

УДК 577.125.3:611-013.7/.8

DOI: 10.12737/article_5b985a4bcfb950.60653849

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А.Ишутина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены сведения о физиологической роли среднецепочечных насыщенных и ненасыщенных (миристиновая, пентадекановая) и длинноцепочечных (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая) жирных кислот в эмбриональном развитии. Показано значение жирных кислот в образовании сурфактанта легких развивающегося плода. Приведены сведения о роли полиненасыщенных кислот ω -6 семейства арахидоновой и докозагексаеновой в структурном и функциональном развитии нервной системы, зрительного анализатора плода и новорожденного. Показано взаимообусловленное стимулирующее действие ненасыщенных олеиновой и линолевой жирных кислот на дифференцировку мышечных клеток, продемонстрирована роль олеиновой и кислот с 20 углеродными атомами в минерализации костной ткани, представлено значение олеиновой кислоты в регуляции плацентарного транспорта аминокислот через толл-подобные рецепторы 4 и клеточную сигнализацию. Вышеизложенное позволяет сделать заключение о необходимости дальнейшего изучения липидов как основных энергетических субстратов; источников пластического материала; структурных компонентов мембран эритроцитов, нервной ткани, зрительного анализатора, легочного сурфактанта, скелетной мускулатуры. Накопленные данные расширяют представления о роли липидов в метаболических процессах, что позволит перейти от фундаментально-поисковых работ к практическим аспектам применения данных веществ в акушерстве и перинатологии. В перспективе эти результаты могут быть использованы при интерпретации и прогнозировании изменений метаболических нарушений липидов при различных патологических состояниях во время беременности.

Ключевые слова: жирные кислоты, эмбриональное развитие.

SUMMARY

THE ROLE OF FATTY ACIDS IN EMBRYONIC DEVELOPMENT (REVIEW)

N.A.Ishutina

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The review provides information on the physiological role of medium-chain saturated and unsaturated (myristic, pentadecanoic) and long-chain (palmitic,

stearic, oleic) fatty acids in embryonic development. The value of fatty acids in the formation of the lung surfactant of the developing fetus is shown. There is presented the information about the role of polyunsaturated acids of arachidonic and docosahexaenoic ω -6 family in the structural and functional development of the nervous system and the visual analyzer of the fetus and the newborn. The interdependent stimulating effect of unsaturated oleic and linoleic fatty acids on the differentiation of muscle cells is shown; the role of oleic and acids with 20 carbohydrate atoms in the mineralization of bone tissue is demonstrated; the value of oleic acid in the regulation of placental transport of amino acids through tol-like receptors 4 and cellular signaling is presented. The above mentioned factors allow drawing the conclusion about the need for further study of lipids as the main energy substrates, sources of plastic material, structural components of erythrocyte membranes, nerve tissue, visual analyzer, pulmonary surfactant and skeletal muscles. The accumulated data broadens the understanding of the role of lipids in metabolic processes, which will allow us to move from a fundamental research to practical aspects of the use of these substances in obstetrics and perinatology. In the long term, these results can be used to interpret and predict changes in metabolic disorders of lipids in various pathological conditions during pregnancy.

Key words: fatty acids, embryonic development.

Внутриутробное развитие является периодом в развитии человека, который оказывает влияние на всю последующую жизнь. Если внутриутробный период протекает без осложнений, то дети рождаются в срок и не склонны к риску развития различного рода заболеваний. Основное условие внутриутробного развития – адекватная поставка питательных веществ к плоду, транспортируемых из крови матери через плаценту. Плацентарный транспорт определяется многими факторами, такими как: здоровье матери, условия развития плода, транспортной эффективностью плаценты и рационом питания матери [8, 15].

Основными питательными веществами для развития плода являются аминокислоты, глюкоза и липиды [8]. Среди самих важных питательных веществ выделяют жирные кислоты, которые вовлекаются в энергетические, метаболические и структурные процессы. Обеспеченность плода жирными кислотами зависит от материнских запасов этих кислот, активности их транспорта через плаценту и от функции последней [21]. Нарушение плацентарного транспорта питательных веществ из крови матери в кровь пуповины изменяет

рост плода и может быть причиной задержки его внутриутробного развития [20].

Для каждого возрастного периода характерны свои особенности обмена липидов. Они обусловлены изменением функциональной значимости липидов в онтогенезе. Во внутриутробном периоде основными источниками энергии для плода, наряду с углеводами, являются липиды, поступающие трансплацентарно из крови матери. Поэтому во внутриутробном периоде липиды расходуются на энергетические нужды и используются как пластический материал, включаясь в растущие ткани.

К концу внутриутробного развития плод обладает значительными запасами жира, который отлагается, преимущественно, в клетках подкожно-жировой клетчатки: количество резервного жира у доношенного плода достигает 600-700 грамм. Интенсивное накопление жира в теле плода происходит в последнюю треть беременности. До 6 месяцев внутриутробной жизни жировой ткани у плода мало, она составляет менее 1% по отношению к весу тела. У недоношенного новорожденного, имеющего вес при рождении 1500 грамм, на жировую ткань приходится 3%, а при весе 2500 грамм – 8%. У доношенных детей, вес которых при рождении составляет 3500 грамм, жир составляет 16% от веса тела. Значимость липидов в обеспечении организма энергетическим и пластическим материалом тем выше, чем меньше возраст ребенка [3]. Следовательно, быстрое повышение жировых запасов у плода находится в тесной связи со значительным увеличением содержания липидов в крови матери в последнюю треть беременности, причем это касается всех фракций: нейтральных липидов (триглицеридов), незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), фосфолипидов и других липидов.

Жирные кислоты во многом определяют нормальный рост и развитие организма, функциональное состояние сосудистой и нервной систем, кожи и слизистых оболочек, стимулируют процессы неспецифического иммунитета, способствуют удалению бактерий из легких, необходимы для синтеза простагландинов, построения клеточных мембран, миелина. Недостаточное поступление незаменимых жирных кислот ведет к задержке роста и физического развития [3].

Роль жирных кислот в эмбриональном развитии может быть проанализирована на двух уровнях: клеточном и тканевом. На клеточном уровне жирные кислоты ответственны за надлежащее развитие и метаболизм клеточных мембран, а именно, поддержание текучести и проницаемости. Кроме того, жирные кислоты вовлекаются в энергетические процессы метаболизма белков и углеводов и регулирование экспрессии гена. Помимо этого, жирные кислоты являются предшественниками простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [15]. На уровне ткани жирные кислоты ответственны за развитие сетчатки, нервной ткани головного мозга, что в последующем отражается на интеллектуальных способностях детей [16].

Физиологическая роль среднецепочечных насыщенных (миристиновая, пентадекановая) и длинноцепочечных (пальмитиновая, стеариновая) жирных кислот связывается, главным образом, с митохондриальным процессом выработки энергии, который особенно важен для развивающегося плода и новорожденного ребенка, у которых ферментные системы не эффективны, а спрос на энергию очень высок. Обладая большой скоростью обмена (период полураспада 2 мин) жирные кислоты являются основной формой транспорта энергии из жировой ткани к тканям-потребителям. Все ткани, за исключением мозга, периферической нервной системы и эритроцитов, потребляют жирные кислоты.

Пальмитиновая, стеариновая и олеиновая – три основных жирных кислоты кровотока плода, которые расходуются как энергетический субстрат и как пластический материал для строительства клеток. Они обеспечивают рост и развитие плода. Причем, это кислоты, которые синтезируются в организме плода.

Олеиновая кислота в тандеме с линолевой, оказывают стимулирующее действие на дифференцировку мышечных клеток, что особенно важно для формирования скелетной мускулатуры развивающегося плода [17]. В содружестве с кислотами, содержащими 20 атомов углерода, олеиновая кислота способствует минерализации костной ткани [4]. Помимо этого олеиновая кислота регулирует плацентарный транспорт аминокислот через Толл-подобные рецепторы 4 (TLR4) и клеточную сигнализацию, в сочетании с докозагексаеновой кислотой увеличивает перенос данных веществ [25, 26].

Пальмитиновая кислота является важным компонентом мембранных, секреторных и транспортных липидов, играет решающую роль в пальмитоилировании (ковалентное присоединение к белку остатка пальмитиновой кислоты) сигнальных молекул белка, служит важным компонентом тканевых липидов, поэтому дефицит, как и избыток данной кислоты вреден [19].

Для развивающегося плода исключительно важное значение приобретает синтез холестерина, фосфолипидов, в состав которых входят жирные кислоты, поскольку перечисленные соединения являются структурными компонентами клеточных мембран растущего организма, а также абсолютно необходимы для нормального развития и дифференцировки ткани мозга, синтеза желчи, миелина, созревания легочной ткани. Усиленный рост мозга у плода происходит в последние 3 месяца внутриутробной жизни и в первые 18 месяцев после рождения. Недостаточность незаменимых жирных кислот в этот период может вызывать повреждение ЦНС, поскольку для развивающегося мозга большое значение имеет включение в его липиды арахидоновой и, особенно, докозагексаеновой кислоты.

Осуществление нормального синтеза фосфатидилхолина во внутриутробном периоде чрезвычайно важно для развивающихся легких плода. Этот фосфолипид является основным компонентом сурфактанта, представляющего собой поверхностно-активную вы-

стилку легких (альвеол, альвеолярных ходов и бронхиол). Сурфактант способствует снижению поверхностного натяжения альвеолярной поверхности в момент выдоха, препятствуя спаданию альвеол, и увеличивает поверхностное натяжение во время вдоха, предохраняя альвеолы от чрезмерного натяжения. Таким образом, одна из функций сурфактанта – его антиателектатическое действие, что необходимо для расправления легких у новорожденного во время первого вдоха [3]. Жирные кислоты (пальмитолеиновая и олеиновая) являются неотъемлемыми компонентом фосфатидилхолина легочного сурфактанта развивающегося плода [14, 42]. Показана роль пальмитиновой кислоты в повышении поверхностной активности сурфактанта легких [9]. По соотношению содержания пальмитиновой и стеариновой жирных кислот судят о зрелости легких плода [33].

Доказано, что жирные кислоты (в частности, олеиновая), могут также непосредственно регулировать биосинтез фосфатидилхолина путем активации фермента холинфосфатцитидилтрансферазы, катализирующего скорость лимитирующей стадии его биосинтеза [30, 36]. При сниженном поступлении жирных кислот к развивающемуся плоду происходит нарушение синтеза и секреции альвеолоцитами фосфолипидов сурфактанта. Недостаточность образования сурфактанта может привести к возникновению синдрома дыхательных расстройств у новорожденного ребенка [3].

Недавние исследования показали, что среднецепочечные жирные кислоты играют важную роль в материнско-эмбриональном метаболизме. Исследование диет матерей, которые родили недоношенных детей (35-37 недель) или тех, кто родил в срок, но с низкой массой тела, выявили меньшее потребление среднецепочечных и короткоцепочечных жирных кислот, по сравнению с женщинами, которые родили здоровых новорожденных [6]. В тоже время грудное молоко женщин, которые родили недоношенных новорожденных или тех, которые родили в срок, но с низкой массой тела, содержало больше среднецепочечных жирных кислот, по сравнению с женщинами, которые родили здоровых детей [6]. Следовательно, существует отрицательная корреляция между количеством потребляемых среднецепочечных жирных кислот и их содержанием в грудном молоке.

Данные результаты исследования позволили ученым поднять вопрос о физиологической роли среднецепочечных жирных кислот в пренатальном и послеродовом развитии ребенка. Есть ли какие-либо отношения между материнско-эмбриональным метаболизмом коротко- и среднецепочечных кислот и кислотами ω -3 и ω -6? Используя модели животных, исследователи установили, что лауриновая кислота может оказывать влияние на метаболизм ω -3 жирных кислот [28]. При определенных условиях данная кислота может быть предшественником синтеза длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ω -3 семейства.

Было замечено, что печень крыс способна к медлен-

ному преобразованию лауриновой кислоты в мононепредельную C12:1. Это может привести к преобразованию C12:1 в α -линоленовую с использованием Δ -6 десатуразы и Δ -5 десатуразы [27], особенно при чрезвычайных обстоятельствах, таких как нехватка ω -3 кислот в составе диеты. Данная функциональная особенность выявлена и у людей. Предполагают, что докозагексаеновая кислота формируется из лауриновой кислоты, что меняет проблемы в материнско-эмбриональном метаболизме и питании беременных женщин. Эти данные расширяют знания о физиологической роли среднецепочечных жирных кислот.

Исследования других ученых показали, что миристиновая кислота также оказывает влияние на метаболизм ω -3 и ω -6 жирных кислот и может активировать преобразование α -линоленовой кислоты в докозагексаеновую [27]. В культивированных гепатоцитах крыс, содержание миристиновой кислоты оказывало определенный эффект на активность Δ -6 десатуразы [35]. V.Rioux et al. показали, что добавление в диету крыс миристиновой и α -линоленовой кислот приводит к увеличению содержания эйкозапентаеновой кислоты в печени и плазме крови животных [35]. Подобные результаты были получены в исследовании в области рациона питания. Сравнение рациона питания с содержанием 0,6% миристиновой кислоты против 1,2% за 5 недель потребления увеличило уровни эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в составе эфиров фосфолипидов, и уровень докозагексаеновой кислоты в составе эфиров холестерина плазмы крови животных [10].

Среднецепочечные жирные кислоты благоприятно влияют на метаболизм материнского жира, так как они быстро окисляются в печени и не аккумулируются в жировой ткани. Существует гипотеза, что жирные кислоты со средней длиной цепи оказывают подавляющий эффект на синтез белка апоВ и уменьшают секрецию липопротеидов очень низкой плотности гепатоцитами [13, 41].

Незаменимые жирные кислоты – линолевая, α -линоленовая и их производные арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая – были идентифицированы как важные определяющие факторы эмбрионального роста и развития [19]. Если насыщенные и некоторые мононенасыщенные (например, олеиновая кислота) могут синтезироваться в организме развивающегося плода, то ПНЖК, особенно длинноцепочечные, плод получает только из организма матери. Жирные кислоты, не синтезируемые в организме, называют незаменимыми. К незаменимым ПНЖК относятся 18-атомные кислоты семейств ω -3 и ω -6: линолевая кислота с двумя двойными связями и α -линоленовая с тремя двойными связями. Согласно современным данным, линолевая и линоленовая кислоты сами по себе не играют особой роли в организме. 50-70% поступающих в организм данных кислот «сжигаются» для обеспечения энергетических потребностей организма в первые сутки после потребления [7]. Основная роль линолевой и линоленовой кислот в организме животных и человека состоит в

том, что они являются биохимическими предшественниками физиологически значимых длинноцепочечных ПНЖК с 20-22 атомами углерода [2].

Длинноцепочечные ПНЖК оказывают влияние на многие клеточные и физиологические процессы в перинатальном периоде, так как служат мембранными компонентами, предшественниками эйкозаноидов и активаторов ядерных рецепторов. Эти процессы включают рост нервных клеток и передачи сигналов, рост и дифференциацию адипоцитов, функцию регуляторных Т-клеток [11].

Арахидоновая и докозагексаеновая кислоты – доминирующие жирные кислоты в составе серого вещества коры головного мозга человека, являющиеся важнейшими субстратами для структурного и функционального развития нервной системы плода и новорожденного. Они оказывают влияние на такие физические свойства мембран нейронов, как текучесть, проницаемость, а также необходимы для транспорта ионов и нейромедиаторов [5, 24, 31]. Докозагексаеновая кислота участвует в экспрессии генов. Она селективно включается в мембраны фосфолипидов головного мозга и сетчатки плода в 10 раз быстрее, чем линолевая, α -линоленовая. Арахидоновая кислота в основном используется в послеродовом периоде жизни [29].

Роль длинноцепочечных ПНЖК особенно велика во внутриутробном периоде и на ранних этапах развития ребенка, когда производные эйкозаноидов – нейротрансмиттеры осуществляют важнейшую функцию в качестве стимуляторов нейро- и синаптогенеза, а также миграции нейронов, оказывая влияние на развитие головного мозга и зрительного анализатора [1].

Жирно-кислотный состав фосфолипидов клеток разных органов и тканей существенно отличается. Как правило, чем сложнее функция органа, тем больше длинноцепочечных ПНЖК содержится в клетках тканей, составляющих данный орган. Например, в клетках серого вещества коры головного мозга человека содержится, по разным данным, от 13 до 25% докозагексаеновой кислоты и от 9 до 14% арахидоновой кислоты. В фоторецепторах сетчатки содержание докозагексаеновой кислоты составляет от 20 до 59% от общего количества жирных кислот, это наивысшее значение для человеческого тела, так как высокая фоточувствительность должна сочетаться с высокой текучестью мембран [1, 2]. Соответственно, в печени и жировой ткани содержание длинноцепочечных ПНЖК значительно ниже. В печени на долю кислот ω -3 семейства приходится не более 5%, а кислот ω -6 – 25%; в жировой ткани, соответственно, 3 и 10%. Таким образом, докозагексаеновая кислота является основной ПНЖК в клеточных мембранах сетчатки глаза (в фоторецепторах), а также в нервных клетках. Считается, что благодаря своей длинной цепи (22 атома углерода) и 6 двойным связям докозагексаеновая кислота имеет уникальную стереохимическую пространственную структуру: она почти закручена в спираль, и именно эта молекула в составе специализированных клеточных мембран обеспечивает наиболее эффективное восприятие све-

тового сигнала и проведение нервного импульса [37]. Важнейшая физико-биохимическая роль двух других – арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот – состоит в том, что они являются биохимическими предшественниками синтеза эндогормонов – эйкозаноидов [37]. Во время III триместра гестации наблюдается интенсивный рост мозга плода, следовательно, этот период является критическим по обеспечению плода длинноцепочечными ПНЖК.

В одном экспериментальном исследовании установлено, что докозагексаеновая кислота способствует росту нейронов, тогда как арахидоновая ингибирует этот процесс [18]. Однако эксперименты на взрослых мышцах показали, что при высоком потреблении докозагексаеновой кислоты, без включения в рацион арахидоновой, снижаются их когнитивные способности [43]. Ученые полагают, что механизм данного явления связан с тем, что арахидоновая кислота оказывает положительное воздействие на гиппокамп, тем самым, повышая когнитивные способности [23].

G.M.Johnsen et al. [22] исследовали влияние ПНЖК (арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и олеиновой кислот) на образование нервной трубки из клеток трофобласта HTR8/SVneo на матрикеле, как условной мере ангиогенеза, а также влияние жирных кислот на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF) и ангиопоэтинподобный белок 4) и липидный обмен в этих клетках. Докозагексаеновая, олеиновая и эйкозапентаеновая кислоты способствовали образованию нервной трубки на 583, 243 и 70%, соответственно, по сравнению с контролем. Кроме того докозагексаеновая кислота стимулировала пролиферацию клеток на 150%. При этом только докозагексаеновая кислота способствовала повышению уровня экспрессии VEGF, тогда как остальные ПНЖК стимулировали экспрессию ангиопоэтинподобного белка. Данное исследование продемонстрировало, что докозагексаеновая кислота может оказывать влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также стимулирует формирование нервной трубки в I триместре гестации [22].

Поскольку ПНЖК являются важнейшими компонентами фосфолипидов мембран не только ЦНС, но и других органов и тканей, потенциальные преимущества добавки в рацион питания беременных данных кислот и их положительное влияние на исходы беременности широко исследованы.

Выполненное в США рандомизированное исследование S.M.Smuts et al. показало, что повышение потребления докозагексаеновой кислоты (133 мг в основной группе и 33 мг в группе сравнения) в течение III триместра беременности (с 24 по 28 нед. гестации на момент включения в исследование) способствовало увеличению продолжительности беременности на $6\pm 2,3$ дня, с одновременным увеличением массы тела, роста и окружности головы плода [39]. Кроме того докозагексаеновая кислота предотвращает преждевременные роды ранее 34 недель при беременности высокого риска [40]. Это объясняется влиянием высо-

ких концентраций кислот ω -3 семейства на синтез простагландинов, участвующих в инициации родов. Установлено, что ω -3 ПНЖК модулируют иммунную систему плода и, таким образом, уменьшают риск развития поздней атипии [34]. Было показано, что уровень длинноцепочечных ПНЖК в крови беременных коррелирует с иммунным фенотипом детей из-за способности влиять на баланс Т-хелперов 1 и 2 типа. В частности, арахидоновая кислота усиливает воспалительный процесс, в то время как докозагексаеновая кислота уменьшает синтез провоспалительных цитокинов. Следовательно, добавка докозагексаеновой кислоты в пищу беременным может играть потенциальную роль в предотвращении у детей аллергии [12].

ω -3 ПНЖК имеют большее влияние на надлежащее развитие новорожденного, особенно в ситуациях большого пищевого риска, как беременность в подростковой возрастной группе и преждевременные роды [32]. При недостаточном поступлении их с пищей развиваются симптомы дефицита, проявления которых могут варьировать от задержки роста до выраженных неврологических нарушений.

Оптимальное содержание и соотношение ПНЖК обеспечивает правильное физическое развитие ребенка, а также структур головного мозга. Экспериментальные исследования показали, что дефицит ω -3 кислот вызывает уменьшение размеров нейронов и ветвления дендритов. Учитывая главную роль докозагексаеновой кислоты в функциях головного мозга и зрительного анализатора можно полагать, что недостаточное содержание докозагексаеновой кислоты в крови матери и нарушенный плацентарный транспорт может сказаться на умственных способностях детей. Это было доказано при изучении влияния потребления ω -3 ПНЖК во время беременности и период лактации на деятельность головного мозга. Было показано, что добавка в рацион питания беременных ω -3 кислот имеет много благоприятных эффектов: увеличение остроты зрения, снижение гиперактивности и повышение когнитивных функций и внимания у детей [38]. Докозагексаеновая кислота – главный структурный компонент оболочки нервных клеток, который обеспечивает проведение нервного импульса от органов и тканей к головному мозгу и обратно. Она поддерживает нервную систему на протяжении всей жизни. Особенно важно в период с 20 недели беременности, когда закладывается нервная трубка и активно развивается головной мозг плода.

Таким образом, обобщая выше изложенное, можно говорить о разнообразной физиологической роли коротко-, средне- и длинноцепочечных НЖК и ННЖК в формировании развивающегося плода. Жирные кислоты – основные носители энергии или энергетические субстраты (энергия, получаемая при окислении жирных кислот расходуется на обеспечение жизнедеятельности организма, включая работу нервной системы, мышц и репродуктивных органов); источники пластического материала, необходимого для построения клеток; структурные компоненты биологических мембран (оказывают непосредственное влияние на текучесть

липидного бислоя, проницаемость мембран, формирование головного мозга, зрительного анализатора, легочного сурфактанта, скелетной мускулатуры, минерализацию костной ткани).

Исходя из основополагающей роли жирных кислот в формировании развивающегося плода можно утверждать, что их достаточное поступление в организм во время беременности и в ранний неонатальный период принципиально важно для последующего функционирования организма ребенка. Избыток или недостаток определенных жирных кислот может привести к неблагоприятным последствиям для плода и новорожденного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Скворцова В.А., Семенова Н.Н., Степанова Т.Н., Звонкова Н.Г. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в детском питании. Обзор литературы // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т.11, №4. С.21–28. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.355>
2. Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека // Journal of Siberian Federal University. Biology 4. 2012. №5. С.352–386. URL: <http://elib.sfu-kras.ru/handle/2311/9554>
3. Масловская А.А. Особенности липидного обмена у детей // Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. 2010. № 2. С.12–15.
4. Abdallah D., Hamade E., Merhi R.A., Bassam B., Buchet R., Mebarek S. Fatty acid composition in matrix vesicles and in microvilli from femurs of chicken embryos revealed selective recruitment of fatty acids // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol.446, №4. P.1161–1164. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.069
5. Agostoni C., Marangoni F., Lammardo A.M., Galli C., Giovannini M., Riva E. Long chain polyunsaturated fatty acids concentrations in human hindmilk are constant throughout 12 months of lactation // Adv. Exp. Med. Biol. 2001. Vol.501. P.157–161.
6. Bobinski R., Mikulska M. The ins and outs of maternal-fetal fatty acid metabolism // Acta Biochim. Pol. 2015. Vol.62, №3. P.499–507. doi: 10.18388/abp.2015_1067
7. Broadhurst E., Wang Y., Crawford M.A., Cunnane S.C., Parkington J.E., Schmidt W.F. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens // Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 2002. Vol.131, №4. P.653–673.
8. Cetin I., Alvino G., Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition // J. Physiol. 2009. Vol.587 (Pt 14). P.3441–3451. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173062
9. Cockshutt A.M., Absolom D.R., Possmayer R. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins // Biochim. Biophys. Acta. 1991. Vol.1085, №2. P.248–256.
10. Dabadie H., Motta C., Peuchant E., LeRuyet P.,

- Mendy F. Variations in daily intakes of myristic acid and α -linolenic acids in sn-2 position modify lipid profile and red blood cell membrane fluidity // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol.96, №2. P.283–289.
11. Demmelmair H., Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period // *World Rev. Nutr. Diet.* 2015. Vol.112. P.31–47.
12. Enke U., Jaudszus A., Schleussner E., Seyfarth L., Jahreis G., Kuhnt K. Fatty acid distribution of cord and maternal blood in human pregnancy: special focus on individual trans fatty acids and conjugated linoleic acids // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol.10. P.247–252.
13. Geliebter A., Torbay N., Braco E.T., Hashim S.A., Van Itallie T.B. Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat // *Am. J. Clin. Nutr.* 1983. Vol.37. P.1–4.
14. Gonzales L.W., Ballard P.L., Gonzales J. Glucocorticoid and cAMP increase fatty acid synthetase mRNA in human fetal lung explants // *Biochim. Biophys. Acta.* 1994. Vol.1215, №1-2. P.49–58.
15. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth: a review // *Placenta.* 2002. Vol.23, Suppl. A. P.28–38.
16. 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. Vol.111, №1. P.39–44.
17. Hurley M.S., Flux C., Salter A.M., Brameld J.M. Effect of fatty acids on skeletal muscle cell differentiation in vitro // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol.95, №3. P.623–630.
18. Ikemoto A., Kobayashi T., Watanabe S., Okuyama H. Membrane fatty acids modification of PC12 cells by arachidonate or docosahexaenoate affect neurite outgrowth but not norepinephrine release // *Neurochem. Res.* 1997. Vol.22, №6. P.671–678.
19. Innis S.M. Fatty acids and early human development // *Early Hum. Dev.* 2007. Vol.83, №12. P.761–766.
20. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009. Vol.7, №4. P.521–533.
21. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol.83, №6(Suppl.). P.1452–1457.
22. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S., Staff A.C., Duttaroy A.K. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo // *Placenta.* 2011. Vol.32, №9. P.626–632.
23. Kessler A., Yehuda S. Learning-induced changes in brain membrane cholesterol and fluidity: implication for brain aging // *Int. J. Neurosci.* 1985. Vol.28, №1-2. P.73–82.
24. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M., Uauy R., Yamashiro Y., Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development // *Acta Paediatr.* 2001. Vol.90, №4. P.460–464.
25. Lager S., Gaccioli F., Ramirez V.I., Jones H.N., Jansson T., Powell T.L. Oleic acid stimulates system A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by toll-like receptor 4 // *J. Lipid. Res.* 2013. Vol.54, №3. P.725–733.
26. Lager S., Jansson T., Powell T.L. Differential regulation of placental amino acid transport by saturated and unsaturated fatty acids // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014. Vol.307, №8. P.738–744.
27. Legrand P., Catheline D., Rioux V., Durand G. Lauric acid is desaturated to 12:1n-3 by rat liver homogenates // *Lipids.* 2002. Vol.37, №6. P.569–572.
28. Legrand P., Rioux V. The complex and important cellular and metabolic functions of saturated fatty acids // *Lipids.* 2010. Vol.45, №10. P.941–946.
29. Makrides M., Smithers L.G., Gibson R.A. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in neurodevelopment and growth // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2010. Vol.65. P.133–136.
30. Mallampalli R.K., Salome R.G., Hunninghake G.W. Lung CTP: choline-phosphate cytidylyltransferase: activation of cytosolic species by unsaturated fatty acid // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol.265(2 Pt1). P.158–163.
31. McCann J.C., Ames B.N. Is docosahexaenoic acid, an ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol.82, №2. P.281–295.
32. Oliveira O.R., Santana M.G., Santos F.S., Conceição F.D., Sardinha F.L., Veiga G.V., Tavares do Carmo M.G. Composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord plasma of adolescent and adult mothers: relationship with anthropometric parameters of newborn // *Lipids Health Dis.* 2012. Vol.11. P.157–164.
33. Paterson C.E., Devis K.S., Beckman D.E., Rhoades R.A. Fatty acid synthesis in the fetal lung: relationship to surfactant lipids // *Biochim. Biophys. Acta.* 1986. Vol.878, №1. P.110–126.
34. Prescott SL, Barden AE, Mori TA, Dunstan JA. Maternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils // *Clin. Sci. (Lond).* 2007. Vol.113, №10. P.409–416.
35. Rioux V., Catheline D., Bouriel, Legrand P. Dietary myristic acid at physiologically relevant levels increases the tissue content of C20:5 n-3 and C20:3 n-6 in the rat // *Reprod. Nutr. Dev.* 2005. Vol.45, №10. P.599–612.
36. Rooney S.A. Fatty acid biosynthesis in developing fetal lung // *Am. J. Physiol.* 1989. Vol.257, №4 (Pt 1). P.195–201.
37. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2005. Vol.24, №1. P.87–138.
38. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated supplementation of preterm infant on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol.87, №4. P.912–920.
39. Smuts C.M., Huang M., Mundy D., Plasse T., Major S., Carlson S.E. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of preg-

nancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol.101, №3. P.469–479.

40. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol.83, №6. P.1337–1344.

41. Tachibana S., Sato K., Cho Y., Chiba T., Schneider W.J., Akiba Y. Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2005. Vol.1737, №1. P.36-43.

42. Vadyanoy V., Bluestone G.L., Lonqmair K.J. Surface properties of two rabbit lung lamellar body preparations with markedly fatty acids profiles // *Biochim. Biophys. Acta.* 1990. Vol.1047, №3. P.284–289.

43. Wainwright P.E., Xing H.C., Mutsaers L., McCutcheon D., Kyle D. Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with a low (n-6): (n-3) ratio and very high levels of docosahexanoic acid // *J. Nutr.* 1997. Vol.127, №1. P.184–193.

REFERENCES

1. Borovik T.E., Gribakin S.G., Skvortsova V.A., Semenova N.N., Stepanova T.N., Zvonkova N.G. Long-chain polyunsaturated fatty acids and their role in children nourishment. *Current pediatrics* 2012; 11(4):21–28 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.355>

2. Gladyshev M.I. Essential Polyunsaturated Fatty Acids and their Dietary Sources for Man. *Journal of Siberian Federal University. Biology 4* 2012; 5:352–386 (in Russian). Available at: <http://elib.sfu-kras.ru/handle/2311/9554>

3. Maslovskaya A.A. Features of lipid metabolism in children. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2010; 2:12–15 (in Russian).

4. Abdallah D., Hamade E., Merhi R.A., Bassam B., Buchet R., Mebarek S. Fatty acid composition in matrix vesicles and in microvilli from femurs of chicken embryos revealed selective recruitment of fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 446(4):1161–1164. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.069

5. Agostoni C., Marangoni F., Lammardo A.M., Galli C., Giovannini M., Riva E. Long chain polyunsaturated fatty acids concentrations in human hindmilk are constant throughout 12 months of lactation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 501:157–161.

6. Bobinski R., Mikulska M. The ins and outs of maternal-fetal fatty acid metabolism. *Acta Biochim. Pol.* 2015; 62(3):499–507. doi: 10.18388/abp.2015_1067

7. Broadhurst E., Wang Y., Crawford M.A., Cunnane S.C., Parkington J.E., Schmidt W.F. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 2002; 131(4):653–673.

8. Cetin I., Alvino G., Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J. Physiol.* 2009; 587(Pt 14):3441–3451. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173062

9. Cockshutt A.M., Absolom D.R., Possmayer R. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1085(2):248–256.

10. Dabadie H., Motta C., Peuchant E., LeRuyet P., Mendy F. Variations in daily intakes of myristic acid and α -linolenic acids in sn-2 position modify lipid profile and red blood cell membrane fluidity. *Br. J. Nutr.* 2006; 96(2):283–289.

11. Demmelmair H., Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev. Nutr. Diet.* 2015; 112:31–47.

12. Enke U., Jaudszus A., Schlessner E., Seyfarth L., Jahreis G., Kuhnt K. Fatty acid distribution of cord and maternal blood in human pregnancy: special focus on individual trans fatty acids and conjugated linoleic acids. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:247–252.

13. Geliebter A., Torbay N., Braco E.T., Hashim S.A., Van Itallie T.B. Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37(1):1–4.

14. Gonzales L.W., Ballard P.L., Gonzales J. Glucocorticoid and cAMP increase fatty acid synthetase mRNA in human fetal lung explants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994; 1215(1-2):49–58.

15. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth: a review. *Placenta* 2002; 23(Suppl. A):S28–38.

16. 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):e39–44.

17. Hurley M.S., Flux C., Salter A.M., Brameld J.M. Effect of fatty acids on skeletal muscle cell differentiation in vitro. *Br. J. Nutr.* 2006; 95(3):623–630.

18. Ikemoto A., Kobayashi T., Watanabe S., Okuyama H. Membrane fatty acids modification of PC12 cells by arachidonate or docosahexaenoate affect neurite outgrowth but not norepinephrine release. *Neurochem. Res.* 1997; 22(6):671–678.

19. Innis S.M. Fatty acids and early human development. *Early Hum. Dev.* 2007; 83(12):761–766.

20. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7(4):521–533.

21. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83(6 Suppl.):1452–1457.

22. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S., Staff A.C., Duttaroy A.K. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo. *Placenta* 2011; 32(9):626–632.

23. Kessler A., Yehuda S. Learning-induced changes in brain membrane cholesterol and fluidity: implication for brain aging. *Int. J. Neurosci.* 1985; 28(1-2):73–82.

24. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M., Uauy R., Yamashiro Y., Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-

PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001; 90(4):460–464.

25. Lager S., Gaccioli F., Ramirez V.I., Jones H.N., Jansson T., Powell T.L. Oleic acid stimulates system A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by toll-like receptor 4. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(3):725–733.

26. Lager S., Jansson T., Powell T.L. Differential regulation of placental amino acid transport by saturated and unsaturated fatty acids. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014; 307(8):738–744.

27. Legrand P., Catheline D., Rioux V., Durand G. Lauric acid is desaturated to 12:1n-3 by rat liver homogenates. *Lipids* 2002; 37(6):569–572.

28. Legrand P., Rioux V. The complex and important cellular and metabolic functions of saturated fatty acids. *Lipids* 2010; 45(10):941–946.

29. Makrides M., Smithers L.G., Gibson R.A. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in neurodevelopment and growth. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2010; 65:133–136.

30. Mallampalli R.K., Salome R.G., Hunninghake G.W. Lung CTP: choline-phosphate cytidylyltransferase: activation of cytosolic species by unsaturated fatty acid. *Am. J. Physiol.* 1993; 265(2 Pt1):L158–163.

31. McCann J.C., Ames B.N. Is docosahexaenoic acid, an ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82(2):281–295.

32. Oliveira O.R., Santana M.G., Santos F.S., Conceição F.D., Sardinha F.L., Veiga G.V., Tavares do Carmo M.G. Composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord plasma of adolescent and adult mothers: relationship with anthropometric parameters of newborn. *Lipids Health Dis.* 2012; 11:157–164.

33. Paterson C.E., Devis K.S., Beckman D.E., Rhoades R.A. Fatty acid synthesis in the fetal lung: relationship to surfactant lipids. *Biochim. Biophys. Acta.* 1986; 878(1):110–126.

34. Prescott SL, Barden AE, Mori TA, Dunstan JA. Ma-

ternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils. *Clin. Sci. (Lond).* 2007; 113(10):409–416.

35. Rioux V., Catheline D., Bouriel, Legrand P. Dietary myristic acid at physiologically relevant levels increases the tissue content of C20:5 n-3 and C20:3 n-6 in the rat. *Reprod. Nutr. Dev.* 2005; 45(5):599–612.

36. Rooney S.A. Fatty acid biosynthesis in developing fetal lung. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (4 Pt 1):195–201.

37. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005; 24(1):87–138.

38. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated supplementation of preterm infant on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(4):912–920.

39. Smuts C.M., Huang M., Mundy D., Plasse T., Major S., Carlson S.E. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101(3):469–479.

40. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83(6):1337–1344.

41. Tachibana S., Sato K., Cho Y., Chiba T., Schneider W.J., Akiba Y. Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1737(1):36–43.

42. Vadyanoy V., Bluestone G.L., Lonquair K.J. Surface properties of two rabbit lung lamellar body preparations with markedly fatty acids profiles. *Biochim. Biophys. Acta.* 1990; 1047(3):284–289.

43. Wainwright P.E., Xing H.C., Mutsaers L., McCutcheon D., Kyle D. Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with a low (n-6): (n-3) ratio and very high levels of docosahexanoic acid. *J. Nutr.* 1997; 127(1):184–193.

Поступила 17.04.2018

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Nonspecific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru