

© Коллектив авторов, 2012

Т.Э. Боровик¹, С.Г. Грибакин², Н.Г. Звонкова¹, В.А. Скворцова¹,
Т.Н. Степанова¹, С.Г. Шмакова¹

ПИТАНИЕ И РАЗВИТИЕ МОЗГА: РОЛЬ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

¹ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, ²ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

В современной детской диетологии большое внимание уделяется роли нутриентов, оказывающих влияние на развитие ребенка, в частности на формирование структур головного мозга и зрительного анализатора. Среди этих пищевых веществ особое место принадлежит длинноцепочечным полиненасыщенным жирным кислотам (ДЦПНЖК). В статье рассматривается роль ДЦПНЖК в метаболизме организма плода и новорожденного, приведены данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о важном значении арахидоновой и докозагексаеновой жирных кислот в формировании когнитивных функций ребенка.

Ключевые слова: дети, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, когнитивные функции.

Current pediatric dietology pays great attention to role of nutrients influencing upon child's development, including forming of brain structures and optic analyzer. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) play important role among these nutrients. Authors discuss role of LCPUFA in metabolism of fetus and neonate and present data of clinical and laboratory studies, testifying important role of arachidonic and docosahexaenoic acids in forming of child's cognitive functions.

Key words: children, long chain polyunsaturated fatty acids, cognitive functions.

Для детей первого года жизни характерны быстрый рост и развитие, которые в первые месяцы жизни обеспечиваются благодаря материнскому молоку или адаптированным молочным смесям, а с 4–6 месяцев – за счет введения прикорма. Рацион ребенка грудного возраста должен содержать все необходимые макро- и микронутриенты в оптимальных и сбалансированных соотношениях, что будет способствовать его адекватному развитию, оказывать профилактическое действие на организм, предупреждать развитие различных заболеваний как инфекционной, так неинфекционной природы.

Особое место в питании детей занимают жиры, которые выполняют в организме две основные функции – структурных компонентов биологических мембран клеток и запасного энергетического

материала. По сравнению с белками и углеводами энергетическая ценность жира более чем в 2 раза выше. За счет жира грудного молока обеспечивается около 50% суточной потребности ребенка в энергии. У взрослых жиры пищи должны обеспечивать не более 30–35% общей калорийности рациона.

Жиры являются не только источниками жирорастворимых витаминов (А, Д, Е и К), но и поставщиком важнейших жирных кислот (ЖК) – линолевой и α -линоленовой.

Линолевая (С 18:2) и α -линоленовая (С 18:3) кислоты являются эссенциальными ЖК и служат родоначальниками соответствующих семейств полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) ω -6 и ω -3.

Основные функции ПНЖК классов ω -6 и ω -3 – участие в формировании фосфолипидов клеточ-

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна – д.м.н., проф., руководитель отделения питания здорового и больного ребенка ФГБУ НИЦЗД РАМН

Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Тел.: (495) 132-26-00, E-mail: nutrborovik@rambler.ru

Статья поступила 20.01.12, принята к печати 25.01.12.

ных мембран и синтезе биологически активных веществ – тканевых гормонов (эйкозаноидов): простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов, которые играют активную роль в становлении и регуляции функций всего организма, в том числе иммунологической защиты.

ПНЖК оказывают влияние на проницаемость и текучесть клеточных мембран, на активность мембранно-связанных ферментов и транспортных белков.

В организме животных и человека ни одна клетка не способна синтезировать линолевую и α -линоленовую ЖК, поэтому они должны регулярно поступать с пищей.

Основными источниками ПНЖК ω -3 являются льняное масло и жир холодноводных рыб, ПНЖК ω -6 – кукурузное и подсолнечное масла.

В настоящее время установлено, что из линолевой кислоты синтезируется арахидоновая ω -6 (С 20:4) (АК), а из α -линоленовой – эйкозапентаеновая ω -3 (С 20:5) и докозагексаеновая ω -3 (С 22:6) (ДГК) ЖК.

Биотрансформация эссенциальных ЖК – α -линоленовой (семейство ω -3) и линолевой (семейство ω -6) в длинноцепочечные ПНЖК (ДЦПНЖК) является многоступенчатым процессом и происходит с участием двух типов ферментов – элонгазы, осуществляющей удлинение углеродной цепочки, и десатуразы, ответственной за появление новой двойной связи в молекуле ЖК.

Исключительно важным является то обстоятельство, что эти ферменты (элонгаза и десатураза) участвуют в синтезе как ω -3, так и ω -6 ЖК.

Примерная схема синтеза ЖК семейства ω -3 и ω -6 представлена на рис. 1.

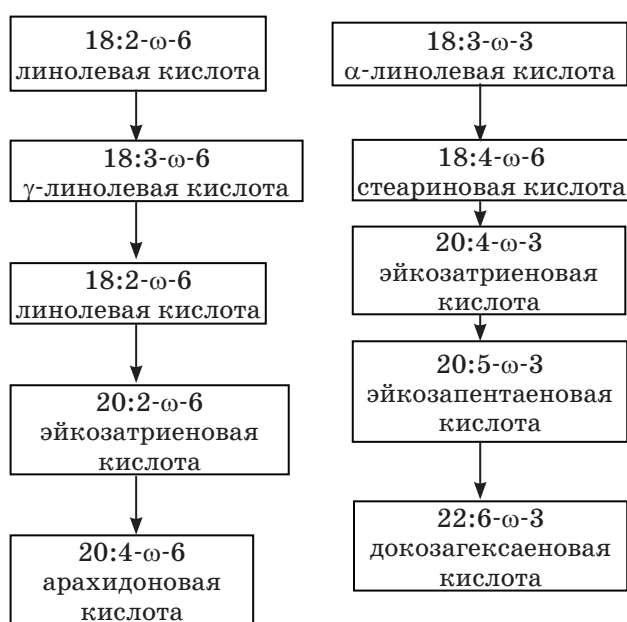


Рис. 1. Метаболизм жирных кислот.

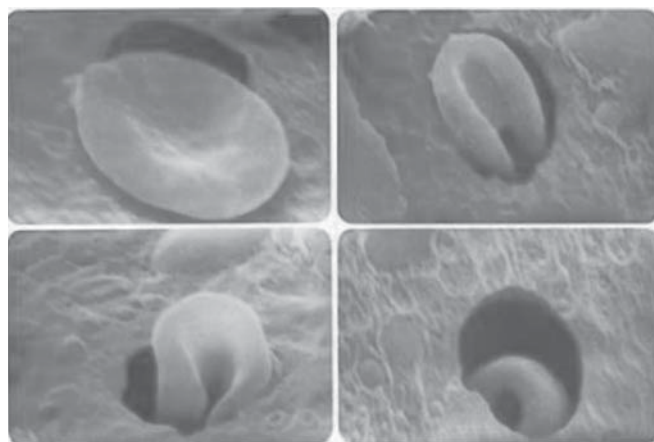


Рис. 2. Уникальная пластичность эритроцитов объясняется высоким содержанием ДЦПНЖК в составе их клеточных мембран.

Необходимо отметить, что ЖК семейства ω -6 не могут конвертироваться в ω -3 ПНЖК и наоборот. В связи с тем, что эссенциальные ЖК конкурируют за одни и те же ферменты, которые осуществляют элонгацию и десатурацию, то непропорционально высокое количество линолевой кислоты в питании приводит к образованию избытка соответствующих длинноцепочечных ЖК, таким образом ограничивая синтез производных α -линоленовой кислоты. Именно по этой причине адекватное соотношение линолевой и α -линоленовой ЖК имеет большее значение, чем их количественное содержание в рационе: результатом служит сбалансированность регуляторных воздействий производных обоих семейств в организме ребенка. Согласно международным рекомендациям (ESPGHAN, LSRO), соотношение α -линоленовой и линолевой ЖК в питании должно находиться в диапазоне от 1:5 до 1:15.

Установлено, что благодаря высокому содержанию ДЦПНЖК в составе клеточных мембран они обладают высокой текучестью. Примером таких клеток являются эритроциты, способные проникать в мельчайшие капилляры (рис. 2).

Линолевая и α -линоленовая ЖК являются эссенциальными для всех клеток организма, поэтому при их недостатке в питании развиваются симптомы дефицита, тяжесть проявлений которых может варьировать от задержки роста до выраженных неврологических нарушений (табл. 1).

Исключительно важным обстоятельством служит тот факт, что ДГК и АК являются преобладающими ЖК в составе серого вещества коры головного мозга человека [4, 5].

ДЦПНЖК представляют собой важнейший субстрат для структурного и функционального развития нервной системы плода и новорожденного [6]. Они влияют на физические свойства мембран нейронов, такие как текучесть, проницаемость, транспорт ионов и нейромедиаторов [7].

Таблица 1

Фармакологическое действие и симптомы дефицита ω -6 и ω -3 жирных кислот*

Влияние	ω -6 жирные кислоты	ω -3 жирные кислоты
Фармакологическое действие	Снижение сывороточного холестерина	Снижение сывороточных триглицеридов
Симптомы дефицита	Задержка роста Кожные нарушения Нарушения репродуктивной функции Жировая дегенерация печени	Нарушение когнитивных функций Снижение остроты зрения Неврологические нарушения

*По данным [3].

Таблица 2

Длинноцепочечные жирные кислоты и функция мембран нейронов головного мозга

- Стимуляция синаптогенеза
- Действие в качестве лиганда липидсвязывающего белка
- Регуляция взаимодействия нейроны-глия
- Усиление передачи сигнала путем воздействия на протеинкиназу С
- Изменение ответа на ацетилхолин
- Взаимодействие с нейротрансмиттерами (глутамат и NMDA-аспартат)

Влияние ДЦПНЖК особенно важно во внутриутробном периоде и на ранних этапах развития ребенка, когда производные эйкозаноидов – нейротрансмиттеры выполняют важнейшую роль в качестве стимулов нейрогенеза, синаптогенеза и миграции нейронов, оказывая функциональное влияние на развитие головного мозга и зрительный анализатор.

В табл. 2 представлена роль ДЦПНЖК в регуляции функций мембран нейронов головного мозга.

В ряде исследований установлено, что нейроны не способны синтезировать АК, но астроциты и церебральные эпителиальные клетки обладают для этого необходимыми ферментами. Способность ферментов осуществлять биотрансформацию ω -3 и ω -6 семейства ЖК с возрастом уменьшается. В одном из экспериментальных исследований показано, что у старых крыс активность десатуразы составляет всего 44% от уровня этого фермента у молодых крыс [8].

Объем головного мозга на протяжении известной науке эволюции человека претерпел колоссальные изменения. Если у неандертальца объем мозга составлял около 450 г, то у современного человека – около 1300 г, то есть произошло его трехкратное увеличение. Это, несомненно, связано с изменением характера питания на протяжении веков и с уникальной ролью ДЦПНЖК в развитии структур мозга [9].

Развитие головного мозга у плода, новорожденного и ребенка раннего возраста представляет

собой длительный, многоступенчатый и динамичный процесс, который продолжается до подросткового периода [10].

В составе серого вещества головного мозга человека соотношение основных липидов примерно следующее: 25% составляет ДГК, 25% – стеариновая кислота, 14% – АК и 12% – олеиновая кислота. В фоторецепторах сетчатки глаза содержание ДГК превышает 59% от общего количества ЖК, поскольку высокая фоточувствительность должна сочетаться с высокой текучестью мембран.

В последнем триместре беременности и в первые 4 месяца постнатальной жизни для быстрого роста мозга ребенка необходимы большие количества ω -3 и ω -6 ЖК. В грудном молоке содержится (в процентном отношении от суммарного веса ЖК) около 12% линолевой, 0,5% – α -линоленовой, 0,6% – АК и 0,3% – ДГК [11].

В одном из исследований показано, что дети, которые находились на грудном вскармливании, имели на 8,3 балла более высокий показатель интеллектуального развития (IQ), чем младенцы, получавшие искусственные смеси. При сопоставлении результатов исследования были сделаны поправки на уровень образования и социальное положение матери [12].

В поддержку того, что ДГК имеет важное значение для развития мозга, свидетельствует тот факт, что ее добавление в виде рыбьего жира в детскую молочную смесь способствует улучшению такого показателя, как острота зрения (Visual acuity) [13].

Установлено, что показатель, характеризующий

ющий остроту зрения, был значительно лучше у детей, находившихся на грудном вскармливании, и у младенцев, получавших обогащенную ДГК молочную смесь, по сравнению с детьми контрольной группы, питавшихся аналогичной смесью без добавления указанной ЖК. Исследование проводилось в возрасте 16 и 30 недель [14]. Показано, что обогащение рациона необходимо проводить и АК, поскольку при добавлении только ДГК происходит снижение уровня АК [15], а последняя необходима для процессов роста [16]. Это объясняется тем, что эйкозаноиды – производные АК поддерживают способность фактора роста нервов (ФРН) к стимуляции роста нервных волокон. При этом дефицит АК в процессе развития мозга в меньшей степени обратим, чем дефицит ДГК [17].

В отечественных исследованиях с использованием современных психологических тестов убедительно показано положительное влияние обогащения детских молочных смесей ДЦПНЖК на показатели нервно-психического развития детей на первом году жизни [18].

Считается, что ферменты десатураза и элонгаза у детей в первые недели и месяцы жизни недостаточно активны, поскольку при адекватном поступлении α -линоленовой кислоты не образуется необходимое количество ДГК для нормального развития нейронов [19]. Поэтому эксперты выступают с рекомендациями об обязательном включении ДЦПНЖК – АК и ДГК в состав специализированных смесей для недоношенных детей [20].

Влияние ДЦПНЖК на функции клеточных мембран с возрастом уменьшается, а при обогащении диеты взрослых индивидуумов ДГК и АК их содержание в клеточных мембранах мало изменялось и было значительно ниже, чем в молодом организме [21].

Влияние эссенциальных ЖК на деятельность мозга в эксперименте

Как показали экспериментальные исследования на крысах, изменение жирового состава диеты оказывает воздействие на жирнокислотный состав мембран нервных клеток и, вследствие этого, на поведение. Отмечено, что диета, богатая насыщенными жирами, нарушает ряд процессов, связанных с обучением и памятью [22].

Известно, что соевое масло содержит больше α -линоленовой кислоты, чем сафлоровое масло. Экспериментальные животные, получавшие большие количества соевого масла в диете, имели лучшую способность к обучению и меньшую чувствительность к боли, чем животные, в питании которых использовалось сафлоровое масло [23]. При изучении различных вариантов соотношения линолевой и α -линоленовой кислот в диапазоне от 3:1 до 6:1 было отмечено, что наилучший эффект в плане влияния на обучение и болевую толерант-

ность у экспериментальных животных (крыс) вызывает соотношение 4:1 [24].

В одном из экспериментальных исследований установлено, что ДГК способствует росту нейронов, тогда как АК ингибирует этот рост [25]. Вместе с тем, эксперименты на взрослых мышах показали, что при высоком потреблении ДГК без обогащения диеты АК снижаются когнитивные способности [26]. Механизм этого явления, возможно, связан с тем, что АК оказывает положительное воздействие на гиппокамп мозга, тем самым повышая когнитивные способности [27].

Измерение содержания различных ЖК в мембранах нейронов головного мозга показало, что с возрастом в них происходит снижение содержания ДГК. Поскольку концентрация ДГК наиболее высока в синаптических мембранах, уменьшение ее уровня сопровождается снижением функции мозга.

Показано, что у экспериментальных животных снижение ДГК в ткани мозга происходит при высоком потреблении кислорода, которое вследствие гипероксии вызывает свободнорадикальное окисление. Витамин Е, обладающий антиоксидантным действием, помогает защитить нейроны у экспериментальных животных, находящихся в состоянии гипероксигенации [28]. Полагают, что аналогичным образом витамин Е препятствует развитию нейродегенерации у человека.

Синаптосомальные мембраны ЦНС содержат высокие концентрации ω -3 ДЦПНЖК, в частности, ДГК. В экспериментальных исследованиях показано, что при дефиците в диете ω -3 ДЦПНЖК происходит снижение концентрации ДГК в ткани мозга, уменьшаются содержание допамина и серотонина, размеры клеток-нейронов, ухудшаются такие показатели, как острота зрения и зрительная память, происходит ограничение познавательных способностей.

Результаты клинических исследований с использованием ДЦПНЖК в питании детей раннего возраста

Первые публикации о благоприятном применении ДЦПНЖК у детей относятся к 1990 г., когда у недоношенных детей, получавших обогащенную ω -3 ЖК диету, было отмечено повышение чувствительности сетчатки по сравнению с младенцами аналогичного гестационного возраста, которые вскармливались стандартной необогащенной смесью [29]. С этого момента возник интерес к изучению роли ДЦПНЖК в процессах роста и развития детей грудного возраста [30]. В результате было опубликовано большое количество рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке влияния ДЦПНЖК на развитие недоношенных детей, и целый ряд работ, касающихся развития детей, родившихся в срок. Помимо этого, несколько исследований

было посвящено влиянию обогащения ДЦПНЖК диет кормящих матерей на содержание ДГК в грудном молоке и показатели нервно-психического развития у их детей.

Столь значительный объем научной информации внес много нового в разностороннее понимание данной проблемы. Важно отметить, что в публикациях не встречается упоминаний о негативных последствиях использования ДЦПНЖК.

Варианты обогащения питания ДЦПНЖК

Большое число экспериментальных работ посвящено роли ДГК в нервно-психическом развитии, однако лишь в редких случаях данная ЖК являлась единственным компонентом для обогащения диеты.

В ранних исследованиях по этой проблеме использовали детские молочные смеси, обогащенные рыбьим жиром, и изучали параметры развития зрительного анализатора. В данных работах применяли такой вид рыбьего жира, где концентрация эйкозапентаеновой кислоты была выше таковой ДГК, при этом было доказано положительное влияние обогащенного продукта на остроту зрения [30]. В ряде работ было отмечено ухудшение показателей роста недоношенных детей в случаях обогащения диеты только одной ДГК, сопровождаемое снижением уровня АК в плазме крови. Поэтому было выдвинуто предположение, что одностороннее обогащение детского питания ω -3 ДЦПНЖК является фактором, приводящим к нарушению роста. Однако эта гипотеза не подтвердилась в ходе дальнейших рандомизированных клинических исследований [31]. Так, в отношении доношенных детей был проведен метаанализ 17 клинических испытаний с участием 1846 детей, который не выявил ни положительного, ни отрицательного влияния ω -3 ДЦПНЖК на показатели массы и длины тела, а также окружности головы в разные возрастные периоды. В частности, у детей, получавших дополнительно только ДГК, не отмечено отставания параметров указанных показателей, хотя содержание АК в плазме крови и в эритроцитах достоверно снижалось. Подобным же образом в исследованиях с участием недоношенных детей не отмечено отрицательного влияния обогащения ДЦПНЖК на антропометрические показатели [32].

В большинстве исследований, посвященных оценке нервно-психического развития недоношенных детей, использовалась комбинация ДГК и АК, подобная таковой в грудном молоке. По данным метаанализа у детей, получавших смесь, обогащенную ДЦПНЖК, индекс нервно-психического развития по шкале Бейли был на 3 пункта выше, чем у детей контрольной группы, вскармливавшихся небогащенным продуктом [33]. Столь же значимые различия отмечены и в группе недоношенных детей, получавших смесь, содержащую сочетание ω -3 ДЦПНЖК и АК [34].

Влияние обогащения диеты беременных женщин ДЦПНЖК на последующее развитие их детей

ДГК способствует нормальному протеканию беременности и предотвращает преждевременные роды. Установлено положительное влияние ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему, как беременной женщины, так и плода. Кроме того, ДГК способствует профилактике послеродовой депрессии, развивающейся у 10% женщин [35]. Исследование с участием 2394 беременных женщин показало значительно более высокую частоту встречаемости синдрома депрессии у курильщиц с низким потреблением ПНЖК [36].

Известно, что пик активной аккумуляции ДГК в тканях мозга происходит у плода в III триместре беременности. Поскольку у недоношенных детей этот важный период развития выпадает, то концентрация ДГК в раннем неонатальном периоде у них ниже, чем у детей, родившихся в срок [37]. Это служит объяснением того факта, что исследования с участием недоношенных детей дают наиболее четкие и убедительные результаты в плане развития остроты зрения и нервно-психического развития, в то время как данные, полученные в наблюдениях за доношенными детьми, более разнородны и менее убедительны.

Поскольку у многих беременных женщин выявляется низкий уровень потребления ДГК, возник интерес к дополнительному обогащению их питания указанной ЖК в плане возможного влияния на когнитивные функции их детей в раннем возрасте. Был проведен ряд исследований, в которых диета беременных женщин обогащалась за счет морепродуктов, являющихся хорошим источником ДГК. Дети, родившиеся у этих матерей, были обследованы в разном возрасте, при этом у них отмечены более высокие навыки в моторном, нервно-психическом и социальном развитии по сравнению с детьми контрольной группы. Эти дети имели достоверно более высокие показатели по шкале Бейли в возрасте 18 мес [38], более высокое речевое развитие в 3-летнем возрасте [39], более высокий показатель IQ в 4 года [40] и более низкий процент отставания в развитии в 8-летнем возрасте [41].

В другом когортном исследовании показано, что высокое содержание ДГК в сыворотке крови у женщин во время беременности сопровождается целым рядом благоприятных факторов у рожденных ими детей и способствует:

- более упорядоченным показателям структуры сна в раннем детстве [42];
- более успешной концентрации внимания в первые 2 года жизни [43];
- более высокой степени моторного развития и меньшему числу поведенческих проблем в возрасте 7 лет [44].

Группой сравнения в этих исследованиях служили дети, матери которых во время беременности дополнительно не получали ДГК.

Проведен еще ряд исследований, целью которых являлось изучение влияния обогащения рациона беременных с помощью ДГК на показатели когнитивного развития у рожденных ими детей [45]. Во всех случаях, начиная примерно с середины беременности и в течение 3 месяцев после родов, в рацион женщин добавляли рыбий жир, богатый ДГК. Доза ДГК находилась в пределах от 300 мг/сут до 1,2–2,2 г/сут. В результате проведенных исследований были выявлены преимущества при проведении психологических и неврологических тестов в возрасте 9 мес, лучшая мелкая моторика в возрасте 30 мес, более высокий показатель IQ в 4 года [46].

Вопрос о количестве ДЦПНЖК

Еще одним этапом в исследованиях роли ДЦПНЖК явилось изучение вопроса о количестве этих нутриентов, которое целесообразно добавлять в состав детских молочных смесей. При этом были использованы следующие подходы и расчеты.

Так, при изучении биохимического состава тканей плодов после прервавшейся беременности на разных сроках гестации было установлено, что темпы аккумуляции ДГК составляют примерно 50 мг/кг/сут [47].

Проведены исследования, в ходе которых определяли влияние обогащения состава грудного молока ДГК за счет включения рыбьего жира (масла тунца) в диету кормящей матери или добавления ДГК непосредственно в состав молочной смеси. Показано, что в возрасте 18 мес среди младенцев, получавших высокую дозу ДГК (60 мг/кг/сут), было на 50% меньше детей со значительной степенью отставания в когнитивном развитии. Обогащение ДГК способствовало тому, что у девочек и у детей с массой тела при рождении менее 1250 г показатели по шкале Бейли на 5 баллов превышали таковые в контрольной группе.

В обзорах последних лет приводятся результа-

ты 17 рандомизированных исследований, в которых ставится под сомнение необходимость обогащения ДЦПНЖК смесей для недоношенных детей [48, 49]. При этом отмечается, что дизайн анализируемых исследований был различным, представляла малая выборка, состав и дозы введенных ЖК значительно отличались. В качестве источников ДЦПНЖК в детские молочные смеси добавлялись рыбий жир, микроводоросли (одноклеточные организмы) или фосфолипиды яичного желтка. В одних исследованиях использовались только ω -3 ЖК, в других – сочетание ω -3 и ω -6 ЖК. Дети, получавшие смесь с комплексом ДЦПНЖК, сравнивались с младенцами, питавшимися продуктами, обогащенными только ω -3 ПНЖК, в связи с чем не было получено убедительных доказательств того, что введение в состав смеси для недоношенных детей ДЦПНЖК улучшает остроту их зрения и интеллект.

Подчеркивается, что требуются дальнейшие исследования по изучению влияния ДЦПНЖК на созревание органа зрения и развитие когнитивных функций. Необходима стандартизация тестов для оценки указанных показателей. Кроме того, требуется длительное наблюдение для выявления влияния ДГК на развитие и познавательные способности в будущем. Полученные данные могут быть полезны при приеме решения об адекватных дозах и источниках ДЦПНЖК для применения в предстоящих исследованиях, в которые преимущественно должно быть включено больше незрелых, недоношенных младенцев с риском задержки развития.

Вместе с тем показано, что младенцы, находившиеся на грудном вскармливании, имеют более высокий уровень интеллектуального развития и остроту зрения, чем дети получавшие детские молочные смеси. Было высказано предположение, что относительно высокие уровни ДЦПНЖК, обнаруженные в грудном молоке, могут улучшать когнитивные функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека. В кн.: Справочник по диетологии. Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. М.: Медицина, 2002: 25–32.
2. Конь И.Я. Жиры и жирные кислоты. В кн.: Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня М.: МИА, 2009: 71–88.
3. Hernell O, Bläckberg L. Digestion and absorption of human milk lipids. In: Encyclopedia of human biology. Ed. R. Dulbecco. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1990; 3: 319–328.
4. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. Acta Paediatr. 2001; 90: 460–464.
5. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain function? Am. J. Clin. Nutr. 2005; 82: 281–295.
6. Cockburn F. Neonatal brain and dietary lipids. Arch. Dis Child, Fetal and Neonatal. 1994; 70 (1): F1–F2.
7. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008; 47 (Suppl. 2): 41–44.
8. Biagi P. Gamma-Linolenic acid dietary supplementation can reverse the aging influence on rat liver microsomal delta-6-desaturase activity. Biochem. Biophys. Acta. 1991; 1083: 187–192.
9. Eidelman A, Zedek S. The effect of long chain polyunsaturated fatty acids on infant development. In: Infant Nutrition. Ed. E. Leenthal. Hebrew University Med Center, 2002: 21–30.
10. Koletzko B, Agostoni C, Carlsson S. Long chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) and perinatal development. Acta Paediatr. Scand. 2001; 90: 460–465.
11. Innis SM. Human milk and formula fatty acids. J. Pediatrics. 1993; 123: 386–390.
12. Lucas A. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet. 1992; 339: 261–264.
13. Makrides M, Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? Lancet. 1995; 345: 1463–1468.
14. Bourre JM, Bonneil M, Clement M, et al. Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids. 1993; 48: 5–15.

15. *Carlson SE*. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *PNAS*. 1993; 90: 1073–1077.
16. *Birch E*. Visual acuity and the essentiality of docosahexanoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr. Res.* 1998; 44 (2): 201–209.
17. *Van Wezel-Meijler G, van der Knapp MS, Huisman J*. Dietary supplementation of polyunsaturated in preterm infants: effects on cerebral maturation. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 942–950.
18. *Суржик А.В.* Эффективность вскармливания детей грудного возраста адаптированными молочными смесями, обогащенными длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
19. *Woods J*. Is docosahexanoic acid necessary in infant formula? Evaluation of high linolenate diets in the neonatal rat. *Pediatr. Res.* 1996; 40 (5): 687–694.
20. *Vobecky J, Iglesias J*. Essential fatty acids requirements: Implication for neural development. In: *Nutrition in the infant. Problems and practical procedures*. Eds. V. Preedy, G. Grimble. Greenwich Medical Media Ltd., 2001: 133–138.
21. *Kalmijn S*. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145 (1): 33–41.
22. *Greenwood C, Winocur G*. Learning and memory impairment in rats fed a high saturated fat diet. *Behav. Neural. Biol.* 1990; 53: 74–87.
23. *Yehuda S, Carasso R*. Modulation of learning, pain thresholds, and thermoregulation in the rat by preparations of free purified alpha-linolenic and linoleic acids. *PNAS*. 1993; 90: 10345–10349.
24. *Yehuda S*. Modulation of learning and neuronal membrane composition in the rat by essential fatty acid preparation: time-course analysis. *Neurochem. Res.* 1998; 23 (5): 627–634.
25. *Ikemoto A*. Membrane fatty acid modification of PC12 cells by arachidonate or docosahexanoate affect neuritis outgrowth but not norepinephrine release. *Neurochem. Res.* 1997; 22 (6): 671–678.
26. *Wainwright PE*. Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with a low (ω -6):(ω -3) ratio and very high levels of docosahexanoic acid. *J. Nutr.* 1997; 127: 184–193.
27. *Kessler A, Yehuda S*. Learning-induced changes in brain membrane cholesterol and fluidity: implications for brain aging. *Int. J. Neurosci.* 1985; 28: 73–82.
28. *Suzuki H*. Effect of the long-term feeding of dietary lipids on the learning ability, fatty acid composition of brain stem phospholipids and synaptic membrane fluidity in adult mice: a comparison of sardine oil diet with palm oil diet. *Mechanisms of Aging and Development.* 1998; 101: 119–128.
29. *Uauy R, Birch E, Carlsson S*. Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth weight neonates. *Pediatr. Res.* 1990; 28: 485–492.
30. *Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG*. Visual acuity development in healthy preterm infants. Effect of marine oil supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 58: 35–42.
31. *Makrides M, Gibson RA, Udell T*. Supplementation of infant formula with LCPUFA does not influence the growth of term infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 1094–1101.
32. *Smithers LG, Gibson RA, McPhee A*. Effect of long-chain polyunsaturated supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 912–920.
33. *Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL*. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexanoic acid and arachidonic acid. *J. Pediatr.* 2005; 146: 461–468.
34. *Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K, et al*. Randomized double blind trial of long chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J. Pediatr.* 2004; 144: 471–479.
35. *Hibbeln JR*. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J. Affect Disord.* 2002; 69 (1-3): 15–29.
36. *Sontrop J, Avison WR, Evers SE, et al*. Depressive symptoms during pregnancy in relation to fish consumption and intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2008; 22: 4: 389–399.
37. *Martinez M*. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J. Pediatr.* 1992; 120: 129–138.
38. *Oken E, Osterdal MI, Gillman MW*. Association of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from Danish National Birth Cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 789–796.
39. *O'Connor DL, Hall R, Adamkin D*. Growth and development of preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2001; 108: 359–371.
40. *Auestad N, Halter R, Hall RT, et al*. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatrics.* 2001; 108: 372–381.
41. *Hibbeln JR, Davis JM, Steer C*. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopment outcomes in childhood. An observational cohort study. *Lancet.* 2007; 369: 578–585.
42. *Cheruku SR, Montgomery HE, Farkas SL*. Higher maternal plasma docosahexanoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 608–613.
43. *Kanass KN, Colombo J, Carlson SE*. Maternal DHA levels and toddler free play attention. *Dev. Neurophysiol.* 2009; 34: 1016–1019.
44. *Bakker EC, Hornstra G, Blanco CE*. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *Eur. J. Nutr.* 2009; 63: 499–504.
45. *Tofail F, Kabir I, Hamadani JD*. Supplementation of fish oil and soy oil during pregnancy and psychomotor development of infants. *J. Health Popul. Nutr.* 2006; 24: 48–56.
46. *Helland IB, Smith L, Saarem K*. 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: 39–44.
47. *Clandinin MT, Chapparel JE, Heim T*. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Human Dev.* 1981; 5: 355–366.
48. *Henricksen C, Haugholt K, Lindgren M*. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexanoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics.* 2008; 121: 1137–1145.
49. *Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al*. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexanoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 75–82.