	$C_{19}H_{31}COOH$	Печень трески. Морская рыба: лосось, скумбрия, сельдь, сардины, тунец, форель. Креветки
	Докозагексаеновая кислота	$C_{21}H_{33}COOH$	

ло исследование фактического потребления с питанием и определение уровня ДПНЖК в крови молодых людей Канады [12].

К сожалению, подобная ситуация отмечается также в странах с традиционно высоким потреблением продуктов морского происхождения. Оценка фактического питания молодых здоровых мужчин и женщин в Норвегии показала, что уровень потребления насыщенных жиров у них находится на верхней границе рекомендуемой нормы потребления, а ДПНЖК — на нижней. Уровень ДГК в плазме напрямую зависел от потребления рыбьего жира [13].

Результаты исследования Датского национального института общественного здоровья показывают, что потребление морепродуктов упало и у населения Гренландии, при этом данная тенденция наиболее выражена у детей и людей молодого возраста [14]. Следует отметить, что ситуация с резким снижением потребления морских продуктов в Гренландии требует отдельного обсуждения, поскольку традиционно составлявшее основу рациона гренландцев мясо тюленя и других морских млекопитающих в настоящее время содержит большое количество ртути, которая в свою очередь определяется в крови местного населения в количествах, значительно превышающих допустимые. Соответственно, отказавшись от традиционных продуктов из-за их токсичности, гренландцы лишились и источника важных микронутриентов [14].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДПНЖК

Чрезвычайно важная биологическая роль ω -3 и ω -6 ДПНЖК определяется двумя их главными функциями — структурной и метаболической. Первая заключается в том, что ДПНЖК являются ключевыми структурными компонентами фосфолипидов, встроенных как в клеточные, так и во внутриклеточные мембраны. Это определяет целый ряд их свойств, особенно текучесть, что в свою очередь влияет на функции всех без исключения клеток организма. Метаболическая роль ω -3 и ω -6 ДПНЖК лишь в малой степени определяется их энергетической функцией как пищевого субстрата, а в наибольшей — связана с разнообразием биологически активных веществ, образующихся в процессе их метаболизма. Так, ω -6 ДПНЖК являются предшественниками эйкозаноидов, сигнальных гормонов с разнообразной биологической активностью, молекул с про- и противовоспалительной, антитромботической, вазоконстрикторной и вазодилатационной активностью [8, 15, 16].

В клетках и тканях ДПНЖК встречаются не в свободном состоянии, а в ковалентно связанной форме в составе липидов различных классов: триацилглицеролов (триглицеридов), фосфоглицеридов (фосфолипидов), кардиолипина, сфинголипидов, эфиров стеролов и жирных кислот (например, эфиры холестерина, восков).

К числу ДПНЖК, имеющих наиболее значимые биологические эффекты, относят арахидоновую (АК) и докозагексаеновую кислоты. Арахидоновая кислота встречается во всех клеточных мембранах, является важной составляющей большинства периферических тканей и в больших количествах присутствует в нервных клетках. Основная часть АК в клетках связана с мембранными фосфолипидами. Уровень свободной АК очень невелик и является одним из наиболее важных факторов, опреде-

ляющих интенсивность образования эйкозаноидов. АК способна высвобождаться из мембранных фосфолипидов клеток под действием фосфолипазы. Кроме того, источником свободной АК могут быть плазменные липопротеины низкой плотности. АК является предшественником эйкозаноидов — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, которые участвуют в иммунорегуляции, воспалительных и других биологических процессах. Простагландины, в частности, участвуют в модулировании интенсивности и продолжительности воспалительных и иммунных реакций.

При употреблении пищи, богатой АК, повышается ее уровень в составе фосфолипидов мембран клеток кишечника, что увеличивает выработку простагландина E2 (ПГЕ2) с его провоспалительным эффектом.

Докозагексаеновая кислота в противоположность АК составляет лишь небольшой процент от общего количества жирных кислот, содержащихся в тканях, за исключением структур мозга и сетчатки. ДГК в противовес АК подавляет выработку ПГЕ2, а также продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL) 6, 8, 12, фактора некроза опухоли (TNF) α . Другими словами, ДГК обладает мощным противовоспалительным действием.

Обе ДПНЖК входят в состав всех иммунокомпетентных клеток, обеспечивая определенную направленность иммунного ответа. Соотношение ДПНЖК в мембранах иммунокомпетентных клеток может влиять на их взаимодействие и характер иммунного ответа. Например, такое определяемое составом фосфолипидов свойство мембран, как текучесть, является важнейшим фактором, определяющим активность фагоцитоза. Это обеспечивается особыми физико-химическими свойствами ДПНЖК. С увеличением длины углеводородной цепи и количества двойных связей падает температура плавления жирных кислот. Так, появление одной двойной связи в молекуле насыщенной стеариновой кислоты (18:0) и образование мононенасыщенной олеиновой кислоты (18:1) снижает температуру плавления с 60 до 16°C [17]. Соответственно, АК и ДГК при температуре тела 36–37°C становятся жидкими веществами [18]. Текучее состояние биомембран, придаваемое им ДПНЖК, позволяет поддерживать определенное микроокружение встроенных в мембрану ферментов, в том числе клеточных насосов, создает оптимальные условия для функционирования их активных центров, дает возможность поддерживать правильную конформацию клеточных рецепторов и, соответственно, обеспечивает правильное распознавание ими лигандов и антигенов. В результате жирнокислотный состав мембраны влияет на активность белков, служащих переносчиками металлов, рецепторами, сигнальными молекулами, энзимами. При активизации иммунные клетки высвобождают содержащиеся в них жирные кислоты, которые в дальнейшем перерабатываются и подвергаются метаболизму.

Наконец, состав жирных кислот биомембран влияет на их электрофизиологические свойства [19].

Все это определяет многообразные и чрезвычайно важные биологические эффекты ДПНЖК. Достаточное потребление ДПНЖК в последнее время рассматривается как один из важнейших факторов, определяющих здоровье ребенка и значительно влияющих на созревание, развитие и функционирование нервной системы и иммунитета.

ДПНЖК В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЗРЕНИЯ РЕБЕНКА

В настоящее время накоплено большое количество доказательств особой роли ДПНЖК класса ω -3 в созревании и функционировании центральной нервной системы у детей. Адекватное поступление ДПНЖК в период антенатального развития и в первые месяцы жизни ребенка рассматривается как фактор, определяющий развитие мозга и зрения.

Липиды составляют около 60% сухого вещества мозга, содержание ДПНЖК наиболее высоко в мембранах нервных клеток [10]. При этом в циркулирующей крови содержание ω -6 ПНЖК в 10 раз выше, чем содержание ω -3 ПНЖК в нервных клетках, а также в сетчатой оболочке, где, напротив, преобладает ДГК (C22:6 ω -3). Кроме того, именно ДГК преобладает в невральных синапсах [20–22]. АК и ДГК составляют в сумме 20% от общего содержания жирных кислот в составе фосфолипидов головного мозга.

В фосфолипидах мембран сетчатки глаза около 60% полиненасыщенных жирных кислот представлены ДГК, которая влияет на фоторецепторную функцию сетчатки через активацию зрительного пигмента родопсина [19, 23, 24].

Уровень АК и ДГК в мембранах нервных клеток оказывает значительное влияние на активность связанных с мембраной ферментов, функционирование мембранных рецепторов, распознавание антигенов, электрофизиологические свойства мембран. Как уже отмечалось, жирнокислотный состав фосфолипидов мембран влияет на их электрофизиологические свойства [19], чем, видимо, и определяется присутствие большого количества АК и ДГК в органах, проявляющих высокую электрофизиологическую активность, — в мозге и сетчатке глаза.

Соответственно, ДПНЖК участвуют в таких процессах, как нейрогенез, синаптогенез, миграция нейронов, миелинизация нервных волокон, и в результате обеспечивают нормальное развитие сенсорных, моторных, поведенческих функций за счет концентрации в синаптических мембранах и модуляции нейротрансмиссии. Чрезвычайно важная структурная и функциональная роль ДПНЖК для развивающегося мозга приводит к тому, что материнский, фетальный и неонатальный статус обеспеченности этим микронутриентом является важным фактором, определяющим здоровье ребенка в период раннего детства и во всей последующей жизни [25, 26].

Доказано, что снижение концентрации ДПНЖК в липидах мембран плода может приводить к нарушению образования специфических структур развивающегося мозга и необратимым изменениям в нем. Результаты исследований показывают, что дефицит ДГК во внутриутробном периоде сопряжен со снижением функциональных возможностей сетчатки и когнитивных функций в дальнейшем [27, 28].

В конце 90-х гг. были проведены рандомизированные контролируемые исследования, направленные на изучение влияния ДПНЖК на процессы созревания нервной системы и органа зрения у детей грудного возраста [29–33].

Оценка психомоторного развития осуществлялась с помощью шкалы развития Бейли (Bayley Scales of Infant Development): оценивались когнитивные функции, психомоторное развитие, моторные навыки, эмоции, разговорная речь, поведение и др.; зрительные функции — мето-

дом регистрации вызванных зрительных потенциалов. Определялись также концентрации ДПНЖК в плазме и фосфолипидах эритроцитов, определялся уровень физического развития. Результаты проведенных исследований показали, что дети, получавшие грудное молоко или детскую смесь, обогащенную ДПНЖК, имели значимо лучшие показатели когнитивных функций и остроты зрения по сравнению с детьми, получавшими небогащенные ДПНЖК смеси. Отмечалась также положительная корреляция между концентрацией АК и ДГК в плазме крови и фосфолипидах эритроцитов и коэффициентом интеллектуального развития детей в дальнейшем [34].

В исследованиях Willats и соавт. [35, 36] определяли влияние обогащения рациона ДПНЖК на когнитивное развитие в возрасте 3 и 10 мес. Было показано, что обогащение смеси ДПНЖК улучшало зрительную память у тех детей, чьи показатели были изначально хуже. Примечательно, что у этих же детей были снижены показатели физического развития, в частности масса тела при рождении (вероятно, они испытали внутриутробную задержку роста). В другой работе эти же авторы [36] показали, что дети, получавшие смесь, обогащенную ДПНЖК, к 10 мес достигали более высоких результатов в тестах на решение задач по достижению цели. Таким образом, несколько исследований, проведенных с использованием разных подходов, продемонстрировали положительное влияние обогащения смесей ДПНЖК на психомоторное развитие детей. При этом не обнаружено негативного влияния на развитие детей при одновременном обогащении смесей АК и ДГК. Вместе с тем, поскольку в ряде исследований все-таки удалось зафиксировать отрицательное влияние на рост недоношенных младенцев при употреблении смесей, обогащенных рыбьим жиром с большим содержанием эйкозапентаеновой кислоты, были даны рекомендации по ограничению последней в смесях для детского питания. В настоящее время долговременные эффекты обогащения смесей ДПНЖК по-прежнему изучаются.

Так, исследование, проведенное в ФГБУ «НЦЗД» РАМН, в котором изучались показатели физического и психомоторного развития доношенных детей в первые 4 мес жизни при вскармливании молочными смесями, отличающимися по жирнокислотному составу, показало, что обогащение молочных смесей ДПНЖК на уровне концентраций, определяемых в женском молоке, обеспечивает адекватное физическое развитие детей в возрасте до 4 мес и способствует гармоничному раннему психомоторному развитию [37].

ДПНЖК И ИММУНИТЕТ

Как уже отмечалось, полиненасыщенные жирные кислоты входят в состав мембран всех иммунокомпетентных клеток, влияя на направленность иммунного ответа. Известно, что определяющую роль в модуляции функции иммунной системы за счет их пластической и метаболической функции играют полиненасыщенные жирные кислоты, относящиеся к ω -3 и ω -6 группам ДПНЖК.

Повышение уровня ДГК или АК в рационе сопровождается увеличением их содержания в мембранах клеток иммунной системы, что влияет на функцию клетки, в частности текучесть мембран, строение иммунологических синапсов, рецепторную активность. Увеличение количества ω -3 жирных кислот в мембране изменяет расположение белков-рецепторов в иммунологических

синапсах и проводимость сигналов через мембрану лимфоцитов. Таким образом, меняется продукция цитокинов, снижается активность клеток-киллеров и активность пролиферации лимфоцитов [38].

Наиболее значимым механизмом действия ω -3 жирных кислот является продукция различных групп эйкозаноидов. Установлено, что ω -3 и ω -6 ДПНЖК являются субстратом для циклооксигеназ, участвующих в продукции эйкозаноидов; более того, ω -3 жирные кислоты подавляют активность циклооксигеназы и таким образом ингибируют продукцию эйкозаноидов из арахидоновой жирной кислоты [15, 16, 39]. Более высокий уровень ω -3 ДПНЖК в мембранах клеток снижает продукцию провоспалительных эйкозаноидов (PGE2, LTB4, TXA2) из ω -6 и увеличивает продукцию эйкозаноидов из ω -3 жирных кислот (PGE3, LTB5). Важно отметить, что эйкозаноиды, происходящие из ω -3 ДПНЖК, препятствуют действию провоспалительных ω -6 эйкозаноидов или имеют аналогичное, но намного менее сильное действие [40]. При этом взаимодействия эйкозаноидов более сложные: например, PGE2 и LTB4 ингибируют пролиферацию лимфоцитов, но обладают в некоторых ситуациях противоположным действием — LTB4 усиливает активность клеток-киллеров и продукцию цитокинов лимфоцитами.

Еще одним механизмом возможного влияния ω -3 ДПНЖК на иммунный ответ является изменение экспрессии генов. Изменения экспрессии генов, индуцированные ω -3 жирными кислотами, являются, по-видимому, результатом влияния жирных кислот на факторы транскрипции, известные как PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors). Активация PPAR может ингибировать активность макрофагов и продукцию TNF α , IL 1 и IL 6, а также активность NO-синтазы [41].

Известно, что для периода внутриутробного развития характерен иммунный ответ с преобладанием Th2 цитокинового профиля, который необходим для вынашивания беременности. Соответственно, сразу после рождения преобладает Th2 тип иммунного ответа, который в течение определенного срока после рождения под действием колоссального количества экзoантигенов, в первую очередь бактериального происхождения, переключается на Th1. Своевременное переключение ответа Th2 на Th1 и сбалансированность этих реакций определяет адекватность иммунного ответа ребенка. С. Field показала, что включение ДГК в детскую молочную смесь способствует увеличению продукции Th1 цитокинов (IFN γ , TNF α) и снижению продукции медиаторов Th2 типа [42]. В работе W. Mazurak было показано изменение фенотипа иммунокомпетентных клеток в ответ на обогащение рациона ДГК, что определялось по снижению основных маркеров воспаления [43].

Несомненно, что обеспеченность ДПНЖК влияет на иммунный ответ и у детей более старшего возраста и на протяжении всей последующей жизни. В связи с этим в последние годы большое внимание исследователей привлекает изучение влияния рационов с различным жирнокислотным составом на иммунный статус и резистентность к различным заболеваниям. Считается, что не только аллергические и аутоиммунные заболевания, но и такие, как атеросклероз, онкологические и другие, тесным образом связаны с иммунным статусом человека, в частности с избыточной воспалительной реакцией клеток иммунной системы. По мнению исследователей,

липиды, поступающие с питанием, являются ключевым регулятором функции иммунной системы [44]. Так, экспериментальные исследования показали, что кормление лабораторных животных (крыс) в период беременности и лактации маслами с различным содержанием ω -3 и ω -6 жирных кислот влияет на резистентность крысят к стрептококковой инфекции, при этом летальность крысят из ω -3 группы была достоверно ниже по сравнению с летальностью крысят ω -6 группы [45].

Экспериментальные и клинические исследования влияния ДПНЖК на иммунитет показали, что включение в рацион рыбьего жира, содержащего преимущественно ДПНЖК ω -3 группы, приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, что может быть важным при заболеваниях, сопровождающихся избыточной продукцией этих медиаторов [46].

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ДПНЖК, РОЛЬ ДЕФИЦИТА И ЕГО ВОСПОЛНЕНИЕ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ

Безусловно, наиболее драматично сказывается дефицит ДПНЖК на здоровье ребенка в ранние периоды его развития. Считается, что возможности синтеза ДПНЖК у детей грудного возраста снижены, поэтому даже при наличии достаточного уровня предшественников ДПНЖК в рационе у ребенка может наблюдаться дефицит их метаболитов: ω -3 — докозагексаеновой жирной кислоты и ω -6 — арахидоновой жирной кислоты, причем чаще выявляется дефицит ДГК, синтез которой менее активен, чем синтез АК. Именно поэтому этот класс жирных кислот привлекает особое внимание педиатров и нутрициологов.

Аntenатальный период и первый год жизни

Показано, что в антенатальном периоде в организм ребенка должны поступать не только эссенциальные жирные кислоты, но и их производные ДПНЖК, особенно АК и ДГК. В последний триместр беременности происходит усиленный захват и перенос АК и ДГК через плаценту к плоду. При этом ДГК преимущественно встраивается в мембраны клеток коры головного мозга [47].

Обеспеченность ДПНЖК в антенатальном периоде во многом определяется диетой матери. Показано, что уровень потребления матерью ДПНЖК влияет на содержание фосфолипидов в составе крови и вес ребенка при рождении. В ряде генетических исследований последних лет продемонстрировано, что обеспеченность этим эссенциальным фактором питания зависит не только от поступления с пищей, но и от генетически обусловленной активности десатуразы (ответственный ген *FADS2*). Изучая содержание ДПНЖК в пуповинной крови и сопоставляя его с генотипически обусловленной активностью материнской десатуразы, было показано, что уровень ДПНЖК лишь отчасти зависит от активности материнской десатуразы. Авторы пришли к выводу, что плод сам способен синтезировать ДПНЖК, причем ω -6 в большей степени, чем ω -3. Активность десатуразы плода также определяется генотипически [48].

Полиморфизм гена *FADS2*, по всей вероятности, определяет у разных пациентов активность эндогенного образования ДПНЖК, а также эффективность применения нутрицевтиков, содержащих ДПНЖК. В дальнейшем предполагается, что изучение полиморфизма генов, определяющих активность десатуразы, может дать воз-

возможность формирования более точных индивидуальных рекомендаций по дотации ДПНЖК [49]. ДПНЖК проходят плацентарный барьер как путем пассивного транспорта, так и за счет целого ряда специализированных транспортных белков, активность которых, в свою очередь, зависит от соответствующих факторов транскрипции. Соответственно, все эти факторы могут влиять на антенатальную обеспеченность ДПНЖК.

В течение последних лет получены доказательства, что обеспеченность матери ω -3 ДПНЖК в периоде беременности может определять иммунный ответ ребенка. J. H. Nageman и соавт. [50] проанализировали работы, опубликованные в период с 2009 по 2012 г. и посвященные влиянию дополнительного приема беременными ω -3 ДПНЖК (в виде рыбы, рыбьего жира или препаратов) на частоту аллергических и инфекционных заболеваний органов дыхания у детей. Авторы отмечают, что, несмотря на противоречивые результаты отдельных исследований, в большинстве работ получены доказательства протективного эффекта в отношении респираторных проявлений аллергии и атопического дерматита при дотации ω -3 ДПНЖК в периоде беременности, лактации и раннего детства.

В рандомизированном контролируемом исследовании D. J. Palmer и соавт. беременные из группы риска по развитию аллергии у младенца получали дополнительно к обычному рациону рыбий жир (900 мг ω -3 ДПНЖК в день) с 21-й нед гестации. Авторы не получили ожидаемого снижения общего уровня IgE-сенситизации у младенцев, однако в основной группе все же была ниже частота детской экземы и сенситизации к куриному яйцу [51]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что даже такая небольшая дотация ω -3 ДПНЖК, как дополнительный прием к основному рациону беременной женщины (с 20-й нед беременности и до родов) всего двух порций лосося в нед (дотация ω -3 ПНЖК составляла около 3,45 г ЭПК и ДГК), статистически значимо меняла показатели иммунного ответа ребенка (цитокинный профиль пуповинной крови). Авторы не обнаружили достоверной разницы между группами по общему уровню иммуноглобулина (Ig) E и частоте тяжелого атопического дерматита [52]. Однако, в другом рандомизированном исследовании, в котором беременные женщины из группы риска получали 1,6 г ЭПК и 1,1 г ДГК или плацебо с 25-й нед беременности и до 3,5 мес в период лактации, был доказан их протективный эффект в отношении IgE-опосредованных аллергических заболеваний у детей до двухлетнего возраста. При этом профилактическое действие прямо коррелировало с уровнем ω -3 ДПНЖК в плазме крови матерей и детей [53].

Результаты проведенных исследований позволяют предполагать, что изменение соотношения ДПНЖК в сторону увеличения в рационе жирных кислот ω -6 класса (в частности, АК) является одной из возможных причин роста распространенности аллергических заболеваний у детей. В любом случае, результаты проведенных исследований показывают, что увеличение в рационе беременной женщины доли ω -3 ДПНЖК снижает частоту сенситизации у ребенка к распространенным пищевым аллергенам и частоту тяжелого течения атопического дерматита на первом году жизни. Пока не ясно, на какой период детства распространяется протективный эффект. Применение рыбьего жира у детей также снижает риск

развития у них аллергических болезней, однако, профилактический эффект не носит настолько отдаленный характер [54].

Для младенца первых месяцев жизни адекватным питанием является материнское молоко. Оно же является оптимальным источником ДПНЖК. Существует корреляция между содержанием ДГК в диете матери и ее уровне в грудном молоке. Исследование уровней ДГК в материнском молоке в течение перинатального периода свидетельствует об увеличении уровней ДГК между 3-м и 14-м днями лактации (ДГК возрастает от 0,15 до 0,29 масс%) и уменьшении уровня ДГК к концу перинатального периода (0,19 масс% к 29-му дню). Усредненное содержание ПНЖК в зрелом женском молоке следующее: линолевая кислота (ω -6) — 8–30% от общего количества жирных кислот, АК (ω -6) — 0,5–0,8%, α -линоленовая кислота (ω -3) — 0,5–2,0%, ДГК (ω -3) — 0,1–0,4% [55].

Повышенная потребность детей первого года жизни в АК и ДГК обусловлена быстрым ростом мозга, вес которого в этот период увеличивается примерно в 3 раза. Недоношенные дети, внутриутробное развитие которых прерывается раньше срока, получают, следовательно, недостаточно ДПНЖК в антенатальный период. Имеются также данные, что ферментные системы недоношенных младенцев характеризуются особенно низкой способностью метаболизировать эссенциальные жирные кислоты в ДПНЖК, недостаточной для удовлетворения потребностей в них растущего организма [56]. Это стало научным обоснованием для обогащения детских молочных смесей ДПНЖК, причем в первую очередь были обогащены смеси для недоношенных детей.

Были определены требования к содержанию ДПНЖК в смесях для детского питания:

- содержание ω -3 ДПНЖК должно составлять максимум 1% к общему содержанию жира;
- содержание ω -6 ДПНЖК должно составлять максимум 2% к общему содержанию жира (для АК — 1% от общего содержания жира);
- уровень ЭПК не должен превышать содержание ДГК.

Минимальные уровни АК и ДГК в смесях для детского питания, рекомендованные Мюнхенской рабочей группой по ДПНЖК, следующие: в смесях для недоношенных детей АК — 0,4% от общего содержания жирных кислот, ДГК — 0,35%; в смесях для доношенных детей АК — 0,35%, ДГК — 0,2%.

В настоящее время ДПНЖК вводятся в состав гипоаллергенных лечебных и профилактических смесей. Так, данный микронутриент включен в большинство смесей на основе умеренно гидролизованного молочного белка, предназначенных для питания детей из группы риска по развитию аллергических реакций, а также в ряд продуктов лечебного назначения на основе высокогидролизованного молочного белка. В последние годы ДПНЖК вводят в состав не только заменителей женского молока, но и продуктов прикорма, а также продуктов, предназначенных для питания детей старше 1 года.

Достаточная обеспеченность ДПНЖК в период внутриутробного развития в настоящее время признана одним из важнейших факторов антенатальной профилактики атопии. В недавнем мультицентровом исследовании С. К. Dotterud и соавт. использование комплекса мероприятий, включавших дополнительный прием матерью и ребенком ω -3 ДПНЖК или употребление жирной рыбы,

исключение табакокурения и сырости в доме, привело к достоверному снижению астмы у детей на протяжении 2-летнего срока наблюдения. При этом авторы отмечают, что снижение частоты дерматита и эпизодов одышки не было достоверным [57].

Дети старше 1 года

Как уже отмечалось, влияние обеспеченности ДПНЖК на иммунный ответ и функции нервной системы распространяется далеко за пределы раннего детства. Если у детей первого года жизни адекватность рациона по содержанию эссенциальных жирных кислот обеспечивается за счет их достаточного количества в детских смесях и других специализированных детских продуктах, то у детей старше года коррекция рациона по микронутриентному составу требует специальных диетологических мероприятий.

Для детей более старшего возраста с целью обеспечения адекватного поступления в их организм ДПНЖК обоих семейств (ω -3 и ω -6) в пищевой рацион рекомендуется включать следующие продукты:

- растительные масла (подсолнечное и кукурузное, являющиеся источником ω -6 жирных кислот, соевое, рапсовое или льняное масла, содержащие смесь ω -6 и ω -3 кислот);
- рыбу, в особенности жирную (камбалу, скумбрию, сельдь иваси и др.), содержащую значительные количества ω -3 жирных кислот — ДГК и ЭПК;
- другие продукты животного происхождения — свинина, баранина, говядина, курятина, куриные яйца.

Например, содержание ω -3 ДПНЖК в 100 г продукта животного происхождения следующее: скумбрия — 2,5 г; лосось — 1,8 г; сельдь — 1,6 г; тунец — 1,6 г; говядина — 0,25 г; баранина — 0,5 г.

Согласно утвержденным в Российской Федерации нормам потребления пищевых веществ [58], физиологическая потребность в ПНЖК для взрослых составляет 6–10% от калорийности суточного рациона, для детей — 5–10% от калорийности суточного рациона.

Определены также нормы потребления ДПНЖК ω -6 и ω -3. Физиологическая потребность для взрослых составляет 8–10 г/сут ω -6 жирных кислот и 0,8–1,6 г/сут ω -3 жирных кислот, или 5–8% от калорийности суточного рациона для ω -6 и 1–2% — от калорийности суточного рациона для ω -3. Оптимальное соотношение в суточном рационе ω -6 и ω -3 жирных кислот должно составлять 5–10:1. Для детей от 1 года до 14 лет физиологическая потребность в ω -6 и ω -3 жирных кислотах составляет 4–9 и 0,8–1% от калорийности суточного рациона, для детей от 14 до 18 лет — 5–8 и 1–2%, соответственно [58]. Согласно европейским рекомендациям, для поддержания хорошего здоровья как минимум необходимо получать в сумме 0,45–0,50 г в день ЭПК и ДГК [59].

Однако, как уже отмечалось выше, популяционные исследования в России и за рубежом говорят о недостаточном потреблении продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты [2–4, 11, 14]. Считается, что исторически содержание ω -3 и ω -6 ДПНЖК было уравновешено в соотношении 1–4:1. Это достигалось за счет большого количества зеленых листовых овощей в диете, содержащих небольшие количества ω -3 ДПНЖК. В мясе животных при традиционном типе животноводства также наблюдалось уравновешенное содержание ДПНЖК, поскольку основным кормом для животных были

те же листовые растения. Интенсификация сельского хозяйства, использование кормов для животных и одновременно изменение типа питания с включением в рацион большого количества растительных масел с высоким содержанием ω -6 ДПНЖК привело к тому, что в современной западной диете соотношение ω -3 и ω -6 ДПНЖК составляет около 10–30:1.

В связи с этим в настоящее время научно обоснованы такие направления в диетологии, как создание обогащенных продуктов и использование нутрицевтиков [2].

Помимо этого, существует определенная категория больных, получающих ограниченные рационы в связи с медицинскими показаниями. Наиболее показательным примером служат дети с множественной пищевой аллергией, длительно соблюдающие гипоаллергенную диету. Поскольку рыба, как высокоаллергенный продукт, традиционно исключается из питания этой категории больных, рацион их становится еще более дефицитным по конкретной ДПНЖК. Для коррекции состава рациона у детей с пищевой аллергией по содержанию эссенциальных жирных кислот эффективно использование препаратов ДПНЖК [60], которые назначаются под контролем переносимости и при условии отсутствия в анамнезе тяжелых и выраженных реакций на рыбу, особенно на минимальные ее количества.

Еще одна проблема детского возраста — «пищевые предпочтения» или «избирательный аппетит», ее обсуждение не входит в задачи данного обзора, однако существует хорошо известный факт: многие дети не едят определенные продукты просто потому что «не хотят». Именно поэтому для детской практики актуальным является создание нутрицевтиков, удобных в применении и обладающих хорошими органолептическими свойствами.

По мнению витаминологов, дополнительная дотация витаминов и других микронутриентов к рациону современного человека совершенно необходима, при этом микронутриенты наилучшим образом усваиваются в сочетании друг с другом, например в составе комплексных препаратов [2, 3]. Так, комплекс Пиковит Омега-3, предназначенный для детей старше 3 лет, представляет собой комбинацию из 10 витаминов и ω -3 жирных кислот. Витамины А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, D, Е, фолиевая и пантотеновая кислота включены в состав препарата в физиологических количествах, не превышающих суточную возрастную потребность, что делает возможным длительное применение нутрицевтика. ДПНЖК, источником которых является рыбий жир, представлены в предлагаемом комплексе в количествах 125 мг ЭПК и 80 мг ДГК, что в сумме составляет 205 мг и покрывает 25% суточной потребности в этом нутриенте у детей 3–7 лет и 20% суточной потребности у детей 7–11 лет. Такое, с одной стороны, значимое, а с другой — не слишком высокое содержание ДПНЖК в Пиковит Омега-3 позволяет адекватно корректировать недостаток ДПНЖК в рационе ребенка. Поскольку витамин А и витамин D усиливают положительные эффекты ДПНЖК, а витамин Е как один из сильнейших антиоксидантов защищает ω -3 жирные кислоты от окисления, это становится еще одним преимуществом введения ω -3 ДПНЖК именно в состав поливитаминного комплекса. Дополнительным и немаловажным в детской практике преимуществом комплекса Пиковит Омега-3 является удобная форма выпуска (в виде сиропа с хорошими органолептическими свойствами) и назначения — однократно в сутки.

Эффективность дополнительного приема ДПНЖК для профилактики и в комплексной терапии самых различных патологических процессов в настоящее время доказана.

N. Sinn с соавт. проанализировали 41 рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, посвященное эффективности применения ДПНЖК у больных всех возрастных периодов с самыми различными нарушениями со стороны нервной системы [61]. В том числе проанализированы исследования эффективности применения эссенциальных ДПНЖК у детей с синдромом дефицита внимания. Известно, что у детей с подобными нарушениями отмечается пониженный уровень полиненасыщенных жирных кислот в крови. Показано влияние приема ДПНЖК на ряд когнитивных функций и поведение у этой категории детей [62]. В исследовании Р. Montgomery и соавт., изучивших уровень ДГК и ЭПК в крови у 7–9-летних школьников [63], низкая обеспеченность ДГК ассоциировалась со снижением способности к чтению, эмоциональной гиперлабильностью и психологическими проблемами в общении с родителями. Положительное влияние дополнительного приема ДПНЖК на когнитивные функции детей 5–6 лет показано в отечественных исследованиях [64].

При дополнительной дотации ДПНЖК также показан положительный эффект, обусловленный гипопиолидеми-

ческим, гипотензивным, тромболитическим, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием кислот, у больных сахарным диабетом, при метаболическом синдроме, воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, болезнях почек и сердца, остеопорозе [65]. В настоящее время большинство авторов рекомендует прием ЭПК и ДГК в дозе до 0,5 г в день для профилактики и до 1,0 г в день для лечения сердечно-сосудистых и большинства других заболеваний.

Таким образом, ДПНЖК являются важнейшим эссенциальным нутриентом, обеспечивающим полноценное развитие ребенка во все возрастные периоды, начиная с антенатального. Популяционные исследования говорят о явно недостаточном потреблении ДПНЖК при современном типе питания. Соответственно, требуется коррекция жирнокислотной обеспеченности детей во все возрастные периоды за счет обогащения продуктов детского питания или использования нутрицевтиков и препаратов, содержащих ω -3 и ω -6 ДПНЖК. В научном плане необходимы исследования, которые на основании изучения генетически определенных особенностей метаболизма ДПНЖК, а также с учетом особенностей и различий биологических эффектов ω -3 ДПНЖК, сделают возможным максимально индивидуализировать дотацию ДПНЖК в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Санкт-Петербург: Наука. 1991. 271 с.
2. Намазова Л.С., Торшхоева Р.М., Боровик Т.Э., Степанова Т.Н., Макарова С.Г. и соавт. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (3): 76–81.
3. Тутельян В.А., Спиричев В.Б. Микронутриенты в питании здорового и больного человека (справочное руководство по витаминам и минеральным веществам). М. 2002. 423 с.
4. Беляев Е.Н., Чибураев В.И., Иванов А.А. и др. Характеристика фактического питания и здоровья детей в регионах Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2000; 6: 3–7.
5. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Коденцова В.М. и соавт. Питание детей-спортсменов. Современные подходы. В сб.: Питание — основа образа жизни и здоровья в условиях севера. Якутск. 2012. С. 165–169.
6. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот. *Вопр. детской диетологии*. 2004; 2 (6): 25–30.
7. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека: Справочник по диетологии. Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. М.: Медицина. 2002. С. 25–32.
8. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54: 438–463.
9. Harris W.S., von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*. 2004; 39: 212–220.
10. Hamilton J., Greiner R., Salem N., Jr., Kim H.-Y. Omega-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids*. 2000; 35: 863–869.
11. Pot G.K., Prynn C.J., Roberts C. et al. National Diet and Nutrition Survey: fat and fatty acid intakes from the first year of the rolling programme and comparison with previous surveys. *Br J Nutr*. 2012; 107 (3): 405–415.
12. Garneau V., Rudkovska I., Paradis A.M. et al. Omega-3 fatty acids status in human subjects estimated using a food frequency questionnaire and plasma phospholipids levels. *Nutr J*. 2012 Jul 9; 11: 46.
13. Min Y., Blois A., Geppert J., Khalil F., Ghebremeskel K., Holmsen H. Dietary fat intake, circulating and membrane fatty acid composition of healthy Norwegian men and women. *J Hum Nutr Diet*. 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
14. Bjerragrd P., Mulvad G. The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health. *Int J Circumpolar Health*. 2012 Jul 10; 71: 18588.
15. Russel F.D., Burgin-Maunders C.S. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*. 2012 Nov 13; 10 (11): 2535–59.
16. Oh S.F., Vickery T.W., Serhan Ch.N. Chiral Lipidomics of E-Series Resolvins: Aspirin and the Biosynthesis of Novel Mediators. *Biochim Biophys*. 2011; 1811 (11): 737–747.
17. Uauy R., Castillo C. Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods. *J Nutr*. 2003; 133: 2962–2972.
18. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3-х т. М.: Мир. 1985; 1: 325–351.
19. Uauy R., Birch E., Birch D. et al. Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infant. *J Pediatr*. 1992; 120: 168–180.
20. Salem N., Jr., Litman B., Kim H.-Y., Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid. *Lipids*. 2001; 36: 945–959.
21. Salem N., Kim H.-Y., Yergey J.A. Docosahexaenoic acid: membrane function and metabolism. In: Simopoulos A.P., Kifer R.R., Martin R.E. ed. Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods. Academic Press; Orlando, FL, USA. 1986. P. 263–317.
22. Bourre J.-M., Dumont O. The administration of pig brain phospholipids versus soybean phospholipids in the diet during the period of brain development in the rat results in greater increments of brain docosahexaenoic acid. *Neurosci Lett*. 2002; 335: 129–133.
23. Farquharson J., Cockburn F., Patrick W.A. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet*. 1992; 340: 810–813.

24. Кузенкова Л.М., Намазова Л.С., Балканская С.В., Увакина Е.В. Поливитаминные и полиненасыщенные жирные кислоты в терапии гиперактивного расстройства с дефицитом внимания у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (3): 74–79.
25. Asim K., Dutta-Roy. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 315–322.
26. Eidelman A.I. The effect of long chain polyunsaturated fatty acids on infant development. *Infant Nutrition*. 2000–2001. P. 21–29.
27. Innis S.M. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res*. 1986; 30: 39–103.
28. Uauy R., Treen M., Hoffman D. Essential fatty acid metabolism and requirements during development. *Semin Perinatol*. 1989; 13: 118–130.
29. Makrides M., Neumann M.A., Simmer K. et al. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet*. 1995; 345: 1463–1468.
30. Birch E.E., Hoffman D.R., Uauy R. et al. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res*. 1998; 44: 201–209.
31. Birch E.E., Garfield S., Hoffman D.R. et al. A randomised controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42: 174–181.
32. Hoffman D.R., Birch E.E., Birch D.G. et al. Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31: 540–553.
33. Carlson S.E., Ford A.J., Werkman S.H., Peeples J.M., Koo W.W. Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexaenoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *Pediatr Res*. 1996; 39: 882–888.
34. Agostoni C., Trojan S., Bellu R. et al. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice: The role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res*. 1995; 38: 262–266.
35. Willatts P., Forsyth J.S., Dimodugno V.R. et al. The effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant attention and cognitive behaviour. In: T.J. David, ed. Major controversies in infant nutrition: International congress and symposium series No 215. London: Royal Society of Medicine. 1996. P. 57–70.
36. Willatts P., Forsyth J.S., Dimodugno M.K. et al. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet*. 1998; 352: 688–691.
37. Суржик А.В., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л. и др. Влияние детских молочных смесей, обогащенных длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, на психомоторное развитие грудных детей. *Материалы IX Конгресса педиатров России*. М. 2004. С. 407.
38. Calder P.C. Immunonutrition. *BMJ*. 2003; 327: 117–118.
39. Hwang D. Essential fatty acids and immune response. *FASEB J*. 1989; 3: 2052–2061.
40. Murakami K., Idle T., Suzuki M. et al. Evidence for direct binding of fatty acids and eicosanoids to human peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 260: 609–613.
41. Field C., Van Aerde J., Robinson L. et al. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br J Nutrition*. 2008; 99: 91–99.
42. Mazurak V., Lien V., Field C. et al. Long-chain polyunsaturated fat supplementation in children with low docosahexaenoic acid intakes alters immune phenotypes compared with placebo. *JPGN*. 2008; 46: 570–579.
43. Cunningham-Rundles S. Is the fatty acid composition of immune cells the key to normal variations in human immune response? *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 1096–1097.
44. Rayon J., Carver J., Wyble L. et al. The fatty acids composition of maternal diet affects lung prostaglandin E2 level and survival from group B Streptococcal sepsis in neonatal rat pups. *J of Nutr*. 1997; 127 (10): 1989–92.
45. McCowen K., Bistrian B. Immunonutrition: problematic or problem solving? *AJCN*. 2003; 77: 764–770.
46. Farquharson J., Cockburn F., Patrick W.A. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *The Lancet*. 1992; 340: 810–813.
47. Lattka E., Koletzko B., Zellinger S. et al. Umbilical cord PUFA are determined by maternal and child fatty acid desaturase (FADS) genetic variants in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Br J Nutr*. 2013; 109 (7): 1196–1210.
48. Van de Rest O., van Hooiljdonk L.W., Doets E. et al. B vitamins and n-3 fatty acids for brain development and function: review of human studies. *Ann Nutr Metab*. 2012; 60 (4): 272–92.
49. Hageman J.H., Hooyenga P., Diersen-Schade D.A. et al. The impact of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on respiratory illness in infants and children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12 (6): 564–73.
50. Palmer D.J., Sullivan T., Gold M.S. et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012; 344: 184.
51. Noakes P.S., Viachava M., Kremmyda L.S. et al. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95 (2): 395–404.
52. Furuhiem C., Warstedt K., Fageras M. et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22 (5): 505–14.
53. Milles E.A., Calder P.C. Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids And Allergic Diseases In Infancy And Childhood. *Calder PC*. 2013 May 16. [Epub ahead of print].
54. Конь И.Я., Шилина Н.М., Вольфсон С.Б., Георгиева О.В. Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей. *Лечащий врач*. 2006; 1.
55. Carnielli V.P., Wattimena D.J.L., Luijckendijk I.H.T. et al. The very low birth weight infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatr Res*. 1996; 40: 169–174.
56. Dotterud C.K., Storro O., Simpson M.R. et al. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health*. 2013; 13: 123.
57. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. М., 2008.
58. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Advice on Fish Consumption: Benefits & Risks. [accessed on 5 September 2012]. Available online: http://www.sacn.gov.uk/pdfs/fics_sacn_advice_fish.pdf
59. Sinn N., Milte C., Howe Peter R.C. Oiling the Brain: A Review of Randomized Controlled Trials of Omega-3 Fatty Acids in Psychopathology across the Lifespan. *Nutrients*. 2010; 2 (2): 128–170.
60. Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Баранник В.А., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Вознесенская Н.И. Обоснованность применения поливитаминных препаратов у детей с атопическим дерматитом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 60–66.
61. Richardson A.J. Clinical trials of fatty acid supplementation in ADHD. In: A.I.M. Glen, M. Peet, D.F. Horrobin, ed. Phospholipid Spectrum Disorders in Psychiatry and Neurology. *Marius Press; Carnforth, UK*. 2003. P. 529–541.
62. Richardson A.J., Puri B.K. A randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry*. 2002; 26: 233–239.
63. Montgomery P., Burton J.R., Sewell R.P. et al. Low Blood Long Chain Omega-3 Fatty Acids in UK Children Are Associated with Poor Cognitive Performance and Behavior: A Cross-Sectional Analysis from the DOLAB Study. *PLoS One*. 2013 Jun 24; 8 (6): e66697.
64. Конь И.Я., Шилина Н.М., Коростелева М.М., Буданцева С.В. Исследование влияния рыбьего жира как источника омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на когнитивные функции школьников 5–6 лет. *Педиатрия*. 2009; 87 (1): 84–88.
65. Lorente-Cerbian S., Costa A.G., Navas-Carretero S. et al. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem*. 2013 Jun 22. [Epub ahead of print].