

ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Нетребенко О.К., 2005

O.K. Нетребенко

К ВОПРОСУ О РОЛИ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Нестле Фуд, Москва

Концепция разработки и создания детских молочных смесей предусматривает необходимость включения в их состав всех эссенциальных для нормального роста и развития компонентов. Помимо основных макро- и микронутриентов, эссенциальными считаются также некоторые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Наибольшее значение для организма человека имеют представители двух семей ПНЖК, а именно омега-3 и омега-6 жирные кислоты, которые отличаются по месту расположения двойных связей по отношению к метильный группе. В рационе человека содержатся обычно линолевая (ЛА) и α -линоленовая (АЛА) жирные кислоты, которые синтезируются растениями. В организме млекопитающих невозможно превращение жирных кислот семейств омега-3 в жирные кислоты семейства омега-6 и наоборот. Однако и ЛА и АЛА могут превращаться путем реакции элонгации, добавляющей на каждом этапе два углеродных атома, и реакции десатурации, которая увеличивает количество двойных связей, в более насыщенные и более длинные жирные кислоты [1]. Лимитирующим ферментом в этом процессе является Δ -6-десатураза, поэтому снижение активности этого фермента делает невозможным превращение ЛА и АЛА в длинноцепочечные ПНЖК (ДПНЖК) (рис. 1). Следует отметить тот факт, что Δ -6-десатураза метаболизирует ЛА, АЛА, а также олеиновую кислоту (18:1n-9), что означает наличие сильных конкурентных взаимодействий между этими жирными кислотами. Исследования на животных показали, что АЛА обладает подавляющим действием на метаболизм жирных кислот омега-6 группы. В то же время для подавления метаболизма АЛА необходимо в 10 раз большее количество ЛА. Экспериментальные исследования подтверждают возможность конкурентного взаимодействия также в отношении других ферментов, катализирующих процессы десатурации и элонгации [2].

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость включения ДПНЖК (с длиной цепи более 18 углеродных атомов) в специальные смеси, пред-

назначенные для вскармливания недоношенных детей. Эти рекомендации подтверждены комитетом по питанию Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии (ESPGHAN), а также комитетом по питанию Американской Академии педиатрии [3, 4]. Причиной создания этих рекомендаций являются, прежде всего, появившиеся в последние годы данные о важной роли ДПНЖК омега-6 и омега-3 групп в основных физиологических и патофизиологических процессах и доказательства недостаточной обеспеченности ими недоношенных детей.

В то же время стали появляться данные о возможности дефицита ДПНЖК в питании грудных детей и неблагоприятном влиянии этого на рост и развитие здорового доношенного ребенка.

Биологическая роль ДПНЖК

В последние годы появилось много новых данных, позволяющих по-новому оценить биологическую роль ДПНЖК, прежде всего в механизмах модуляции разнообразных клеточных функций. Можно выделить следующие основные действия ДПНЖК:

- ДПНЖК являются предшественниками эйкоzanоидов;
- арахидоновая кислота (ARA — C20:4ω6) выполняет роль передатчика, влияющего на активность сигнальных компонентов [5];
- структурная роль, связанная с тем, что ДПНЖК входят в состав фосфолипидов многих клеточных мембран организма. Распределение этих фосфолипидов в тканях существенно различается. ARA является важной составляющей большинства периферических тканей (например, сердца, печени) и в больших количествах присутствует в нервных тканях;
- докозагексаеновая кислота (DHA — C22:6n-3) содержится в большом количестве в мембранах фоторецепторов и синаптосомальных мембранах [6, 7];
- наличие DHA в мембранах позволяет обеспечить «текучесть» мембран, которая определяет их важные функциональные свойства;

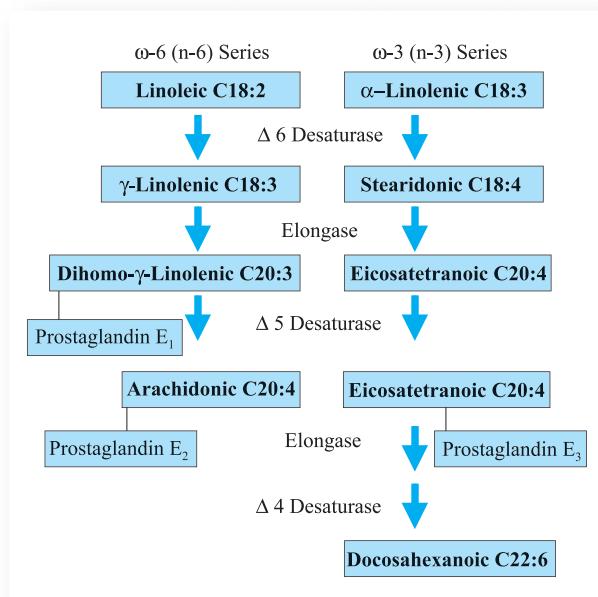


Рис. 1. Метаболизм некоторых эссенциальных жирных кислот *.
Здесь и на рис. 2: * по данным [1].

- предполагается, что DHA играет роль своеобразного антиоксидантного буфера, который снижает опасность окисления и повреждения клеточной ДНК.

Ключевую роль в иммунном статусе и реакции организма на воспаление ДПНЖК играют как предшественники эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), которые синтезируются из ПНЖК с длиной цепи в 20 углеродных атомов.

Эйкозаноиды модулируют воспалительный и иммунный ответ организма. Характер ответа зависит от источника эйкозаноидов — ARA-омега-6 или эйкозапентаеновой — омега-3 (EPA), так как ARA является источником эйкозаноидов 2-й и 4-й серии (простагландины 2-й серии — ПГЕ₂ и лейкотриены 4-й серии — ЛТВ₄). Омега-6 эйкозаноиды играют роль стимуляторов воспалительного ответа и аллергических реакций [8]. Провоспалительное действие ПГЕ₂ включает лихорадку, усиление проницаемости сосудов, развитие отеков, боли. Кроме того, ПГЕ₂ подавляет пролиферацию лимфоцитов и ингибирует продукцию ИЛ1, ИЛ6, ИЛ2, выступая в этом аспекте как иммуносупрессивный и антивоспалительный агент. ЛТВ₄ регулирует продукцию провоспалительных цитокинов, усиливая продукцию фактора некроза опухолей, ИЛ1, ИЛ6; увеличивает проницаемость сосудов, усиливает локальный кровоток, увеличивает генерацию свободных радикалов. Снижение содержания ARA в мембранах путем добавления в рацион рыбьего жира снижает синтез провоспалительных агентов, так как в этом случае преобладает синтез эйкозаноидов 3-й и 5-й серии из EPA (рис. 2). Эти эйкозаноиды обладают меньшей биологической активностью

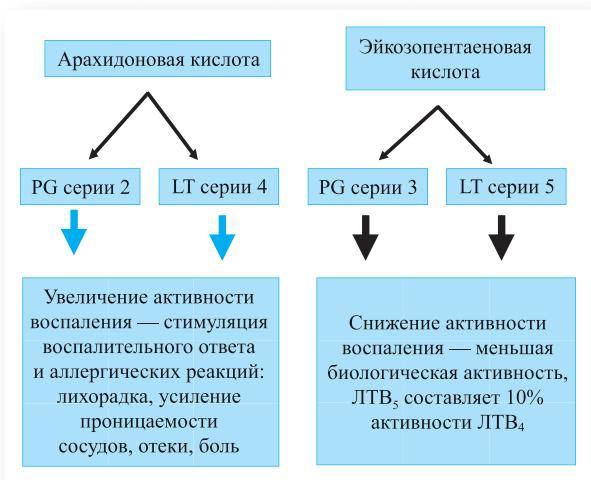


Рис. 2. ПНЖК омега-3 и омега-6 групп — предшественники разных групп эйкозаноидов *.

по сравнению с синтезируемыми из ARA. Например, активность ЛТВ₅ составляет только 10% активности ЛТВ₄. Таким образом, неадекватный баланс ДПНЖК может существенным образом изменить реакцию организма на патологический процесс. Примером может служить работа Rayon с соавт. [9], в которой избыток омега-6 эйкозаноидов приводил к летальному исходу новорожденных лабораторных животных, инфицированных стрептококком группы В.

Роль DHA в мембренах клеток сетчатки и мозга активно изучается. Напомним, что в сетчатке находятся два вида клеток-фоторецепторов («палочки» и «колбочки»), которые трансформируют энергию света в нейронный импульс путем целого каскада биохимических реакций. «Палочки» ответственны за зрение при низкой интенсивности света и придают изображению оттенки черного и белого цвета. DHA составляет 50% всех жирных кислот в мембренах наружного сегмента палочек (НСП) сетчатки. DHA селективно включается в состав фосфолипидов фоторецепторов и в культуре клеток обеспечивает дифференциацию фоторецепторов сетчатки [6, 10]. Считается, что высокий уровень DHA в мембренах позволяет усилить эластичность и текучесть мембрены НСП. Высокое содержание DHA в мембренах НСП необходимо для наибольшей фоточимической активности родопсина, зрительного пигмента палочек [6]. Кроме того, есть данные о специфической функции DHA в органе зрения, которые показывают, что DHA, связанная с внутренним фоторецептором, содержащим ретинолсвязывающий белок, обеспечивает восполнение родопсина свежим хромофором [10]. В экспериментах на животных длительное исключение DHA из рациона приводило к снижению ее содержания в сетчатке [11].

Доказано, что в мозге млекопитающих наибольшее количество DHA концентрируется в синап-

тических мембранах. Особенno важно наличие достаточного количества DHA в растущем и развивающемся мозге, где каждый час создаются тысячи новых синапсов. DHA является основным липидным компонентом конечных участков мембранных синапсов, и наличие достаточного количества DHA является необходимым фактором для созревания нервных клеток. Клиническое значение наличия DHA в мемbrane нейрона связано с тем, что обусловленная DHA текучесть мембранных синапсов влияет на активность рецепторов нейропередатчиков. Например, текучесть мембранных синапсов влияет на активность рецептора ацетилхолина. Таким образом, изменение содержания DHA в мемbrane может влиять на характер нейропередачи [12—14]. В ряде работ было показано влияние DHA на активность ионных насосов и модулирующий эффект поступления DHA с питанием на активность АТФ и нервную проводимость [15, 16]. Исследования последних лет демонстрируют влияние DHA на белковый компонент мембран и синтез специфических белков и ферментов. Длительный дефицит DHA в рационе экспериментальных животных изменял допаминергическую нейропередачу с одновременным снижением концентрации допамина, повышением уровня внеклеточных метаболитов [11—13].

Наличие ДПНЖК в мембранных иммунокомпетентных клеток может влиять на взаимодействие клеток и характер иммунного ответа. Например, текучесть мембранных синапсов является важнейшим регулятором фагоцитоза [1]. Структура мембранных синапсов влияет на активность белков, служащих переносчиками металлов, рецепторами, сигнальными молекулами, энзимами. Ряд этих белков вовлечен в процессы активации лимфоцитов.

Источник ДПНЖК у плода и новорожденного

Обеспеченность плода ДПНЖК зависит от материнских запасов этих жирных кислот, а также от активности их транспорта через плаценту [17]. Есть данные о селективном транспорте ARA и DHA через плаценту. При рождении уровень циркулирующей DHA у младенца выше, чем у матери, что подтверждает роль селективного транспорта этой жирной кислоты через плаценту, однако точный механизм транспорта пока неизвестен [18, 19]. В последнем триместре беременности наблюдается накопление ПНЖК в депо в печени и жировой ткани плода. Этот запас необходим в период быстрого роста и развития мозга в раннем постнатальном периоде.

В работах, изучающих жирнокислотный состав плазмы матери и новорожденного ребенка в период родов, было показано, что абсолютное количество липидов выше в плазме матери, а количество ДПНЖК, в особенности DHA, было выше в плазме плода [19, 20]. Концентрация неэстерифицированной DHA у плода в 3 раза выше, чем у матери [20]. Эти данные позволяют сделать вывод, что новорожденный ребенок в основном получает ДПНЖК от матери.

Подтверждается это положение также тем, что в плаценте активность десатураз не выявлена, а у новорожденного ребенка снижена способность синтезировать ДПНЖК [1]. Преимущественное накопление материнских ДПНЖК в тканях плода является важным условием полноценного развития ребенка в раннем неонатальном периоде.

В постнатальном периоде основным источником ДПНЖК является материнское молоко. В грудном молоке европейских женщин уровень DHA составляет 0,4% от общего количества жирных кислот, в молоке женщин из Северной Америки и Австралии количество DHA несколько ниже и составляет 0,2% [21].

Жирные кислоты грудного молока или синтезируются в молочной железе и/или поступают из крови. Содержание жирных кислот в плазме крови зависит от рациона матери, жировых депо и печеночного метаболизма. Доказано, что молочная железа синтезирует в основном среднеподцепочные жирные кислоты. Большинство исследователей выявляют достоверное влияние рациона на уровень ДПНЖК в грудном молоке. Наиболее значимым было влияние потребления рыбьего жира на уровень DHA в молоке. Через 10 ч после приема капсулированного рыбьего жира уровень DHA в грудном молоке в 6 раз превышал исходный [19, 22]. Ежедневное потребление рыбьего жира позволяло увеличить уровень DHA в грудном молоке.

Стандартные детские молочные смеси не содержат ДПНЖК, а обогащены их предшественниками — АЛА и АЛА.

Оптимальное потребление ребенком АЛА с рационом должно теоретически обеспечить адекватный синтез DHA. Многие работы демонстрируют наличие ферментов, необходимых для элонгации и десатурации у доношенных и недоношенных новорожденных [18]. Однако, как и любая другая метаболическая реакция, конверсия АЛА не обладает 100% эффективностью, особенно если принимать во внимание высокий уровень окисления, характерный для АЛА. Поэтому возникает вопрос об ограниченной способности новорожденных достаточно эффективно преобразовывать АЛА. Расчеты показали, что у новорожденного в возрасте 1-й недели эффективность трансформации АЛА в DHA составляет всего 50% [2]. Эти цифры намного ниже по сравнению с уровнем утилизации других пищевых веществ.

Исследования тканей при посмертной биопсии детей, погибших от синдрома внезапной смерти, показали, что уровень DHA в мозге у детей, получавших грудное молоко, достоверно выше по сравнению с детьми, получавшими искусственное вскармливание [22]. Работа J. Farquharson с соавт. также показала более быстрое снижение уровня DHA в жировой ткани, печени у детей, получавших искусственное вскармливание [23, 24]. К 10-й неделе жизни уровень DHA у «детей-искусственников» составлял только четвертую часть содержания у детей,

получавших грудное вскармливание. Это различие концентрации DNA постепенно снижалось после 10-й недели жизни и к 5-му месяцу жизни исчезало.

К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, достоверно подтверждающих, что то количество АЛА, которое содержится в современных детских молочных смесях, не может обеспечить ребенку достаточное накопление DNA в клетках мозга и зрительного анализатора. Исследования недоношенных детей показали неоспоримые доказательства благоприятного действия обогащенных ДПНЖК смесей на психомоторное развитие и остроту зрения. Насколько важно присутствие ДПНЖК в рационе здоровых доношенных детей?

Влияние добавления ДПЖК в смеси на функциональное состояние ЦНС и тесты зрительного восприятия

На протяжении последних 10—15 лет проведено несколько крупных рандомизированных исследований развития, поведения, остроты зрения здоровых доношенных детей, в питание которых включали смеси, обогащенные ДПНЖК. Анализ результатов этих работ показал противоречивые результаты.

В работе S. Carlson и соавт. [25] исследование на протяжении первого года жизни детей, получавших обогащенную ДПНЖК смесь, было показано некоторое улучшение остроты зрения в возрасте 2 месяцев по сравнению с детьми контрольной группы, получавших необогащенную смесь. По данным E. Birch и соавт. [26], использование смеси, не обогащенной ДПНЖК, приводило к достоверному снижению остроты зрения у детей в возрасте 17, 26, 52 недель и достоверно более низкой остроте слуха по сравнению с детьми, получавшими обогащенную ДПНЖК смесь. В этой работе была найдена корреляция остроты слуха в 17 недель с концентрацией DNA в плазме крови и мембранах эритроцитов.

R. Uauy и соавт. [27] изучали дозозависимый эффект обогащения DNA на остроту зрения у здоровых доношенных детей. Результаты этого исследования демонстрируют достоверное улучшение остроты зрения у детей в возрасте 4 месяцев, получавших обогащенную ДПНЖК смесь. Близкие результаты получены в работах Horby и соавт. [28], Makrides и соавт. [22] и ряде других исследований.

Были предприняты попытки обогатить продукты прикорма ДПНЖК. По данным D. Hoffman и соавт. [29], уровень ДПНЖК прогрессивно снижается у детей в возрасте 6—12 месяцев, так как в этот период времени истощаются материнские запасы ДПНЖК и, кроме того, уменьшается объем материнского молока на фоне введения продуктов прикорма, обычно практически не содержащих DNA. В этой работе детям в возрасте 6 месяцев, получавшим грудное молоко, в рацион вводили или обогащенный DNA продукт прикорма или стандартный продукт. Несмотря на сохраняющееся грудное вскармливание, у детей, получавших необогащенный про-

дукт, в возрасте с 6 до 12 месяцев отмечалось прогрессивное снижение содержания DNA в мембранах эритроцитов (с 3,8 до 3,0 г/100 г жирных кислот), в то время как у детей основной группы уровень DNA в мембранах эритроцитов увеличился на 34% к 12-му месяцу жизни [29]. Острота зрения к 12-месячному возрасту была с высокой степенью достоверности выше в группе детей, получавших обогащенные продукты ($p=0,0002$). Концентрация DNA в мембранах эритроцитов достоверно коррелировала с остротой зрения у детей в возрасте 12 месяцев. Авторы считают, что необходим дополнительный источник ДПНЖК для детей второго полугодия жизни.

В то же время в целом ряде работ не было найдено достоверных отличий в группах детей, получающих обогащенные ДПНЖК или стандартные смеси. В работах C. Jensen (1997), S. Innis [30], N. Auestad и соавт. [31] не найдено отличий в параметрах нервно-психического развития или остроте зрения у детей первого года жизни, получавших обогащенные или необогащенные ДПНЖК смеси. К сожалению, многие работы, проводимые в этом направлении, достаточно сильно отличаются по времени изучения показателей, методикам оценки, дозировкам ДПНЖК. R. Uauy и соавт. [27] провели мета-анализ наиболее близких по методологическим подходам исследований. В качестве независимой величины была взята доза DNA, а зависимой составляющей была острота зрения (зрительное восприятие). Для всех исследований, выбранных для мета-анализа, была взята одна точка отсчета — возраст 4 месяца. Таким образом, в анализе участвовало 7 клинических исследований доношенных детей, представляющих 12 экспериментальных групп детей, получавших смеси, обогащенные ДПНЖК. Результаты этого исследования показали, что добавление DNA в смеси с высокой степенью достоверности влияет на остроту зрения доношенных детей, причем это влияние имеет дозозависимый эффект. Острота зрения и другие тесты зрительного восприятия у детей достоверно коррелировали с концентрацией DNA в смесях.

Одним из сложных и активно изучающихся в настоящее время вопросов является *влияние ДПНЖК на иммунный статус детей*. Появляется мнение, что жирнокислотный состав иммунных клеток является ключевым фактором в нормальном развитии и деятельности иммунной системы [32].

В работе C. Field с соавт. [33] изучалось влияние питания, содержащего и не содержащего DNA и ARA, на жирнокислотный состав лимфоцитов периферической крови у доношенных и недоношенных новорожденных детей. Результаты этого исследования показали, что добавление ДПНЖК в смеси влияло на концентрацию, степень зрелости и продукцию цитокинов лимфоцитами периферической крови у детей. Обнаружено увеличение количества зрелых (CD45RO+) CD4+ Т-клеток у детей, полу-

чавших обогащенную смесь или грудное молоко, по сравнению с группой детей, получавших стандартную смесь. К 42-му дню жизни установлена более высокая степень зрелости Т-клеток в основной группе и отмечено, что продукция интерлейкина 10 (IL10) лимфоцитами у детей в основной группе была аналогична таковой у детей на грудном вскармливании; в то же время у детей, получавших стандартную смесь, выявлено достоверное снижение продукции IL10. Известно, что IL10 играет важную регуляторную роль в реакциях клеточного и гуморального иммунитета, так как он уменьшает синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, улучшает созревание Т-клеток, увеличивает возможность пролиферации, дифференциации и активации В-клеток [33]. Механизм влияния ДПНЖК на описанные процессы у детей еще неясен. Однако изменение жирнокислотного состава мембранных лимфоцитов, обнаруженное этим исследованием, позволяет предположить, что изменение структуры мембранных влечет за собой изменение ее функциональных свойств, то есть процессы представления антигена, экспрессию маркеров активации и некоторые другие мембранозависимые процессы. Это исследование позволяет утверждать, что отсутствие ДПНЖК в продукте снижает способность лимфоцитов периферической крови отвечать адекватно на антигены (вирусы, бактерии, паразиты) внешней среды. Не исключено, что дефицит омега-3 ДПНЖК и связанные с ним изменения иммунного статуса могут быть также фактором риска развития атопии у детей [34]. Клиническое исследование в Норвегии, в котором участвовал 2531 ребенок, показало, что включение в рацион детей первого года жизни рыбьего жира, богатого DHA, достоверно снижало риск развития аллергического ринита и астмы по сравнению с детьми контрольной группы [35].

Возможны отдаленные благоприятные последствия включения ДПНЖК в рацион детей. Экспериментальные исследования J. Armitage с соавт. [36] показали, что недостаточное потребление DHA в перинатальном периоде сопровождается повышением артериального давления у лабораторных животных в более старшем возрасте. В 2003 г. закончено крупное многоцентровое рандомизированное исследование детей, получавших смесь с ДПНЖК, стандартную смесь или грудное молоко на протяжении первого года жизни. Далее в возрасте 6 лет всем детям проводилось измерение артериального давления, которое показало, что включение ДПНЖК в рацион детей в грудном возрасте сопровождалось достоверно более низкими показателями артериального давления [37]. Пока сложно оценить значение этой работы, однако, так как уже известно, что артериальная гипертензия взрослых начинает проявляться с детского возраста, можно предположить, что раннее поступление ДПНЖК в рацион грудного ребенка позволит снизить риск развития сердечно-сосудистой патологии во взрослом возрасте.

С учетом всех полученных в результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований B. Koletzko и соавт. [38] высказали в отношении ДПНЖК следующие рекомендации:

- наиболее полноценным питанием грудного ребенка является материнское молоко, которое содержит достаточное количество ДПНЖК;
- молочные смеси для здоровых доношенных детей должны содержать DHA в количестве не менее 0,2% от общего уровня жирных кислот и 0,35% жирных кислот в виде ARA;
- количество ДПНЖК в смесях в любом случае должно быть близко к уровню ДПНЖК грудного молока.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatriajournal.ru> № 4/2005, приложение № 9.

© Коллектив авторов, 2005

*E.M. Булатова, Н.М. Богданова, Т.Л. Пирцхелава,
М.Д. Шестакова, Е.А. Лобанова*

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СМЕСИ С ПРЕБИОТИКАМИ — ОЛИГОСАХАРИДАМИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Питание является основой здоровья и гармоничного развития детей. Это утверждение справедливо в любом возрасте, но особенно важно в первые

месяцы жизни, когда темпы роста ребенка и активность анаболических процессов чрезвычайно высоки.

Нетребенко О.К.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calder P., Field C. // Nutrition and immune function / Ed. H.C. Calderm, C.J. Field, H.S. Gill. — CABI publishing, 2002.
2. Salem N., Wegher B., Mena P. Uauy R. // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1996. — Vol. 93. — P. 49—54.
3. ESPGHAN statement // Acta Ped. Scand. — 1991. — Vol. 80. — P. 887—896.
4. Clein K. // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132. — 1395S—1577S.
5. Kurlak L.O., Stephenson TJ. // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. — 1999. — Vol. 80. — F148—F514.
6. Neuringer M. // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71. — Suppl. — 256S—267S.
7. Auestad N., Innis S. // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71. — Suppl. — 312S—314S.
8. Yaqoob P. // Cur. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2003. — № 6. — P. 133—150.
9. Rayon J., Carver J., Wyble L. et al. // J. of Nutr. — 1997. — Vol. 127, № 10. — P. 1989—1992.
10. Chen Y., Houghton L.A., Brenna J.T. et al. // JBC Online. — 1996. — Vol. 271, № 34. — P. 20507—20515.
11. Champoux M., Hibbeln J., Shannon C. et al. // Ped. Res. — 2002. — Vol. 51. — P. 273—281.
12. Kodas E., Vancassel S., Lejeune B. et al. // J. Lipid Research. — 2002. — Vol. 43, № 8. — P. 1209—1219.
13. Aid S., Vancassel S., Poumes-Ballihaut C., Lavialle M. // J. Lipid Res. — 2003. — Vol. 44, № 8. — P. 1545—1551.
14. Chalon S., Vancassel S., Zimmer L. et al. // Lipids. — 2001. — Vol. 36, № 9. — P. 937—944.
15. Mayol V., Duran M.J., Gerbi A. et al. // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 142, № 2. — P. 327—333.
16. Gerbi A., Sennoune S. Pierre S. et al. // J. Neurochem. — 1999. — Vol. 73, № 2. — P. 719—726.
17. Innis S.M. // Lipids. — 1992. — Vol. 27. — P. 879—885.
18. Lauritzen L., Hansen H., Jorgensen M., Michaelsen K. // Progress in Lipid Res. — 2001. — Vol. 40. — P. 1—94.
19. Hornstra G. // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71, № 5. — Suppl. — 1262S—1269S.
20. Crawford M.A. // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71, № 1. — P. 275—284.
21. Sanders T. // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71, № 1. — Suppl. — 176S—178S.
22. Makrides M., Neumann M., Simmer K. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 1463—1468.
23. Farquharson J., Cockburn F., Patrick W.A. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340, № 8823. — P. 810—813.
24. Martinez M. // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 120. — S129—138.
25. Carlson S.E., Ford A.J., Werkman S.H. // Ped. Res. — 1996. — Vol. 39. — P. 882—888.
26. Birch E., Hoffman D., Castaneda Y. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 75, № 3. — P. 570—580.
27. Uauy R., Hoffman D.R., Mena P. et al. // J. Pediatr. — 2003. — Vol. 143. — P. 817—825.
28. Hornby J.M., Holmer G., Lund P. et al. // J. Ped. Gastroent. Nutr. — 1998. — Vol. 26. — P. 412—421.
29. Hoffman D., Birch E., Birch D. et al. // J. Ped. Gast. Nutr. — 2000. — Vol. 31. — P. 540—553.
30. Innis S. // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71, № 1. — Suppl. — 238S—244S.
31. Auestad N., Halter R., Hall R.T. et al. // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108. — P. 372—381.
32. Cannington-Rundles S. // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — Vol. 77. — P. 1096—1097.
33. Field C., Thomson C., van Aerde J. et al. // J. Ped. Gastr. Nutr. — 2000. — Vol. 39. — P. 291—299.
34. Kankaanpaa P., Nurmiela K., Erkkila A. et al. // Allergy. — 2001. — Vol. 56, № 7. — P. 633—638.
35. Nafstad P., Nystad W., Magnus P. et al. // J. Asthma. — 2003. — Vol. 40, № 4. — P. 343—348.
36. Armitage J.A., Pearce A.D., Sinclair A.J. et al. // Lipids. — 2003. — Vol. 38, № 4. — P. 459—464.
37. Forsyth J.S., Willatts P., Agostoni C. et al. // Brit. Med. J. — 2003. — Vol. 326. — P. 953—961.
38. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S. et al. // Acta Ped. — 2001. — Vol. 90. — P. 460—464.