CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-9-15

Обзорная статья / Review article

Влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие ребенка

О.Н. Комарова, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦ ПНЖК) ω-6 и ω-3 класса выполняют существенную структурную и функциональную роль в организме ребенка, поскольку входят в состав всех клеточных мембран. Встраиваясь в клеточные мембраны, ДЦ ПНЖК ω-3 класса способствуют увеличению их жидкостности, изменению функции рецепторов и мембрано-связанных ферментов, а следовательно, и улучшению взаимодействия клетки с окружающей средой. Это особенно важно для развития нейрональных связей в растущем головном мозге ребенка, которое интенсивно происходит в раннем возрасте. Исследованиями показано отсроченное влияние ДЦ ПНЖК (ω-6 и ω-3) на улучшение визуальных и когнитивных функций. Также они являются предшественником липидных медиаторов, баланс которых, создаваемый соотношением в диете, играет решающую роль в профилактике распространенных хронических заболеваний, в т. ч. ожирения. Недостаточное потребление ДЦ ПНЖК, а также снижение их синтеза из предшественников (α-линоленовой и линолевой кислот) в организме в результате изменения активности десатураз жирных кислот диктует необходимость их обязательного включения в рационы питания кормящих матерей, что является важным для детей на грудном вскармливании. Детям, получающим искусственное вскармливание, также необходима дотация ДЦ ПНЖК. С этой целью назначаются обогащенные, в частности арахидоновой и докозагексаеновой кислотами, смеси. Данная рекомендация важна также на этапе расширения питания за счет введения продуктов прикорма, поскольку именно в этот период рационы особенно дефицитны по содержанию ДЦ ПНЖК.

Ключевые слова: длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаеновая кислота, детская смесь, когнитивное развитие, ожирение

Для цитирования: Комарова О.Н. Влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие ребенка. *Медицинский совет.* 2020;(10):9–15. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-9-15.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant development

Oxana N. Komarova, ORCID: 0000-0002-3741-8545, e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

The ω-6 and ω-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC PUFA) play a significant structural and functional role in the child's body, as they form part of all cell membranes. ω-3 LC PUFAs are incorporated into cell membranes, increasing membrane fluidity, changing functions of receptors and membrane-bound enzymes, and, therefore, improving the interactions of the cells with their environment. This is particularly important for the development of connections between neurons in the growing child's brain, which occurs intensively at an early age. Studies have shown the delayed effect of (ω-6 and ω-3) LC PUFA on the improvement of visual and cognitive functions. They are also the precursor of lipid mediators. The balance created by mediators ratio in the diet plays a decisive role in the prevention of common chronic diseases, including obesity. Insufficient consumption and decreased synthesis of LC PUFAs from precursors (α-linolenic and linoleic acids) in the body as a result of changed activity of fatty acid desaturas makes it necessary to include them in the food ration of nursing mothers, which is important for breastfeeding children. Formula-fed infants also need supplements with LC PUFAs. For this purpose, doctors prescribe formulas enriched with arachidonic and docosahexaenoic acids among other ingredients. This recommendation is also important at the stage of expanding nutrition by adding supplementary foods, as it is during this period that rations are especially deficient in the LC PUFAs.

Keywords: long-chain polyunsaturated fatty acids, ω-3 polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, infant formula, cognitive development, obesity

For citation: Komarova O.N. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant development. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):9–15. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-9-15.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

© Комарова О.Н., 2020

ВВЕДЕНИЕ: СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ

Грудное молоко – единственное питание, способное полностью удовлетворить потребности ребенка с рождения и далее в критические периоды его активного роста и развития, поскольку состав грудного молока сформирован в ходе биологической эволюции человечества. Жир грудного молока является важным фактором энергообеспечения, источником жирных кислот (ЖК) и жирорастворимых витаминов [1]. Среди ЖК особое значение имеют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Основными представителями ПНЖК являются два класса ЖК – омега-6 (ω-6) и омега-3 (ω-3). Различие между ω-6 и ω-3 ПНЖК основано на расположении первой двойной связи, считая от метильного конца молекулы ЖК.

Ω-6 ЖК представлены линолевой (ЛК, 18 : 2 ω-6), ω-3-α-линоленовой кислотой (α–ЛК, 18 : 3 ω-3). ЛК и α-ЛК не синтезируются в организме позвоночных животных и человека, являясь эссенциальными, и их дефицит в рационе приводит к нарушениям в состоянии здоровья. Таким образом, количество ЛК и α-ЛК, поступающих с пищей, определяет соответствующее содержание этих ЖК в клетке.

Из ЛК и α-ЛК с помощью реакций десатурации и элонгации (увеличения количества двойных связей и удлинения цепи соответственно) синтезируются длинноцепочечные ненасыщенные ω-6 и ω-3 ПНЖК – арахидоновая кислота (АК, 20 : 4 ω-6), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК, 20 : 5 ω-3) и докозагексаеновая кислота (ДГК, 22 : 6 ω-3). Длинноцепочечные ПНЖК (ДЦ ПНЖК) влияют на структуру и функции клеточной мембраны [2, 3]. Встраивание ЭПК и ДГК в мембрану клетки способствует увеличению ее жидкостности, изменению функции рецепторов и мембраносвязанных ферментов. ДГК также является предшественником мощных липидных медиаторов – резольвинов и протектинов, которые играют решающую роль в профилактике или лечении распространенных хронических заболеваний. АК широко представлена во всех клетках и тканях организма человека [3]. В центральной нервной системе АК играет существенную структурную и функциональную роль. Кроме того, АК является метаболическим предшественником эйкозаноидов, которые модулируют различные биологические процессы, в частности, связанные с церебральной, сердечно-сосудистой и иммунной функцией [3]. Физиологическую функцию эйкозаноиды, производные АК, проявляют, когда продуцируются в небольших количествах. АК может встраиваться в нейрональные мембраны как замена ЭПК и ДГК при их недостаточности. Диета с преобладанием ω-6 ПНЖК в рационе способствует повышенной продукции АК эйкозаноидов, обладающих провоспалительными свойствами, и переводит физиологическое состояние в провоспалительное, протромботическое и проагрегационное, повышая вязкость крови, вызывая спазм сосудов, вазоконстрикцию и пролиферацию клеток [4]. Из-за повышенного количества ω-6 ЖК в западной диете продукты метаболизма эйкозаноидов из АК, в частности простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, гидрокси ЖК и липоксины, образуются в больших количествах, чем те, которые получены из ω-3 ПНЖК. Таким образом, превалирование АК будет способствовать отрицательному влиянию [5]. Поэтому важно соблюдать баланс в рационе между ω-6 и ω-3 ПНЖК, дополняя его источниками ω-3 ПНЖК.

ВЛИЯНИЕ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ ПНЖК НА РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ДЦ ПНЖК, в частности ДГК, играют важную роль в развитии головного мозга. ДГК особенно важна для развития головного мозга и сетчатки глаза в первые годы жизни [6]. Исследование M. Martinez показало быстрое накопление ДГК и АК детским мозгом в течение первых 1000 дней жизни и было основой для проведения ряда новых работ в этой области [7].

Как известно, мозг является органом с самым высоким после жировой ткани содержанием липидов. Липиды составляют 50–60% сухого вещества мозга, ДГК в идеале составляет ~ 33% ЖК [8]. Практически все липиды мозга имеют структурные функции, входят в состав мембран нейронов и оболочки дендритов. Важная функция липидов заключается в передаче сигналов через биологические мембраны. Мозг новорожденных содержит около 100 трлн нейронов. Связи между нейронами в этот период слабые, нервные клетки случайным образом контактируют друг с другом. Далее, по мере роста и развития ребенка происходит развитие дендритов и увеличение количества синапсов. Уже после рождения в коре мозга образуется 2 млн синапсов каждую секунду. Показано, что концентрация ДГК в растущем мозге ребенка увеличивается практически в 30 раз. Пик концентрации приходится на 6-летний возраст. Наиболее высока концентрация ДГК в синаптических мембранах и сетчатке глаза. Таким образом, ДГК играет главную роль в развитии нейрональных связей. ДГК увеличивает активность синтеза астроцитов, количество дендритов и их разветвленность.

Учитывая, что АК и ДГК являются одними из самых распространенных компонентов структурных липидов головного мозга, необходимо их адекватное содержание в рационе питания детей с рождения и далее, в течение как минимум 2 лет жизни.

Количество ДГК и АК в грудном молоке, как правило, варьирует в зависимости от рациона питания матери и состояния питания [9]. Проведено 65 исследований, в которых у 2474 женщин были отобраны пробы грудного молока с целью определения его ЖК состава. Средняя концентрация АК составила 0,47% (диапазон 0,24–1,0%), а ДГК – 0,32% (диапазон 0,06–1,4%) от общего % жирных кислот молока. Уровень ДГК был особенно низким в группах населения с наибольшей бедностью и составил 0,06% в Пакистане, Северном Судане и 0,1% в Южном Судане [10]. С учетом рекомендации ВОЗ об исключительно грудном вскармливании в течение 6 мес. предполагается, что через 6 мес. младенцы будут получать приблизительно 171 мг/сут АК и 111 мг/сут ДГК, исходя из потребления грудного молока в объеме 854 мл/сут и представленных средних концентраций АК и ДГК в грудном молоке [10]. Однако не все кормящие матери могут дотировать такое количество

ДЦ ПНЖК, в первую очередь из-за недостатка их в рационах питания. Безусловно, дефицит ДЦ ПНЖК может негативно влиять на развитие головного мозга ребенка [8], как это было показано на примере детей, получавших смеси без добавления АК и ДГК. Данные аутопсий демонстрировали значительно более низкие уровни накопления как ДГК, так и АК в головном мозге в сравнении с детьми, получавшими обогащенные смеси [11].

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ФАКТОРОВ НА СИНТЕЗ ДЦ ПНЖК

Важно отметить, что включение в рацион питания предшественников ДЦ ПНЖК не сможет в полной мере ликвидировать их дефицит. Как показано результатами исследований, способность к синтезу ДЦ ПНЖК у человека является невысокой. Так, например, менее 10% α-ЛК преобразуется в ДГК [12]. А у младенцев эндогенный синтез ДГК и АК вовсе ограничен [13].

В данном контексте следует учитывать активность десатураз ЖК 1 и 2 (FADS 1 и 2), которая зависит от многих факторов. FADS 1 и 2 являются мембраносвязанными ферментами и находятся в эндоплазматическом ретикулуме многих тканей (печени, слизистой кишечника, мозге и сетчатке глаза и др.), непосредственно участвуя в синтезе ДЦ ПНЖК. Активность FADS изменяется под влиянием гормональных и диетических факторов. Например, инсулин и диета, обедненная эссенциальными ЖК, увеличивают активность этого фермента, в то время как глюкоза, адреналин и глюкагон ее уменьшают. Существует конкуренция между ω-6 и ω-3 ПНЖК за FADS 1 и 2. В опытах *in vitro* показано, что при использовании в качестве субстрата различных ПНЖК активность FADS убывает в порядке α-ЛК > ЛК ω-6 > олеиновая кислота (18 : 1 ω-9). То есть FADS в качестве субстрата в большей степени предпочитает α-ЛК [14]. Однако высокое потребление ЛК препятствует десатурации и элонгации α-ЛК. Точно так же трансжирные кислоты препятствуют десатурации и удлинению как ЛК, так и α-ЛК [14].

Кроме того, FADS 2 является лимитирующим ферментом, и есть некоторые доказательства того, что его активность низка у недоношенных детей, гипертоников и людей, страдающих сахарным диабетом, что, соответственно, ведет к ограничению у них способности синтеза ЭПК и ДГК из α-ЛК. Также активность фермента уменьшается с возрастом [14].

Кроме того, описано 18 видов генетического полиморфизма генов, ответственных за активность FADS 1 и 2. Полиморфизм генов FADS 1 и 2 влияет на количество ДГК в клеточных мембранах матери и, соответственно, на обеспечение ДГК плода и ребенка на грудном вскармливании. Некоторые гены FADS 1 и 2 практически блокируют метаболизацию ПНЖК в ДЦ ПНЖК. Учитывая невысокую способность к синтезу ДЦ ПНЖК в организме, кормящие матери должны их дополнительно получать с пищей, чтобы обеспечить потребности ребенка [15].

Многие национальные органы здравоохранения рекомендуют, чтобы прием ДЦ ПНЖК матерью составлял не менее 200 мг/сут [16, 17]. Женщины могут выполнить эту рекомендацию, потребляя от одной до двух порций жирной рыбы (например, лосось, сардины) в неделю в количестве 150–300 г. Однако, как показывают исследования, в большинстве стран Европы, в Канаде, США кормящие матери не соблюдают данные рекомендации [18, 19].

Другим фактором, отягощающим ситуацию, является выявление женщин – носителей генов FADS, гомозиготных по минорному аллелю, у которых, даже при правильном соблюдении диеты, определяется низкая доля ДГК в грудном молоке, как показано в работе C. Moltó-Puigmartí et al. [20]. В данном исследовании была проведена оценка потребления кормящими матерями рыбы и рыбьего жира и влияния разных вариантов генов FADS на уровень ДГК в плазме крови и молоке. Потребление жирной рыбы колебалось от 0 до 2,5 порции в неделю, несколько женщин принимали добавки рыбьего жира. Полученные результаты показывают, что доля ДГК в фосфолипидах плазмы повышалась с увеличением потребления рыбы и рыбьего жира, независимо от генотипа, тогда как доля ДГК в грудном молоке была ниже у женщин, гомозиготных по минорному аллелю, чем у женщин, гомозиготных по главному аллелю. Отмечено, что доля ДГК в молоке повышалась только у носителей основных аллелей при поступлении рыбы и рыбьего жира с рационом питания. Тогда как у женщин, гомозиготных по минорному аллелю, доля ДГК в грудном молоке не могла быть компенсирована увеличением потребления рыбы и рыбьего жира, возможно, из-за невозможности включения ДГК в грудное молоко [20].

Генетические варианты в кластере FADS являются детерминантами уровней ДЦ ПНЖК в циркуляции, клетках и тканях и различаются у людей разной этнической принадлежности. Например, 80% афроамериканцев и около 45% американцев европейского происхождения несут две копии аллелей, связанных с повышенным уровнем АК. Таким образом, вполне вероятно, что генные взаимодействия ПНЖК на фоне современной западной диеты дифференцированно обусловливают риск развития воспалительных заболеваний (ожирение, диабет, атеросклероз и рак) в различных популяциях.

Таким образом, на синтез ДЦ ПНЖК влияет много факторов, которые должны учитываться при составлении диетических рекомендаций, в т. ч. кормящим матерям.

СОДЕРЖАНИЕ ДЦ ПНЖК В РАЦИОНАХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА

В широкомасштабном исследовании с включением 76 развивающихся стран с разным уровнем дохода (17 стран с высоким средним доходом, 34 страны с низким средним доходом и 25 стран с низким доходом) проводилась оценка содержания в рационе ДГК и АК у детей в возрасте 6–36 мес. жизни [21]. Проведенный анализ учитывал поступление ДГК и АК из грудного молока и продуктов прикорма с использованием опубликованных в каждой стране данных о средней продолжительности грудного вскармливания и потребляемом количестве грудного молока, а также средней концентрации ДГК и АК в грудном молоке. Потребление ДГК и АК у младенцев и детей в возрасте 6–36 мес. составило 48,8 и 63,7 мг/сут соответственно. При этом отмечалось исключительно низкое потребление ДЦ ПНЖК в бедных странах,

особенно в Непале (ДГК 0,7 мг/сут; АК 1,1 мг/сут) и Эфиопии (ДГК 1,1 мг/сут; АК 3,8 мг/сут) [21]. Однако страны с высоким уровнем дохода также имеют дефицитные по ДЦ ПНЖК рационы питания. В исследовании, проведенном в Бельгии, было отмечено, что у детей в возрасте 2,5–3 лет потребление ДГК составляло 45 мг/сут, АК – 17 мг/сут, что было значительно ниже рекомендуемых норм [22]. Эти данные показывают, что у миллионов детей раннего возраста отмечается низкое потребление ДГК и АК в странах с разным уровнем дохода.

В связи с активным ростом ребенка на протяжении 1-го года жизни у него отмечается высокая потребность в энергии. Диета с низким содержанием жира может приводить к уменьшению энергетической ценности рациона. Это может быть особенно актуальным в период введения прикорма. В такой ситуации для удовлетворения потребностей ребенка в энергии могут потребоваться большие объемы пищи. Хотя исследователи не нашли отрицательного влияния потребления высокожировых диет в период между 6 и 24 мес. жизни ребенка на показатели будущего здоровья, диета с содержанием жира >50% может привести к уменьшению разнообразия рациона [23]. Группа экспертов EFSA рекомендовала, чтобы содержание жира в диете составляло 40% от общей энергетической ценности рациона в возрасте 6–12 мес. жизни, в т. ч. потребление ПНЖК должно составлять: 4% для ЛК, 0,5% для α-ЛК и 100 мг/сут для ДГК [6].

В период введения прикорма количество ДЦ ПНЖК в рационе питания ребенка имеет тенденцию к снижению, поскольку отмечается уменьшение объема потребления грудного молока или детских смесей, обогащенных ДЦ ПНЖК.

L.B. Harsløf et al. определяли уровень ДГК в мембранах эритроцитов у детей в возрасте 9 мес. и 3 лет. Более высокие уровни ДГК в возрасте 9 мес. были у детей, продолживших получать грудное молоко. При этом уровни ДГК зависели от генотипа FADS. Так, у гомозиготных носителей минорного аллеля rs1535 отмечалось увеличение ДГК на 1,8% по сравнению с носителями аллеля дикого типа, тогда как носители минорных аллелей rs174448 и rs174575 имели снижение уровня ДГК на 1,1% и 2,0% соответственно. Важным фактором дотации ДГК ребенку было потребление рыбы. Причем каждое увеличение количества рыбы в рационе на 10 г способствовало приросту ДГК на 0,3%. А в возрасте 3 лет потребление рыбы было единственным источником ДГК. Авторами были сделаны выводы о том, что грудное вскармливание, генотип FADS и потребление рыбы являются важными детерминантами статуса ДГК в раннем детском возрасте [24]. Однако по данным финского исследования, проведенного у детей в возрасте 1–3 лет, была выявлена прямая корреляционная связь между потреблением только жирной рыбы и содержанием ЭПК или ДГК в плазме крови, тогда как при потреблении другой рыбы такой связи отмечено не было [25].

В целом полученные данные показывают, что потребление продуктов – источников ДЦ ПНЖК в течение всего периода введения прикорма ведет к включению ЖК в мембраны клеток организма и, следовательно, к выполнению ими важных функций. Как, например, показано: включение в рацион обогащенного ДГК яичного желтка способствует улучшению остроты зрения в возрасте 12 мес. [26].

Таким образом, основным источником ЭПК и ДГК в рационе питания является жирная рыба или обогащенные продукты, АК – мясо птицы и яйца. При низком содержании в рационе указанных продуктов будет отмечаться дефицит ДЦ ПНЖК. Рыбное пюре, по данным отечественных ученых, рекомендуется вводить в рацион ребенка с 8 мес. жизни. Безусловно, для прикорма рекомендуется выбирать нежирную рыбу, которая априори не может быть источником ДЦ ПНЖК для ребенка. Поэтому совершенно очевидно, что вводимые продукты прикорма имеют низкую концентрацию ДГК и АК.

Для предотвращения дефицита ДЦ ПНЖК на этапе введения прикорма детям, не получающим грудного молока, должны назначаться продукты, обогащенные ДЦ ПНЖК. Самыми доступными являются последующие смеси с АК и ДГК в своем составе. Например, все смеси Кабрита Голд 1, 2 и 3 формулы содержат в своем составе АК и ДГК в рекомендуемых количествах. Назначение Кабрита Голд 2 (с 6 до 12 мес. жизни) и далее 3-й формулы (после 1 года жизни) позволит дотировать нужное количество ДЦ ПНЖК ребенку на этапе введения прикорма с целью профилактики их дефицита.

ВЛИЯНИЕ ДЦ ПНЖК НА ВИЗУАЛЬНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Современный человеческий мозг накапливает ДГК до 18 лет, наибольшее накопление происходит, начиная примерно с середины беременности и до 2-летнего возраста ребенка. Изучение влияния ДГК на развитие когнитивных функций вызывает многочисленные дискуссии, которые связаны со сложностью оценки этих функций у детей раннего возраста.

Большинство представленных в литературе исследований имели продолжительность наблюдения не более 4 мес. И как показывают данные Кохрейновского обзора, такой период вмешательства является слишком кратковременным для того, чтобы констатировать значительные изменения в развитии [27]. Более детальные и продолжительные исследования были проведены на мышах и крысах. Интересен тот факт, что 4 мес. приема ДГК и АК у детей сопоставимы с 2–3 днями жизни мыши. Таким образом, в исследованиях на животных существует возможность значительно более длительного наблюдения, чем в исследованиях на людях. Средний возраст, в котором мыши достигают половой зрелости, составляет 42 дня [28]. Нет ни одного известного исследования, проведенного у детей, в котором диетическое вмешательство было инициировано при рождении и продолжалось до полового созревания. Исследования на крысах показали, что полное исключение эссенциальных ЖК из рациона в течение нескольких месяцев выявило очевидные клинические признаки дефицита. Возможно, что более длительная интервенция ДЦ ПНЖК у детей продемонстрирует эффективность их назначения.

Вместе с тем в настоящее время исследователи указывают на два основных показателя оценки когнитивных функций – память и скорость обработки информации. Многочисленными авторами в разные годы показана прямая

корреляционная связь между дефицитом ДГК в рационе беременной и кормящей женщины или рационе питания ребенка раннего возраста и нарушением когнитивных функций в разные возрастные интервалы жизни. Так, продемонстрировано статистически значимое снижение внимания у детей в возрасте 12–18 мес. (оценка внимания проводилась по продолжительности взгляда) [29], в возрасте 7 лет – поведенческие нарушения; у дошкольников и школьников – нарушение памяти и внимания [30]. При оценке когнитивных функций в возрасте 6 лет у детей, получавших смеси с ДЦ ПНЖК в младенчестве, отмечена более быстрая способность к обработке получаемой информации в сравнении с детьми, не получавшими ДЦ ПНЖК [31, 32].

В проведенном многонациональном исследовании для оценки когнитивных показателей были выбраны опубликованные результаты тестов по математике 15-летних студентов в 59 странах, выполненные в рамках программы международной оценки студентов Организации экономического сотрудничества и развития. Также были проанализированы средние национальные показатели содержания ДГК в материнском молоке из опубликованных в каждой стране отчетов [33]. Полученные результаты показали сильную корреляционную связь между уровнем ДГК в грудном молоке и оценками теста по математике ($b = 0{,}462$, $p = 0{,}006$), большими по величине, чем в контроле. Данная связь была наиболее значимой в сравнении с потреблением основных макронутриентов, а также вложенными инвестициями в образование на 1 ученика.

Данные современных исследований показывают, что недостаточное содержание ДГК в рационе сопровождается снижением остроты зрения у младенцев. Высокое содержание ДГК в мембранах наружного сегмента палочек необходимо для наибольшей фотохимической активности зрительного пигмента палочек (родопсина). При дополнительном введении ДГК в рацион питания детей первого года жизни отмечалось увеличение скорости реакции сетчатки на световой импульс. Кроме того, недостаток ДГК в рационе питания в младенчестве способствовал развитию амблиопии в последующие годы [34].

Вместе с тем влияния различных диетических концентраций ДГК, обеспеченных в течение первых 12 мес. жизни, на развитие речи и готовность к обучению в школе, по данным двойного рандомизированного контролируемого проспективного исследования, не было [35].

В проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у доношенных детей на искусственном вскармливании показаны функциональные преимущества потребления детских смесей, содержащих ДГК и АК, при анализе визуальных и когнитивных функций. Кодекс Алиментариус рекомендует дополнять ДГК детские смеси, в том числе и последующие формулы [36]. При этом несколькими группами экспертов рекомендовано включать в питание младенцев смеси, содержащие по крайней мере 0,3% ДГК и 0,3% АК. Кроме того, клинические данные свидетельствуют о том, что соотношение АК : ДГК как 1 : 1 связано с улучшением когнитивных функций [37].

В составе смесей Кабрита Голд 1, 2 и 3 вдвое увеличено содержание ДГК и АК. Так, в смеси Кабрита Голд 1 содержание ДГК и АК составляет 0,39 и 0,4% соответственно, в последующих формулах Кабрита Голд 2 – 0,4% ДГК и 0,45% АК, Кабрита Голд 3 – 0,3% ДГК и 0,3% АК. Соотношение АК : ДГК в смесях 1 : 1, что соответствует рекомендуемым нормам. Изменение состава произведено соответственно требованию европейского и российского законодательства. Обновленный состав необходим для правильного роста и развития ребенка с периода младенчества и далее, на этапе введения прикорма.

Ω-3 ПНЖК И ПРОГРАММИРОВАНИЕ ОЖИРЕНИЯ

В возрасте 6 мес. жизни младенцы, как правило, удваивают массу тела в сравнении с данными при рождении. Большее увеличение массы тела ребенка в этот период происходит за счет жировой ткани и является предиктором последующего ожирения. Известно, что риску развития детского ожирения способствует материнское ожирение. Высокие значения ИМТ у матерей, а также рацион питания матери влияют на ЖК состав грудного молока [38]. Исключительно грудное вскармливание защищает от чрезмерного увеличения веса ребенка и снижает риск развития детского ожирения, но механизмы, приводящие к отложению жира у младенцев, остаются до конца неясными [39]. Можно предположить, что вариации в составе ЖК грудного молока частично объясняют эффекты грудного вскармливания в профилактике ожирения.

Хорошо известно, что накопление жировой ткани происходит за счет гипертрофии как адипоцитов, так и их клеток-предшественников [40]. ДЦ ПНЖК являются биологически активными компонентами грудного молока, регулирующими адипогенез [41]. В исследованиях на мышах показано, что ω-6 ПНЖК стимулируют адипогенез на ранних стадиях развития. Потребление перинатально матерью-мышью ω-6 ПНЖК способствует увеличению передачи их потомству, повышает уровень АК в жировой ткани и стимулирует включение ее в гипертрофированный адипоцит, закрепляя эту модель в потомстве и через поколения [42]. Таким образом, данные, полученные *in vivo*, подтверждают прямую роль ω-6 ПНЖК в стимулировании роста жировой ткани у потомства на постнатальном этапе развития. Напротив, снижение соотношения ω-6/ω-3 ПНЖК у мышей путем экспрессии трансгена десатуразы ω-3 ПНЖК или через дополнение ω-3 ПНЖК с рационом питания перинатально защищает потомство от формирования ожирения [43].

В работе Rudolph et al. показана сильная корреляционная связь между ЖК составом рациона матери и грудным молоком. Высокие значения соотношения АА/ДГК + ЭПК в значительной степени были связаны с повышенными показателями отложения жира у младенцев в течение первых 4 мес. жизни. При этом каждое увеличение соотношения на 1 единицу ассоциировалось с увеличением жировой массы на 287 г, или 4,7%. Потребление матерью ДГК (в составе рациона питания и/или пищевых добавок) снижало это соотношение АА/ДГК + ЭПК. Таким образом, исследование показывает, что высокое соотношение АА/ДГК + ЭПК в грудном молоке может способствовать адипогенезу у ребенка, тогда как дополнение ДГК может

компенсировать влияние материнского фенотипа, способствуя профилактике детского ожирения [44].

Ряд других исследований также демонстрируют положительное влияние ДГК. В частности, E. Pittaluga et al. показано, что недоношенные дети, потребляющие обогащенную ДГК смесь, имели меньшее отложение жира в возрасте 1 и 2 лет [45]. Кроме того, количество ДГК в грудном молоке обратно коррелировало с процентным содержанием жира (определено денситометрией) у детей 6–9 лет. Напротив, в исследовании S.M. Donahue et al. высокая концентрация ω-6 ПНЖК в мембранных фосфолипидах эритроцитов пуповинной крови была ассоциирована с большей толщиной кожно-жировой складки у ребенка в возрасте 3 лет [46].

Таким образом, данные исследований демонстрируют роль ω-3 ПНЖК в программировании избыточной массы тела и ожирения у детей. Подчеркивается важность и необходимость включения источников ДГК и других ДЦ ПНЖК в рацион питания кормящих матерей и детей раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ДЦ ПНЖК выполняют существенную структурную и функциональную роль в организме ребенка. Дефицит ДЦ ПНЖК может негативно влиять на развитие головного мозга ребенка, как это было показано на примере детей, получавших смеси без добавления АК и ДГК. Недостаточное потребление ω-3 ПНЖК связано с формированием избыточной массы тела у ребенка как на первом году жизни, так и в последующие возрастные периоды детства.

Среди ДЦ ПНЖК ω-3 ПНЖК являются важным постнатальным фактором метаболического программирования здоровья ребенка. Включение ДГК в рацион питания ребенка 1–2 года жизни способствует профилактике нарушений когнитивных функций в последующие возрастные периоды, а также улучшает внимание, память, скорость обработки полученной информации. Дополнение рациона ДГК препятствует избыточному адипогенезу и способствует программированию избыточной массы тела и ожирения у детей как в раннем, так и в старшем возрасте.

В целом выявленное недостаточное потребление ДЦ ПНЖК у детей на разных видах вскармливания, а также наличие сниженного синтеза ДЦ ПНЖК из предшественников (α-ЛК и ЛК) в организме в результате изменения активности FADS диктует необходимость анализа рациона питания кормящих матерей и детей раннего возраста на содержание в них ДЦ ПНЖК педиатрами с целью проведения своевременной коррекции. Кормящим матерям рекомендуется применение продуктов – источников ω-3 ПНЖК, прежде всего жирной морской рыбы или рыбьего жира. Дополнительное включение в рационы питания кормящих матерей ω-3 ПНЖК является важным для детей на грудном вскармливании. Детям, получающим искусственное вскармливание, также необходима дотация ДЦ ПНЖК. У детей на искусственном вскармливании именно смеси являются единственным источником ДЦ ПНЖК. Поэтому при назначении смеси педиатрам необходимо обращать внимание на ее ЖК состав и выбирать формулы, обогащенные АК и ДГК, количество которых соответствует требованиям европейского и российского законодательства. Данная рекомендация важна также на этапе расширения питания за счет введения продуктов прикорма, поскольку именно в этот период рационы особенно дефицитны по содержанию ДЦ ПНЖК.

Поступила / Received 03.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 22.06.2020

Список литературы / References

1. Innis S.M. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):734S–41S. doi: 10.3945/ajcn.113.072595.
2. Innis S.M. Essential Dietary Lipids, In: *Present Knowledge in Nutrition*. Seventh Edition. Washington, DC: ILSI Press; 1996, pp. 58–66.
3. Weiser M.J., Butt C.M., Mohajeri M.H. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan. *Nutrients*. 2016;8:99. doi: 10.3390/nu8020099.
4. Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet*. 2011;102:10–21. doi: 10.1159/000327785.
5. Henriksen C., Haugholt K., Lindgren M., Aurvag A.K., Ronnestad A., Gronn M. et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics*. 2008;121(6):1137–1145. doi: 10.1542/peds.2007-1511.
6. European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Opinion on Nutrient Requirements and Dietary Intakes of Infants and Young Children in the European Union. *EFSA Journal*. 2013;11(10):3408. Available at: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3408.
7. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*. 1992;120(4 pt 2):S129–S138. doi: 10.1016/S0022-3476(05)81247-8.
8. Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): An ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients*. 2011;3(5):529–554. doi: 10.3390/nu3050529.
9. Fu Y., Liu X., Zhou B., Jiang A.C., Chai L. An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region. *Public Health Nutr*. 2016;19(15):2675–2687. doi: 10.1017/S1368980016000707.
10. Brenna J.T., Varamini B., Jensen R.G., Diersen-Schade D.A., Boettcher J.A., Arterburn L.M. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1457–1464. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1457.
11. Farquharson J., Jamieson E.C., Abbasi K.A., Patrick W.J., Logan R.W., Cockburn F. Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex. *Arch Dis Child*. 1995;72(3):198–203. doi: 10.1136/adc.72.3.198.
12. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1467S–1476S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1467S.
13. Brenna J.T., Salem N. Jr., Sinclair A.J., Cunnane S.C. Alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;80(2–3):85–91. doi: 10.1016/j.plefa.2009.01.004.
14. Hague T.A., Christoffersen B.O. Effect of dietary fats on arachidonic acid and eicosapentaenoic acid biosynthesis and conversion to C22 fatty acids in isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 1984;796(2):205–217. doi: 10.1016/0005-2760(84)90349-7.
15. Pawlosky R.J., Hibbeln J.R., Novotny J.A., Salem N. Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res*. 2001;42(8):1257–1265. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11483627/.
16. Koletzko B., Lien E., Agostoni C., Bohles H., Campoy C., Cetin I. et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: Review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*. 2008;36(1):5–14. doi: 10.1515/JPM.2008.001.
17. Brenna J.T., Lapillonne A. Background paper on fat and fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Ann Nutr Metab*. 2009;55(1–3):97–122. doi: 10.1159/000228998.
18. Friesen R.W., Innis S.M. Dietary arachidonic acid to EPA and DHA balance is increased among Canadian pregnant women with low fish intake. *J Nutr*. 2009;139(12):2344–2350. doi: 10.3945/jn.109.112565.
19. Sioen I., Devroe J., Inghels D., Terwecoren R., De Henauw S. The influence of n-3 PUFA supplements and n-3 PUFA enriched foods on the n-3 LC PUFA intake of Flemish women. *Lipids*. 2010;45(4):313–320. doi: 10.1007/s11745-010-3403-6.
20. Moltó-Puigmartí C., Plat J., Mensink R.P., Müller A., Jansen E., Zeegers M.P., Thijs C. FADS1 FADS2 Gene Variants Modify the Association Between Fish Intake and the Docosahexaenoic Acid Proportions in Human Milk. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1368–1376. doi: 10.3945/ajcn.2009.28789.

21. Forsyth S., Gautier S., Salem Jr.N. Estimated dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in infants and young children living in developing countries. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(1):64–74. doi: 10.1159/000448526.
22. Sioen I., Huybrechts I., Verbeke W., Camp J.V., De Henauw S. n-6 and n-3 PUFA intakes of pre-school children in Flanders, Belgium. *Br J Nutr*. 2007;98(4):819–825. doi: 10.1017/s0007114507756544.
23. Agostoni C., Caroli M. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(10):775–780. doi: 10.1016/j.numecd.2012.05.004.
24. Harsløf L.B., Larsen L.H., Ritz C., Hellgren L. I., Michaelsen K. F., Vogel U., Lauritzen L. FADS genotype and diet are important determinants of DHA status: a cross-sectional study in Danish infants. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1403–1410. doi: 10.3945/ajcn.113.058685.
25. Uusitalo L., Nevalainen J., Salminen I., Ovaskainen M.L., Kronberg-Kippilä C., Ahonen S., Niinistö S. et al. Fatty acids in serum and diet – a canonical correlation analysis among toddlers. *Matern Child Nutr*. 2013;9(3):381–395. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00374.x.
26. Hoffman D.R., Theuer R.C., Castanada Y.S., Wheaton D.H., Bosworth R.G., O'Connor A.R. et al. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr*. 2004;134(9):2307–2313. doi: 10.1093/jn/134.9.2307.
27. Harauma A., Yasuda H., Hatanaka E., Nakamura M.T., Salem Jr. N., Moriguchi T. The essentiality of arachidonic acid in addition to docosahexaenoic acid for brain growth and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;116:9–18. doi: 10.1016/j.plefa.2016.11.002.
28. Dutta S., Sengupta P. Men and mice: Relating their ages. *Life Sci*. 2016;152:244–248. doi: 10.1016/j.lfs.2015.10.025.
29. Kannass K.N., Colombo J., Calrson S.E. Maternal DHA levels and toddler free-play attention. *Dev Neuropsychol*. 2009;34(2):159–174. doi: 10.1080/87565640802646734.
30. 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;111(1): e39–e44. doi: 10.1542/peds.111.1.e39.
31. Willatts P., Forsyth S., Agostoni C., Casaer P., Riva E., Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):536S–42S. doi: 10.3945/ajcn.112.038612.
32. Brenna J.T., Carlson S.E. Docosahexaenoic acid and human brain development: evidence that a dietary supply is needed for optimal development. *J Hum Evol*. 2014;77:99–106. doi: 10.1016/j.jhevol.2014.02.017.
33. Lassek W.D., Gaulin S.J. Maternal milk DHA content predicts cognitive performance in a sample of 28 nations. *Matern Child Nutr*. 2015;11(4):773–779. doi: 10.1111/mcn.12060.
34. Hoffman D.R., Theuer R.C., Castañeda Y.S., Wheaton D.H., Bosworth R.G., O'Connor A.R. et al. Maturation of Visual Acuity Is Accelerated in Breast-Fed Term Infants Fed Baby Food Containing DHA-enriched Egg Yolk. *J Nutr*. 2004;134(9):2307–2313. doi: 10.1093/jn/134.9.2307.
35. Drover J.R., Felius J., Hoffman D.R., Castañeda Y.S., Garfield S., Wheaton D.H., Birch EE. A randomized trial of DHA intake during infancy: school readiness and receptive vocabulary at 2-3.5 years of age. *Early Hum Dev*. 2012;88(11):885–891. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.07.007.
36. Codex Alimentarius Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants. *Amended*. 2015. Available at: www.fao.org/input/download/standards/288/CXS_072e_2015.pdf.
37. Hoffman D.R., Boettcher J.A., Diersen-Schade D.A. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2–3):151–158. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.003.
38. Innis S.M. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Maternal & child nutrition*. 2011;7(2):112–123. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00318.x.
39. Woo J.G., Martin L.J. Does Breastfeeding Protect Against Childhood Obesity? Moving Beyond Observational Evidence. *Curr Obes Rep*. 2015;4(2):207–216. doi: 10.1007/s13679-015-0148-9.
40. Berry R., Jeffery E., Rodeheffer M.S. Weighing in on adipocyte precursors. *Cell Metab*. 2014;19(1):8–20. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.003.
41. Muhlhausler B.S., Ailhaud G.P. Omega-6 polyunsaturated fatty acids and the early origins of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(1):56–61. doi: 10.1097/MED.0b013e32835c1ba7.
42. Kozak L.P., Newman S., Chao P.M., Mendoza T., Koza R.A. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure. *PloS One*. 2010;5(6):e11015. doi: 10.1371/journal.pone.0011015.
43. Heerwagen M.J., Stewart M.S., de la Houssaye B.A., Janssen R.C., Friedman J.E. Transgenic increase in N-3/n-6 Fatty Acid ratio reduces maternal obesity-associated inflammation and limits adverse developmental programming in mice. *PloS One*. 2013;8(6):e67791. doi: 10.1371/journal.pone.0067791.
44. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J. Palmer C.E., Hernandez T.L., Barbour L.A. et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):510–517. doi: 10.1038/ijo.2016.211.
45. Pittaluga E., Vernal P., Llanos A., Vega S., Henrriquez M.T., Morgues M. et al. Benefits of supplemented preterm formulas on insulin sensitivity and body composition after discharge from the neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2011;159(6):926–32.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.002.
46. Donahue S.M., Rifas-Shiman S.L., Gold D.R., Jouni Z.E., Gillman M.W., Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):780–788. doi: 10.3945/ajcn.110.005801.

Информация об авторе:

Комарова Оксана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: komarovadoc@yandex.ru

Information about the author:

Oxana N. Komarova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Gastroenterology Department, Separate structural subdivision "Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: komarovadoc@yandex.ru