

С.Г. Макарова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Современные представления о влиянии длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие нервной системы у детей

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадьевна, доктор медицинских наук, врач-диетолог, главный научный сотрудник отдела клинических исследований в педиатрии НЦЗД, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 970-14-20, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 29.12.2014 г., принята к печати: 06.02.2015 г.

В статье изложены современные взгляды на роль длинноцепочечных полиненасыщенных кислот (ДЦПНЖК) в развитии и функционировании нервной системы ребенка. Несмотря на то, что ДЦПНЖК необходимы человеку в небольших количествах по сравнению с другими питательными веществами, обеспеченность эссенциальными жирными кислотами на ранних этапах развития ребенка имеет критическое значение не только в детстве, но и в долгосрочной перспективе. Изучение многочисленных функций ДЦПНЖК привело к тому, что достаточное их потребление с пищей в последнее время рассматривается как один из важнейших факторов, определяющих здоровье ребенка и значительно влияющих на созревание, развитие и функционирование нервной системы и органа зрения. Обеспеченность организма активными ДЦПНЖК зависит не только от поступления их предшественников или непосредственно самих кислот с пищей, но и от активности эндогенных десатураз, что обусловлено генетически. Обсуждаются основные факторы, влияющие на обеспеченность ребенка ДЦПНЖК, начиная с внутриутробного периода развития, постнатального периода, раннего детства и в старшем возрасте, а также состояния, связанные с их дефицитом.

Ключевые слова: длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, нервная система, докозагексаеновая кислота, арахидоновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, ω-3 жирные кислоты.

(Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 55–63)

ВВЕДЕНИЕ

Понятие оптимального питания подразумевает адекватное поступление всех питательных веществ, необходимых для энергообеспечения, а также для метаболических и репаративных (пластических) процессов во всех органах и системах человека. Питание ребенка, помимо этого, должно отвечать его потреб-

ностям в нутриентах, необходимых для роста и развития. В настоящее время показано, что обеспеченность различными макро- и микронутриентами в первые 1000 дней жизни человека (начиная с момента образования зиготы) имеет чрезвычайно важное значение для его здоровья. В результате было сформулировано такое понятие, как «программирование питанием». В декла-

S.G. Makarova^{1, 2}, Ye.A. Vishnyova¹¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Modern Views on the Impact of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids on the Development of the Child's Nervous System

The article presents current views on the role of long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) in the development and functioning of the child's nervous system. Despite the fact that a person needs LCPUFAs in small amounts, if compared with other nutrients, the provision of essential fatty acids in the early stages of the child's development is critical not only in childhood, but also in the long run. The study of multiple LCPUFA functions leads to the fact that their adequate dietary intake has recently been regarded as one of the most important factors that determine the health of a child and significantly affect the maturation, development and functioning of the nervous system and visual organs. Provision of body with active LCPUFAs depends not only on intake of their predecessors or acids themselves together with food, but also on the activity of endogenous desaturases, which is determined by genes. The article describes the main factors affecting the supply of LCPUFAs to the child's body in prenatal period of development, postnatal period, early childhood and later life, as well as conditions associated with deficits of LCPUFAs.

Key words: long-chain polyunsaturated fatty acids, nervous system, docosahexaenoic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, ω-3 fatty acids.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (1): 55–63)

рации конференции по питанию, прошедшей под эгидой Продовольственной и сельскохозяйственной организации (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ноябре 2014 г., отмечено, что питанию ребенка в этом возрастном периоде должно быть уделено самое пристальное внимание [1].

Результаты исследований показали, что недостаточное потребление на ранних стадиях развития ребенка ряда нутриентов имеет критическое значение не только в период детства, но и в долгосрочной перспективе. При этом внимание исследователей привлекают те вещества, синтез которых метаболическими системами человека невозможен или ограничен — т.н. эссенциальные (незаменимые) факторы питания. Несмотря на то, что в большинстве своем они необходимы человеку в небольших количествах по сравнению с другими питательными веществами рациона, обеспеченность эссенциальными нутриентами может стать определяющим фактором для здоровья человека.

Полиненасыщенные жирные кислоты, ряд которых относится к незаменимым факторам питания, являются одним из важнейших микронутриентов, обеспечивающих нормальное развитие и поддержание баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме [2, 3]. К полиненасыщенным относятся жирные кислоты с двумя и более двойными связями между углеродными атомами. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) представляют собой алифатические углеводородные цепи, содержащие 18 и более атомов углерода и 2 или более двойные связи. Первая двойная связь может находиться у 3, 6, 7 или 9-го атома углерода, считая от того конца молекулы ДЦПНЖК, на котором находится метильная группа.

ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ДЦПНЖК

Часть полиненасыщенных жирных кислот могут 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 ДЦПНЖК являются незаменимыми для человека. Наиболее изученные ДЦПНЖК относятся к семействам $\omega 3$ и $\omega 6$, которые отличаются как по происхождению, так и по своему влиянию на организм. Их важность для организма человека связана с тем, что млекопитающие утратили способность к синтезу этих жирных кислот. Такие жирные кислоты, как α -линоленовая, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислота, в большом количестве синтезируются фитопланктоном, являющимся пищей для холодноводных морских рыб и других морских животных, поэтому основным пищевым источником длинноцепочечных $\omega 3$ жирных кислот для человека являются рыба и некоторые морепродукты [4–6]. В небольшом количестве $\omega 3$ жирные кислоты содержатся в ряде растительных масел (льняном, соевом, маслах из семян крестоцветных). ДЦПНЖК $\omega 6$ в достаточном количестве поступают в организм человека с растительной пищей: они содержатся практически во всех растительных маслах и орехах. Докозапентаеновая (ДПК) кислота присутствует в рыбе и мясе млекопитающих и птиц. К важным в нутритивном отношении ДЦПНЖК, согласно последним рекомендациям FAO, следует отнести еще ряд менее изученных ДЦПНЖК (табл.) [4, 6, 7]. К числу незаменимых относятся линолевая ($\omega 6$ 18:2 $\Delta 9,12$), α -линоленовая ($\omega 3$ 18:3 $\Delta 9,12,15$) кислота, а также ДГК [7].

Недостаточное потребление эссенциальных жирных кислот в настоящее время рассматривают как фактор, способствующий формированию различной патологии. Изучая причины дефицита в историческом аспекте, следует отметить, что количество и качество жиров, потребляемых с пищей, претерпели значительные изменения за последние 10 тыс. лет [8]. Одновременно с изменением окружающей среды, являющимся результатом деятельности человека, появились т.н. болезни цивилизации,

Таблица. Важные в нутритивном отношении длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их основные пищевые источники (составлено в соответствии с [4, 6, 7])

Название ДЦПНЖК	Международная аббревиатура	Основные пищевые источники
Семейство $\omega 6$		
Линолевая кислота	18:2n-6 (LA)	Большинство растительных масел
γ -Линолевая кислота	18:3n-6 (GLA)	Масло примулы вечерней, огуречника и черной смородины
Дигомо- γ -линолевая кислота	20:3n-6 (DHGLA)	Очень в небольших количествах содержится в тканях животных
Арахидоновая кислота	20:4n-6 (AA)	Сливочное масло, животный жир, печень, яйца
Докозатетраеновая кислота	22:4n-6	В небольших количествах содержится в тканях животных
Докозапентаеновая кислота	22:5n-6 (DPA)	В очень небольших количествах содержится в тканях животных
Семейство $\omega 3$		
α -Линоленовая кислота	18:3n-3 (ALA)	Семена льна или льняное масло, рапсовое, соевое масло, масло периллы Темно-зеленые листовые овощи
Стеарионовая кислота	18:4n-3 (SDA)	Рыбий жир, масло черной смородины, конопляное масло
Эйкозапентаеновая кислота	22:5n-3 (EPA)	Рыбий жир, рыба, особенно жирная (лосось, сельдь, хамса, корюшка, скумбрия) Бурые водоросли
Докозапентаеновая кислота	22:5n-3 (n-3DPA)	Рыбий жир, рыба, особенно жирная (лосось, сельдь, хамса, корюшка, скумбрия)
Докозагексаеновая кислота	22:6n-3 (DHA)	Рыбий жир, рыба, особенно жирная (лосось, сельдь, хамса, корюшка, скумбрия) Бурые водоросли

которые отражают несоответствие быстро трансформирующихся условий обитания и медленно адаптирующегося генома. Так, одной из существенных перемен, произошедших в питании, признано увеличившееся потребление насыщенных жиров и линолевой кислоты и недостаточное потребление $\omega 3$ ДЦПНЖК — α -линоленовой кислоты растительного происхождения, ЭПК и ДГК, содержащихся в рыбе и морепродуктах [1, 7, 8]. Считается, что содержание $\omega 3$ и $\omega 6$ ДЦПНЖК в первоначальном рационе человека было уравновешено в соотношении от 1:1 до 4:1, что достигалось за счет большого количества зеленых листовых овощей в диете, содержащих $\omega 3$ жирные кислоты. В мясе животных при традиционном типе животноводства также наблюдалось уравновешенное содержание ДЦПНЖК, поскольку основным кормом для животных были те же листовые растения. Развитие сельского хозяйства, а затем интенсивное использование в нем прогрессивных технологий, применение кормов для животных и одновременно изменение типа питания человека с включением в рацион большого количества растительных масел с высоким содержанием $\omega 6$ ДЦПНЖК привело к тому, что в современной западной диете соотношение $\omega 3$ и $\omega 6$ ДЦПНЖК составляет 10–30:1.

Недостаточное потребление с пищей ДЦПНЖК — проблема всех развитых стран. Проведенные Институтом питания (Россия) популяционные исследования свидетельствуют о недостаточном потреблении продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты [9–11]. В недавно опубликованных результатах популяционных исследований состояния питания населения Великобритании показано, что, несмотря на активную пропаганду здорового питания, в т. ч. рекомендации по более широкому использованию продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, потребление этого нутриента за последние 10 лет хотя и возросло, но все равно не достигло рекомендуемых величин [12]. Такие же результаты дало изучение обеспеченности ДЦПНЖК молодого населения Канады [13].

К сожалению, подобная ситуация отмечается также в странах с традиционно высоким потреблением продуктов морского происхождения. В Норвегии уровень потребления насыщенных жиров среди молодых здоровых мужчин и женщин находится на верхней границе

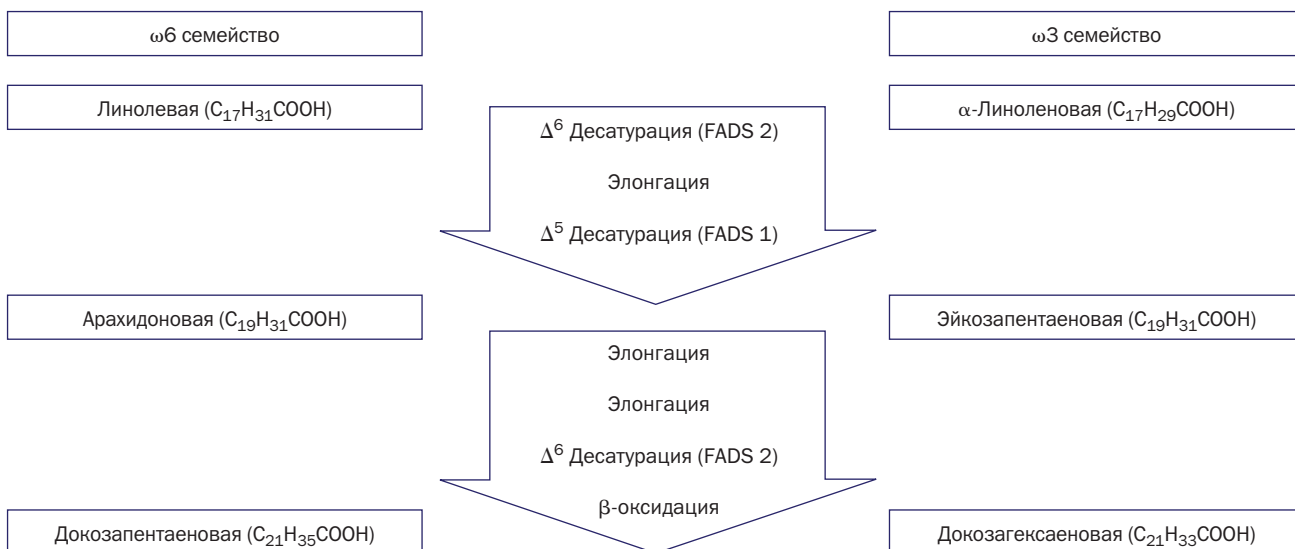
рекомендуемой нормы, а ДЦПНЖК — на нижней. При этом содержание ДГК в плазме крови напрямую зависит от потребления рыбьего жира [14].

Употребление в пищу морепродуктов также снизилось у населения Гренландии; такая тенденция наиболее выражена у детей и людей молодого возраста [15]. Это связано со снижением потребления мяса тюленя и других морских млекопитающих, ранее традиционно составлявших основу рациона гренландцев, которое в настоящее время содержит ртуть в высокой концентрации.

Незаменимые жирные кислоты подвергаются в организме дальнейшим превращениям. Так, например, ЭПК и ДГК могут образовываться из α -линоленовой кислоты, а арахидоновая — из линолевой (рис. 1). ДЦПНЖК $\omega 3$ не могут конвертироваться в жирные кислоты семейства $\omega 6$ и наоборот. В результате жирные кислоты двух семейств конкурируют за одни и те же ферменты, осуществляющие элонгацию и десатурацию [16]. При поступлении с пищей при западном типе питания избыточного количества ДЦПНЖК семейства $\omega 6$ (при котором 80–90% полиненасыщенных жирных кислот рациона представлены $\omega 6$ α -линоленовой кислотой) потребление превышает возможности $\omega 6$ десатуразы. В результате ограничивается синтез ДЦПНЖК $\omega 3$, являющихся производными α -линоленовой жирной кислоты, а α -линоленовая кислота накапливается в крови и тканевых липидах. Соответственно, для оптимизации баланса ДЦПНЖК в организме необходима не только дотация жирных кислот класса $\omega 3$, но и снижение потребления жиров с высоким содержанием $\omega 6$ жирных кислот [17].

Обеспеченность организма активными ДЦПНЖК зависит не только от поступления их предшественников или непосредственно самих кислот с пищей, но и от активности десатураз, что обусловлено генетически. В 2006 г. были опубликованы первые данные о связи жирнокислотного состава сывороточных фосфолипидов с генами, определяющими активность десатураз жирных кислот (fatty acid desaturase, FADS) классов $\omega 3$ и $\omega 6$ [18]. Была высказана гипотеза о том, что наличие минорной аллели сопряжено с более высокой активностью десатураз, что подтверждается данными последующих исследований. В результате в настоящее время сформировано представление о том, что особенности жирнокислотного остатка фосфатидилхолинов, липопротеинов, холестеоро-

Рис. 1. Общая схема метаболизма длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот [16]



ла и триглицеридов во многом обусловлены полиморфизмом генов, определяющих активность десатураз жирных кислот, и накоплены данные о том, что генотип (активности десатураз) определяет предрасположенность к атеросклерозу, таким заболеваниям, как болезнь Крона, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го и 2-го типа [16]. Показана также связь между генами, определяющими активность десатураз жирных кислот, и развитием синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков [19].

Таким образом, активность эндогенного образования ДЦПНЖК во многом определяется полиморфизмом генов *FADS*. Этот же фактор, по-видимому, определяет эффективность применения нутрицевтиков, содержащих ДЦПНЖК, у разных пациентов. Предполагается, что изучение полиморфизма генов, определяющих активность десатураз, может дать возможность формирования более точных индивидуальных рекомендаций по дотации длинноцепочечных жирных кислот [20].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДЦПНЖК В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

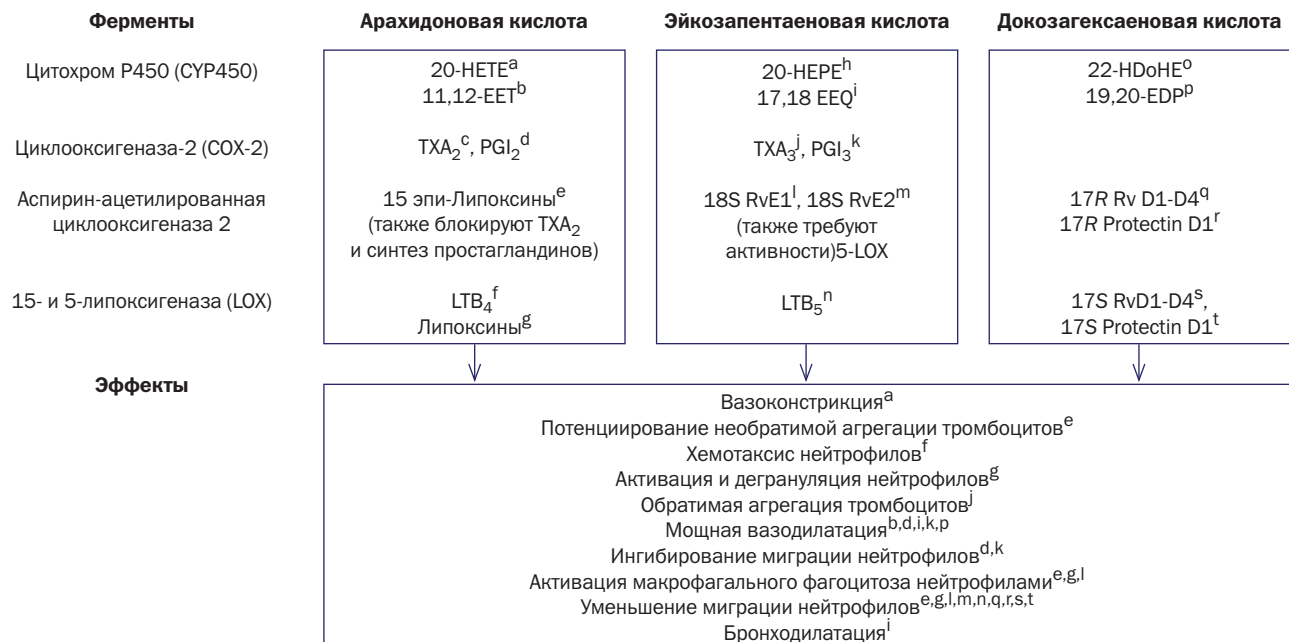
Многочисленные биологические эффекты ДЦПНЖК можно условно разделить на две группы: первая — эффекты, связанные с их метаболической активностью, вторая — пластическая функция, которая обусловлена их участием в структурной организации клетки. Метаболическая роль $\omega 3$ и $\omega 6$ определяется разнообразием биологически активных веществ, образующих-

ся в процессе их трансформации в организме. Так, $\omega 6$ ДЦПНЖК являются предшественниками эйкозаноидов, сигнальных гормонов с разнообразной биологической активностью, молекул с про- и противовоспалительной, антитромботической, вазоконстрикторной и вазодилатационной активностью [4, 21, 22].

В клетках и тканях ДЦПНЖК 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).

На рис. 2 представлены активные метаболиты ДЦПНЖК, имеющие наиболее значимые биологические эффекты. Арахидоновая кислота присутствует во всех клеточных мембранах, является важной составляющей большинства периферических тканей и в больших количествах имеется в нервных клетках. Основная часть арахидоновой кислоты в клетках связана с мембранными фосфолипидами. Вместе с тем арахидоновая кислота способна высвобождаться из мембранных фосфолипидов клеток под действием фосфолипазы. Кроме того, источником свободной арахидоновой кислоты могут служить плазменные липопротеины низкой плотности. Уровень свободной арахидоновой кислоты невелик, однако именно эта форма является одним из наиболее важных факторов, определяющих интенсивность образования эйкозаноидов — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, которые участвуют в модулировании интенсив-

Рис. 2. Метаболиты арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты с участием цитохрома P450 (CYP450), циклооксигеназы-2 (COX-2), аспирина-ацетилированной циклооксигеназы-2, и 15- и 5-липоксигеназы (LOX) и их биологические эффекты [20]



Примечание. 20-НЕТЕ — 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота; 11,12-ЕЕТ — 11,12-эпоксиэйкозатриеновая кислота; 20-НЕРЕ — 20-гидроксиэйкозапентаеновая кислота; 17,18 ЕЕQ — 17,18-эпоксиэйкозатетраеновая кислота; 22-НДоНЕ — 22-гидроксидокозагексаеновая кислота; 19,20-ЕДР — 19,20-эпоксидокозапентаеновая кислота; ТХА₂ — тромбоксан А₂; ТХА₃ — тромбоксан А₃; PGI₂ — простагландин; PGI₃ — простагландин I₃; LТВ₄ — лейкотриен В₄; LТВ₅ — лейкотриен В₅; 18S RvE1* — резолвин E₁, (5S, 12R, 18R-тригидрокси-6Z, 8E, 10E, 14Z, 16E-эйкозапентаноенат); 18S RvE2* — резолвин E₂, (5S, 18R-дигидрокси-6E, 8Z, 11Z, 14Z, 16E-эйкозапентаноенат); 17R Rv D1-D4*, 17S RvD1-D4* — резолвины; 17R Protectin D1* — протектин D1 (10R, 17R-диокси-4Z, 7z, 11E, 13E, 15Z, 19Z-докозагексаеноат); 17S Protectin D1* — протектин (10R, 17S-диокси-4Z, 7z, 11E, 13E, 15Z, 19Z-докозагексаеноат). * — Недавно открытые медиаторы-посредники биологических эффектов $\omega 3$ ДЦПНЖК [21]. Буквы в верхнем индексе на рисунке обозначают соответствующие биологические эффекты.

ности и продолжительности воспалительных и иммунных реакций, а также других биологических процессов (см. рис. 2) [21, 22].

Арахидоновая кислота, как правило, в достаточном количестве поступает в организм с животной пищей. При избыточном поступлении арахидоновой кислоты повышается ее содержание в составе фосфолипидов мембран клеток кишечника, что увеличивает выработку простагландина E_2 . ДГК, в противовес арахидоновой кислоте, подавляет выработку простагландина E_2 , а также продукцию провоспалительных интерлейкинов 6, 8, 12, фактора некроза опухоли α . Другими словами, ДГК обладает мощным противовоспалительным действием.

Следует отметить, что ДГК, в отличие от арахидоновой кислоты, составляет лишь небольшой процент от общего количества жирных кислот, содержащихся в тканях. Исключением служат структуры мозга и сетчатки глаз, что отражает активное участие ДГК в метаболизме и структурной организации тканей этих органов.

Пластическая функция ДЦПНЖК заключается в том, что они являются ключевыми структурными компонентами фосфолипидов, встроенных как в клеточные, так и во внутриклеточные мембраны. Таким образом, ДЦПНЖК определяют ряд свойств биологических мембран, включая текучесть. Это, в свою очередь, влияет на функции всех без исключения клеток организма.

С увеличением длины углеводородной цепи и количества двойных связей падает температура плавления жирных кислот. Так, арахидоновая кислота и ДГК при температуре тела $36-37^\circ\text{C}$ являются жидкими веществами [23]. Текучее состояние биомембран, придаваемое им ДЦПНЖК, создает оптимальные условия для функционирования встроенных в мембрану ферментов, в т.ч. клеточных насосов, их активных центров, дает возможность поддерживать правильную конформацию клеточных рецепторов. В результате жирнокислотный состав мембраны влияет на активность белков, служащих рецепторами, сигнальными молекулами, энзимами и переносчиками ионов. Наконец, жирнокислотный состав биомембран влияет на их электрофизиологические свойства [24], чем, видимо, и определяется необходимость присутствия большого количества арахидоновой кислоты и ДГК в органах, проявляющих высокую электрофизиологическую активность — в мозге и сетчатке глаза.

Изучение многочисленных функций ДЦПНЖК привело к тому, что достаточное их потребление с пищей в последнее время рассматривается в качестве одного из важнейших факторов, определяющих здоровье ребенка и значительно влияющих на созревание, развитие и функционирование нервной системы и органа зрения ребенка.

ВЛИЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ДЦПНЖК НА РАЗВИТИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Липиды составляют около 60% сухого вещества мозга, при этом 20% от общего содержания жирных кислот в составе фосфолипидов головного мозга составляют в сумме арахидоновая кислота и ДГК. Содержание ДЦПНЖК наиболее высоко в мембранах нервных клеток [25]. При этом в отличие от циркулирующей крови, где содержание ДЦПНЖК семейства $\omega 6$ в 10 раз выше, чем содержание жирных кислот семейства $\omega 3$, в нервных клетках, а также в сетчатой оболочке глаза, напротив, выше концентрация ДГК, и именно ДГК преобладает в невральных синапсах [26, 27]. ДГК поступает в клетки мозга как

за счет пассивной диффузии, так и за счет активного транспорта специализированными белками [28].

В фосфолипидах мембран сетчатки глаза около 60% ДЦПНЖК представлены ДГК, что связано с ее участием в фоторецепции через активацию зрительного пигмента родопсина [24, 29].

ДЦПНЖК участвуют в таких процессах, как нейро- и синаптогенез, миграция нейронов, миелинизация нервных волокон, что обеспечивает нормальное развитие сенсорных, моторных, поведенческих функций человека. Наряду с холином и уридином ДГК является важнейшим нутриентом, участвующим в образовании синапсов и их функционировании за счет концентрации в синаптических мембранах и модуляции нейротрансмиссии [30]. Соответственно, материнский, фетальный и неонатальный статус обеспеченности этим микронутриентом является важным фактором, определяющим здоровье ребенка в период раннего детства и во всей последующей жизни [1, 8, 12].

Аntenатальный период

В последний триместр беременности происходит усиленный захват и перенос арахидоновой кислоты и ДГК через плаценту к плоду [31–33]. Показано наличие механизмов селективного транспорта этих соединений через плаценту, при этом ДГК преимущественно встраивается в мембраны клеток коры головного мозга ребенка [29].

Обеспеченность ДЦПНЖК в антенатальном периоде во многом определяется диетой матери. Показано, что уровень потребления матерью ДЦПНЖК влияет на содержание этих жирных кислот в составе фосфолипидов крови и связан с весом ребенка при рождении [34].

Жирнокислотный состав рациона беременной может иметь отдаленные результаты в отношении ряда состояний у ребенка не только в период младенчества, но и в старшем возрасте. Так, в исследовании R. J. Моон и соавт., в которое были включены 293 пары мать–ребенок, были оценены такие показатели, как содержание $\omega 3$ и $\omega 6$ ДЦПНЖК в плазме крови матери на 34-й нед беременности и состав массы тела детей в возрасте 4 и 6 лет. После исключения влияния других факторов авторы пришли к выводу, что преобладание в диете матери $\omega 6$ ДЦПНЖК сопряжено с избыточной жировой массой в 4 года, тогда как преобладание $\omega 3$ ДЦПНЖК — с более высокой тощей массой тела ребенка в возрасте 4 и 6 лет. Авторы приходят к выводу, что избыточное поступление $\omega 6$ ДЦПНЖК во время беременности может способствовать развитию ожирения у детей [35].

В антенатальном периоде необходимо поступление в организм ребенка не только эссенциальных, но и полиненасыщенных жирных кислот, являющихся их производными, в особенности производных арахидоновой кислоты и ДГК. Доказано, что снижение концентрации ДЦПНЖК в липидах мембран плода может приводить к нарушению образования специфических структур развивающегося мозга и необратимым изменениям в нем. Так, дефицит ДГК во внутриутробном периоде в дальнейшем сопряжен со снижением функциональных возможностей сетчатки и когнитивных функций [36, 37].

В последние годы в ряде генетических исследований показано, что обеспеченность плода арахидоновой кислотой и ДГК зависит не только от содержания ДЦПНЖК в рационе матери, но и от генетически обусловленной активности десатуразы (ответственный ген — *FADS2*). Изучая содержание длинноцепочечных ДЦПНЖК в пуло-

винной крови, E. Lattka и соавт. обнаружили, что уровень этих жирных кислот лишь отчасти зависит от активности материнской десатуразы. Авторы пришли к заключению, что плод сам способен синтезировать ДЦПНЖК, причем $\omega 6$ — в большей степени, чем $\omega 3$. При этом активность десатуразы плода также определяется генотипически [38].

Длинноцепочечные жирные кислоты проходят плацентарный барьер как путем пассивного транспорта, так и за счет ряда специализированных транспортных белков, активность которых, в свою очередь, зависит от соответствующих факторов транскрипции [39]. Следовательно, все эти факторы могут влиять на антенатальную обеспеченность ДЦПНЖК.

Помимо воздействия на процессы развития мозга ребенка, антенатальная недостаточность $\omega 3$ ДЦПНЖК влияет на течение беременности, а также послеродового периода у матери [34, 40]. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1999, 2003), беременным и кормящим женщинам требуется ежедневный дополнительный прием как минимум 300 мг $\omega 3$ ДЦПНЖК. В то же время избыток жирных кислот класса $\omega 3$ также нежелателен при беременности. Исследование 2109 беременных показало, что избыточное потребление $\omega 3$ сопряжено с рождением детей с более низкой (на 23–166 г ниже нормы) массой тела. Однако данный эффект отмечали при приеме более 3–5 г $\omega 3$ в сут, т.е. при превышении суточных потребностей в 4–6 раз [41].

Постнатальный период и ранний детский возраст

Для детей первого года жизни характерна высокая потребность в арахидоновой кислоте и ДГК, обусловленная быстрым ростом мозга, вес которого в течение первого года жизни увеличивается примерно в 3 раза. При этом возможности синтеза активных форм ДЦПНЖК в первые месяцы жизни снижены [42], поэтому даже при достаточном поступлении с питанием их предшественников у ребенка может наблюдаться дефицит их метаболитов, причем дефицит ДГК выявляют чаще в силу меньшей активности процессов ее синтеза. Именно по этой причине данный класс жирных кислот привлекает особое внимание педиатров и нутрициологов.

Оптимальным питанием для младенца первых месяцев жизни является материнское молоко. Оно же служит источником ДЦПНЖК. Соотношение различных классов жирных кислот в грудном молоке коррелирует с их содержанием в рационе матери. В зрелом женском молоке в среднем соотношение ДЦПНЖК следующее: линолевая кислота ($\omega 6$) — 8–30% от общего количества жирных кислот, арахидоновая кислота ($\omega 6$) — 0,5–0,8%, α -линоленовая кислота ($\omega 3$) — 0,5–2,0%, ДГК ($\omega 3$) — 0,1–0,4% [43].

Исследование содержания ДГК в материнском молоке в постнатальном периоде показало, что концентрация этой жирной кислоты увеличивается между 3-м и 14-м днями лактации (возрастает с 0,15 до 0,29 масс%) и снижается к концу перинатального периода (к 29-му дню) до уровня 0,19 масс% [44]. Это, по всей видимости, должно обеспечивать более высокую потребность в ДГК в соответствующий период жизни ребенка. Содержание ДЦПНЖК в грудном молоке во многом определяется питанием матери. В серии исследований продемонстрировано, что достаточное количество жирной рыбы (или рыбьего жира) в питании матери в период лактации положительно влияет на показатели интеллекта ребенка в дальнейшем [40, 45, 46]. На основании результатов этих исследований беременным и кормящим матерям

рекомендуется дополнительный прием 200 мг ДГК в день для обеспечения потребностей ребенка [47]. Однако появляются данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм генов *FADS* может модулировать влияние диетических факторов. Так, в когортном исследовании A. Caspi и соавт. установлено, что влияние грудного вскармливания на коэффициент интеллекта (Intelligence quotient, IQ) детей в дальнейшем в значительной степени определяется полиморфизмом генов *FADS2* [48]. Так, у детей с мажорным аллелем исследованного локуса (*rs174575*) положительный эффект грудного вскармливания был значимо выше, чем у детей с минорным аллелем этого гена. Имеются также данные о том, что на положительный эффект грудного вскармливания может влиять генотип матери. Так, показано, что наличие минорной аллели гена *rs174627* (ассоциирующегося с низкой активностью δ -5- и высокой активностью δ -6-десатураз жирных кислот в молозиве) было связано с более высокими показателями когнитивных функций у детей [49]. В целом сделаны выводы о том, что грудное вскармливание имеет преимущество независимо от генотипа *FADS* [16, 49], однако результаты новых исследований должны, по всей видимости, способствовать выработке персонализированного подхода к диетологическим мероприятиям. В этом отношении интересно заметить, что такой персонализированный подход в естественных условиях существования реализуется постоянно. Так, обнаружено, что в молоке матерей, родивших преждевременно, определяется более высокий уровень ДЦПНЖК, чем у женщин, родивших в срок [50].

Недоношенные дети, внутриутробное развитие которых прерывается раньше срока, не получают достаточного количества ДЦПНЖК в антенатальный период. Было показано, что после рождения ферментные системы недоношенных младенцев характеризуются особенно низкой способностью метаболизировать эссенциальные жирные кислоты в ДЦПНЖК [51], что стало научным обоснованием для обогащения смесей для питания недоношенных детей длинноцепочечными жирными кислотами.

Рандомизированные контролируемые исследования, направленные на изучение влияния ДЦПНЖК на процессы созревания нервной системы и органа зрения у детей грудного возраста, были проведены в конце 90-х гг. [52, 53]. Также была показана эффективность обогащения молочных смесей ДЦПНЖК [54–56]. Оценка психомоторного развития проводилась с помощью шкалы Bayley (когнитивные функции, психомоторное развитие, моторные навыки, эмоции, разговорная речь, поведение и др.), для оценки зрительных функций использовался метод регистрации вызванных зрительных потенциалов. Определялись также концентрации ДЦПНЖК в плазме и фосфолипидах эритроцитов, фиксировались значения показателей физического развития. На основании проведенных исследований было сделано заключение, что дети, получавшие грудное молоко или детскую смесь, обогащенную ДЦПНЖК, имели значимо лучшие показатели когнитивных функций и остроты зрения по сравнению с детьми, получавшими небогащенные смеси. Была установлена положительная корреляция между концентрацией арахидоновой кислоты и ДГК в плазме крови и фосфолипидах эритроцитов и IQ детей в дальнейшем [57].

В исследованиях P. Willats и соавт. изучали влияние обогащенных ДЦПНЖК смесей на когнитивные способности детей в возрасте 3 и 10 мес [58]. Показано, что смеси с ДЦПНЖК улучшают 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, что, возможно, связано с внутриутробной недостаточностью питания. Также было продемонстрировано, что дети, получавшие смесь, обогащенную ДЦПНЖК, в возрасте 10 мес достигали более высоких результатов в тестах на решение задач по достижению цели [59].

Таким образом, в нескольких исследованиях, проведенных с использованием различных подходов, подтвердили положительное влияние обогащенных ДЦПНЖК смесей на психомоторное развитие детей. В то же время, поскольку в ряде наблюдений удалось выявить отрицательное влияние на рост недоношенных младенцев обогащения смесей рыбьим жиром, содержащим большое количество $\omega 3$ (ЭПК), были даны рекомендации по ограничению использования последней в смесях для детского питания. С учетом результатов приведенных выше исследований, были определены требования к соотношению ДЦПНЖК в смесях для детского питания [59, 60]:

- уровень $\omega 3$ ДЦПНЖК не должен превышать 1% от общего содержания жира;
- уровень $\omega 6$ ДЦПНЖК не должен превышать 2% от общего содержания жира (для арахидоновой кислоты — 1%);
- уровень ЭПК не должен превышать таковой для ДГК.

Минимальные концентрации арахидоновой кислоты и ДГК в формулах для детского питания, рекомендуемые Мюнхенской рабочей группой по ДЦПНЖК, следующие: в смесях для недоношенных детей уровень арахидоновой кислоты — 0,4% от общего содержания жирных кислот, ДГК — 0,35%; в смесях для доношенных детей — 0,35 и 0,2%, соответственно [61]. При этом оптимальное содержание ДЦПНЖК в детских молочных смесях для разных категорий пациентов, по-видимому, еще требует уточнения [62].

В настоящее время долговременные эффекты обогащения смесей ДЦПНЖК продолжают изучаться. Так, в исследовании, проведенном в Научном центре здоровья детей, оценивали показатели физического и психомоторного развития доношенных детей первых 4 мес жизни при вскармливании молочными смесями, отличающимися по жирнокислотному составу. Установлено, что обогащение молочных смесей ДЦПНЖК на уровне концентраций, определяемых в женском молоке, обеспечивает адекватное физическое развитие детей и способствует гармоничному раннему психомоторному развитию [63].

Говоря о роли ДЦПНЖК, невозможно опустить такой важный аспект, как их влияние на иммунную систему. Этому вопросу был посвящен отдельный обзор [64]. Отметим лишь, что достаточная обеспеченность ДЦПНЖК в течение антенатального периода в настоящее время признана одним из важнейших факторов антенатальной профилактики атопии. В недавнем многоцентровом исследовании С. К. Dotterud и соавт. использование комплекса мероприятий, включавшего дополнительный прием матерью и ребенком $\omega 3$ ДПНЖК или жирной рыбы, исключение табакокурения и сырости в доме, привело к снижению риска развития астмы у детей на протяжении двухлетнего срока наблюдения [65]. Накопленные данные

о влиянии ДЦПНЖК на иммунный ответ стали дополнительным аргументом для введения их в состав гипоаллергенных лечебных и профилактических смесей. Так, ДЦПНЖК в настоящее время включены 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 [66].

Влияние ДЦПНЖК на функции нервной системы в старшем возрасте

Влияние ДЦПНЖК на функции нервной системы не ограничивается ранним возрастом. Так, N. Sinn и соавт. провели анализ 41 рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в которых изучали эффективность применения ДЦПНЖК у больных с различными отклонениями со стороны нервной системы во все возрастные периоды [67]. Помимо прочего, было проанализировано 8 исследований эффективности применения эссенциальных ДЦПНЖК у детей с синдромом дефицита внимания. Известно, что у детей с подобными нарушениями имеет место сниженный уровень полиненасыщенных жирных кислот в крови [68, 69]. В дальнейших исследованиях было показано влияние приема ДЦПНЖК на ряд когнитивных функций и поведение у этой категории детей [70–72].

Положительная роль дополнительного приема ДЦПНЖК в развитии когнитивных функций детей в возрасте 5–6 лет показана в исследовании И. Я. Коня и соавт. [73]. В исследовании Р. Montgomery и соавт., изучивших концентрацию ДГК и ЭПК в плазме крови у школьников 7–9 лет [74], низкая обеспеченность ДГК ассоциировалась со снижением способности к чтению, эмоциональной гиперлабильностью и психологическими проблемами в общении с родителями. В ряде работ показана эффективность дотации ДЦПНЖК в улучшении обучаемости и коррекции поведенческих реакций у детей школьного возраста [75–78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДЦПНЖК являются важнейшим эссенциальным нутриентом, обеспечивающим полноценное развитие ребенка во все возрастные периоды, начиная с антенатального. Результаты популяционных исследований говорят о явно недостаточном потреблении ДЦПНЖК при современном типе питания. Соответственно, требуется коррекция жирнокислотной обеспеченности матерей в периоды беременности и лактации, а, по сути, и в прекоцептуальном периоде, а также детей во все возрастные периоды за счет обогащения продуктов детского питания или использования нутрицевтиков и препаратов, содержащих $\omega 3$ и $\omega 6$ ДЦПНЖК. В научном плане необходимо инициировать исследования, которые на основании изучения генетически определенных особенностей метаболизма ДЦПНЖК, а также с учетом особенностей и различий биологических эффектов $\omega 3$ ДПНЖК сделают возможной максимальную персонализацию рекомендаций по питанию, а также расчет индивидуальной дотации ДЦПНЖК в клинической практике.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С.Г. Макарова — консультант по вопросам питания компаний «Нутриция» и «Мид Джонсон».

Е.А. Вишнёва — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Second International Conference on Nutrition Rome, 19–21 November 2014 Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition ICN2 2014/2. <http://www.fao.org/3/a-ml542e> (available: 28.12.2014).
2. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот. *Вопросы детской диетологии*. 2004; 2 (6): 25–30.
3. 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.
4. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54: 438–463.
5. 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.
6. Hamilton J., Greiner R., Salem N., Jr., Kim H.-Y. n-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids*. 2000; 35: 863–869.
7. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 91. FAO, Rome. 2010. 198 p.
8. Muskiet F.A.J. Frontiers in Neuroscience. Chapter 2. Pathophysiology and Evolutionary Aspects of Dietary Fats and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids across the Life Cycle. Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects. *Voca Raton (FL): CRC Press*. 2010. 214 p.
9. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита — важнейший аспект концепции здорового питания населения России. *Вопросы питания*. 1999; 1: 3–9.
10. Тутельян В.А., Спиричев В.Б. Микронутриенты в питании здорового и больного человека (справочное руководство по витаминам и минеральным веществам). М. 2002. 423 с.
11. Беляев Е.Н., Чибуров В.И., Иванов А.А. Характеристика фактического питания и здоровья детей в регионах Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2000; 6: 3–7.
12. Pot G.K., Trynne C.J., Roberts C., Olson A., Nicholson S.K., Whitton C., Pucher B., Bates V., Henderson H., Pigott S., Swan G., Stephen A.M. National Diet and Nutrition Survey: fat and fatty acid intakes from the first year of the rolling programme and comparison with previous surveys. *Brit. J. Nutr.* 2012; 107 (3): 405–415.
13. Garneau V., Rudkovska I., Paradis A.M., Godin G., Julien P., Perusse L., Vohl M.C. Omega-3 fatty acids status in human subjects estimated using a food frequency questionnaire and plasma phospholipids levels. *Nutr. J.* 2012; 11: 46.
14. 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. DOI: 10.1111/jhn.12105 [Epub ahead of print].
15. 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; 71: 18588.
16. Lattka E., Klopp N., Demmelmair H., Klingler M., Heinrich J., Koletzko B. Genetic variations in polyunsaturated fatty acid metabolism — implications for child health. *Ann. Nutr. Metab.* 2012, 60 (Suppl. 3): 8–13.
17. Innis S.M. Omega-3 fatty acid biochemistry: perspectives from human nutrition. *Mil. Med.* 2014; 179 (11; Suppl.): 82–87.
18. Schaeffer L., Gohlke H., Muller M., Hei M., Palmer L., Kompauer L., Demmelmair H., Illig T., Koletzko B., Heinrich J. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 1745–1756.
19. Brookes K.J., Chen W., Xu X., Taylor E., Asherson P. Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biol. Psychiatry*. 2006; 60: 1053–1061.
20. Van de Rest O., van Hooijdonk L.W., Doets E.E., Schiepers O.J., Eilander A., de Groot L.C. B vitamins and n-3 fatty acids for brain development and function: review of human studies. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (4): 272–292.
21. Russel F.D., Burgin-Maunders C.S. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar. Drugs*. 2012; 10 (11): 2535–2559.
22. Oh S.F., Vickery T.W., Serhan Ch. N. Chiral Lipidomics of E-Series Resolvins: Aspirin and the Biosynthesis of Novel Mediators. *Biochem. Biophys.* 2011; 1811 (11): 737–747.
23. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3 т. Т. 1. М.: Мир. 1985. С. 325–351.
24. Uauy R., Birch E., Birch D., Peirano P. Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infant. *J. Pediatr.* 1992; 120: 168–180.
25. Hamilton J., Greiner R., Salem N., Jr., Kim H.-Y. n-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids*. 2000; 35: 863–869.
26. Salem N., Jr., Litman B., Kim H.-Y., Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid. *Lipids*. 2001; 36: 945–959.
27. 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.
28. Wurtman R.J., Cansev M., Sakamoto T., Ulus I.H. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Ann. Rev. Nutr.* 2009; 29: 59–87.
29. Farquharson J., Cockburn F., Patrick W.A. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet*. 1992; 340: 810–813.
30. Wurtman R.J. A Nutrient Combination that Can Affect Synapse Formation. *Nutrients*. 2014; 6: 1701–1710.
31. Clandinin M.T., Chapell J.E., Van Aerde J.E.E. Requirements of newborn infants for long chain polyunsaturated fatty acids. *Acta. Paediatr. Scand.* 1989; 351: 63–71.
32. Makrides M., Neumann M.A., Byard R.W. et al. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 189–194.
33. Crawford M.A. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implication for the lipid nutrition of preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1; Suppl.): 275–284.
34. Rump P., Merisink R.P., Kester A.D.M., Hornstra G. Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 797–806.
35. Moon R.J., Harvey N.C., Robinson S.M., Ntani G., Davies J.H., Inskip H.M., Godfrey K.M., Dennison E.M., Calder P.C., Cooper C. SWS Study Group. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2013; 98 (1): 299–307.
36. Innis S.M. Essential fatty acids in growth and development. *Prog. Lipid. Res.* 1986; 30: 39–103.
37. Uauy R., Treen M., Hoffman D. Essential fatty acid metabolism and requirements during development. *Semin. Perinatol.* 1989; 13: 118–130.
38. 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). *Brit. J. Nutr.* 2013, 109 (7): 1196–1210.
39. Duttaroy A.K. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. *Prog. Lipid. Res.* 2009; 48 (1): 52–61.
40. Asim K., Dutta-Roy. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 315–322.
41. Hibbeln J.R. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J. Affect. Disord.* 2002; 69 (1–3): 15–29.
42. Oken E., Kleinman K.P., Olsen S.F., Rich-Edwards J.W., Gillman M.W. Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160 (8): 774–783.

43. Woods J., Ward G., Salem N., Jr. Is docosahexaenoic acid necessary in infant formula? Evaluation of high linolenate diets in the neonatal rat. *Pediatr. Res.* 1996; 40 (5): 687–694.
44. Конь И.Я., Шилина Н.М., Вольфсон С.Б., Георгиева О.В. Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей. *Лечащий врач.* 2006; 1. <http://www.lvrach.ru/2006/01/4533314/> (дата обращения: 28.12.2014).
45. Minda H., Kovacs A., Funke S., Szasz M., Burus I., Molnar S., Marosvolgyi T., Decsi T. Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week. *Ann. Nutr. Metab.* 2004; 48 (3): 202–209.
46. Malcolm C.A., McCulloch D.L., Montgomery C., Shepherd A., Weaver I.T. Maternal docosa-hexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2003; 88: 383–390.
47. Helland I.B., Smith L., Saarem K., Saugstad O.D., Drevon C.A. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003; 1 (II): 39–44.
48. Koletzko B., Lien E., Agostoni C., Bohles H., Campoy C., Cetin I., Decsi T., Dudenhausen J.W., Dupont C., Forsyth S. et al. The roles of pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Perinat. Med.* 2008; 36: 5–14.
49. Caspi A., Williams B., Kim-Cohen J., Craig I.W., Milne B.J., Poulton R., Schalkwyk L.C., Taylor A., Werts H., Moffitt T. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 18860–18865.
50. Morales E., Bustamante M., Gonzalez J.R., Guxens M., Torrent M., Mendez M., Garcia-Esteban R., Julvez J., Fornis I., Vrijheid M., Molto-Puigmarci C., Lopez-Sabater C., Estivill X., Sunyer J. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One.* 2011; 6: 17181.
51. Kovacs A., Funke S., Marosvolgyi T., Burus I., Decsi T. Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (4): 454–459.
52. Carnielli V.P., Wattimena D.J.L., Luijendijk I.H.T., Boerlage A., Degenhart H.J., Sauer P.J. 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.
53. Makrides M., Neumann M.A., Simmer K., Pater J., Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet.* 1995; 345: 1463–1468.
54. Birch E.E., Hoffman D.R., Uauy R., Birch D.G., Prestidge C. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr. Res.* 1998; 44: 201–209.
55. Birch E.E., Garfield S., Hoffman D.R., Uauy R., Birch D.G. A randomised controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev. Ved. Child. Neurol.* 2000; 42: 174–181.
56. Hoffman D.R., Birch E.E., Birch D.G. Uauy R., Castaneda Y.S., Lapus M.G., Wheaton D.H. 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.
57. 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.
58. Agostoni C., Trojan S., Bellu R., Riva E., Giovannini M. 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.
59. Willatts P., Forsyth J.S., Dimodugno M.K., Varma S., Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet.* 1998; 352: 688–691.
60. EU Commission Directive 96/4/EC of February 1996 amending Directive 91/321/EEC on infant formulae and follow-on formulae. *Brussels.* 1996.
61. EU Commission Directive 2006/141/EC of December 2006 on infant formulae and follow-on formulae. 2006.
62. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M., Uauy R., Yamashiro Y., Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001; 90 (4): 460–464.
63. Lapillone A., Gron-Wargo S., Gonzales C.H., Uauy R. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J. Pediatr.* 2013; 162 (3; Suppl.): 37–47.
64. Суржик А.В. Эффективность вскармливания детей грудного возраста адаптированными молочными смесями, обогащенными длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2004. 28 с.
65. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (4): 80–88.
66. Dotterud C.K., Storro O., Simpson M.R., Johnsen R., Oien T. 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. DOI: 10.1186/1471-2458-13-123.
67. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. М.: *Педиатрия.* 2014. 48 с.
68. 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.
69. Burgess J.R., Stevens L.J., Zhang W., Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 327–330.
70. Chen J.-R., Hsu S.-F., Hsu C.-D., Hwang L.-H., Yang S.-C. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J. Nutr. Biochem.* 2004; 15: 467–472.
71. Stevens L.J., Zhang W., Peck L., Kuczek T., Grevstad N., Mahon A.K., Zentall S.S., Arnold L.E., Burgess J.R. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids.* 2003; 38: 1007–1021.
72. Johnson M., Ostlund S., Fransson G., Kadesjo B., Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder. *J. Atten. Disord.* 2008; 12: 394–401.
73. Sinn N., Bryan J., Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2008; 78: 311–326.
74. Конь И.Я., Шилина Н.М., Коростелева М.М., Буданцева С.В. Исследование влияния рыбьего жира как источника ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на когнитивные функции школьников 5–6 лет. *Педиатрия.* 2009; 87 (1): 84–88.
75. 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; 8 (6): 66697. DOI: 10.1371/journal.pone.0066697.
76. 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.
77. Richardson A.J., Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomised, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics.* 2005; 115: 1360–1366.
78. Sinn N., Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on ADHD-related problems with attention and behavior. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2007; 28: 82–91.