

**Для корреспонденции**

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)  
 Адрес: 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
 Телефон: (495) 609-19-91  
 E-mail: chih@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Ших Е.В., Махова А.А.

## Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства $\omega$ -3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога

Long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist

Shikh E.V., Makhova A.A.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия  
 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*Адекватное и сбалансированное поступление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 ( $\omega$ -3 ДЦПНЖК) важно на протяжении всей жизни и напрямую влияет на состояние здоровья: от прекоцепции и беременности до профилактики различных заболеваний. Россия географически относится к регионам с низким уровнем потребления населением эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Помимо этого, гендерные особенности и генетические полиморфизмы лежат в основе вариабельности синтеза  $\omega$ -3 ДЦПНЖК в организме человека из  $\omega$ -линоленовой кислоты.  $\omega$ -3 ДЦПНЖК играют одну из ключевых ролей в организме человека: регулируют липидный обмен, оказывают положительное влияние на когнитивные функции, обладают противовоспалительной активностью, способствуют пролонгации беременности.  $\omega$ -3 ДЦПНЖК должны поступать в организм в достаточном количестве, обеспечивая высокую комплаентность, и быть сбалансированными по содержанию эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот.*

**Ключевые слова:** эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, полиненасыщенные жирные кислоты семейства  $\omega$ -3

*Adequate and balanced intake of  $\omega$ -3 long-chain polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 LCPUFA) is important throughout life, and directly affects health status: from pre-conception and pregnancy to the prevention of various diseases. Russia geographically belongs to*

**Для цитирования:** Ших Е.В., Махова А.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства  $\omega$ -3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога // Вопр. питания. 2019. Т. 88, № 2. С. 91–100. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10022.

**Статья поступила в редакцию** 01.02.2019. **Принята в печать** 13.03.2019.

**For citation:** Shikh E.V., Makhova A.A. Long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (2): 91–100. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10022. (in Russian)

**Received** 01.02.2019. **Accepted** 13.03.2019.

*regions with a low level of consumption of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. In addition, gender characteristics and genetic polymorphisms underlie the variability of the synthesis of  $\omega$ -3 LCPUFA in the human organism from alpha-linolenic acid.  $\omega$ -3 LCPUFA play one of the key roles in the human organism: they regulate lipid metabolism, have a positive effect on cognitive functions, have anti-inflammatory activity, and contribute to the prolongation of pregnancy.  $\omega$ -3 LCPUFA should be ingested in sufficient quantities, since they are essential nutrients, be in the form of release, provide high compliance for admission and be balanced in content of EPA and DHA.*

**Keywords:** eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid,  $\omega$ -3 long-chain polyunsaturated fatty acids

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства  $\omega$ -3 ( $\omega$ -3 ДЦПНЖК) содержат в химической структуре более одной двойной *цис*-связи. Человек способен синтезировать насыщенные жирные кислоты и некоторые мононенасыщенные жирные кислоты из углеводных и белковых углеродных групп, однако в связи с отсутствием ферментов, необходимых для вставки двойной *цис*-связи,  $\omega$ -3 ДЦПНЖК практически не синтезируются организмом. Таким образом, они являются эссенциальными пищевыми веществами и должны поступать извне в адекватном количестве [1].  $\omega$ -3 ДЦПНЖК –  $\alpha$ -линоленовая (АЛК), эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты играют одну из ключевых ролей в организме человека: регулируют липидный обмен, оказывают противовоспалительное и кардиопротекторное действие, способствуют пролонгации беременности и улучшают когнитивные способности человека [2, 3]. Основной функцией ДЦПНЖК является участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ – тканевых гормонов): простагланцинов, простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов [4].

Активное изучение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) началось в 1980-х гг., когда датские ученые выявили взаимосвязь между низким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей Гренландии и высоким уровнем потребления морской рыбы, которая, как известно, содержит большое количество  $\omega$ -3 ДЦПНЖК. У населения Гренландии в плазме крови, по сравнению с датчанами, определялась высокая концентрация ЭПК и ДГК при низком содержании линолевой и арахидоновой кислот. Аналогичные результаты были получены при эпидемиологических обследованиях населения прибрежных районов Японии, Нидерландов и ряда других стран [5].

Проведен системный анализ 298 исследований, в которых изучали содержание в крови ПНЖК – ЭПК и ДГК, с целью создания глобальной мировой карты обеспеченности населения различных стран  $\omega$ -3 ДЦПНЖК. Регионы с высоким уровнем ЭПК + ДГК в крови (>8%) включали район Японского (Восточного) моря, Скандинавию и районы с коренным населением, не полностью адаптированным к западным привычкам питания. Очень низкие уровни в крови ( $\leq$ 4%) наблюдались в Северной, Центральной и Южной Америке, Европе, на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии и Африке [6].

Россия географически относится к регионам с низким уровнем потребления ДЦПНЖК, что согласуется с данными о дефиците потребления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК у большей части детского и взрослого населения России за счет пониженного потребления жирной морской рыбы [7].

## Биологическая роль в организме человека

### Структурная функция

$\omega$ -3 ДЦПНЖК являются важными структурными компонентами клеточных мембран. При включении в фосфолипиды они влияют на свойства клеточной мембраны, такие как текучесть, гибкость, проницаемость, а также на активность мембран-связанных ферментов [8]. В дополнение к эндогенному метаболизму потребление жирных кислот может модифицировать состав и молекулярную структуру клеточных мембран. Увеличение потребления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК приводит к повышению их содержания в эритроцитах, иммунных клетках и других типах клеток организма человека [2]. ДГК избирательно включается в мембраны сетчатки и мембраны постсинаптических нейронных клеток и играет важную роль в функциях зрения и работе нервной системы [9].

### Зрение

В клеточных мембранах сетчатки основным структурным липидом мембран наружных сегментов фоторецепторов сетчатки является ДГК, которая важна для осуществления зрительных функций. Животные, выращенные на диете с дефицитом  $\omega$ -3 ДЦПНЖК, имеют закономерное снижение уровня ДГК в сетчатке, что приводит к нарушению ее функций, по данным электроретинограммы [10]. Предполагают, что  $\omega$ -3 ДЦПНЖК проявляют цитопротекторное и цитотерапевтическое действие, усиливая целый ряд антиангиогенных и нейропротекторных механизмов в сетчатке [11].  $\omega$ -3 ДЦПНЖК могут модулировать метаболические процессы и ослаблять эффекты воздействия окружающей среды, которые активируют такие биомолекулы, как эйкозаноиды, ангиогенные факторы, матричные металлопротеиназы, активные формы кислорода, циклические нуклеотиды, нейротрансммиттеры и нейромодуляторы, провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины и фосфолипиды, вовлеченные в патогенез вазопроли-

феративных и нейродегенеративных заболеваний сетчатки. Эти процессы и воздействия включают ишемию, хроническое воздействие света, окислительный стресс, воспаление, клеточные сигнальные механизмы и старение ссылок.

Биофизические и биохимические свойства ДГК могут оказывать влияние на функцию мембраны фоторецептора, изменяя проницаемость, текучесть, толщину и свойства липидной фазы, что напрямую влияет на механизмы передачи сигналов клеток сетчатки, участвующие в фототрансдукции ссылок. ДГК может действовать в сигнальных каскадах для усиления активации мембран-связанных белков сетчатки, а также может участвовать в регенерации зрительного пигмента родопсина, играющего фундаментальную роль в системе визуальной трансдукции [8, 11].

### Нервная система

Начиная с 1970 г. многие исследования показали [8], что дефицит в рационе  $\omega$ -3 ДЦПНЖК приводит к истощению ДГК в нервной системе и уменьшению содержания ДГК в головном мозге, приводит к визуальным и когнитивным дефектам, что наблюдалось в исследованиях на животных и наблюдениях у людей, поскольку фосфолипиды серого вещества головного мозга содержат высокие концентрации ДГК, что указывает на их важность для функционирования центральной нервной системы. Механизм действия связан с изменением структуры мембран, что напрямую влияет на функционирование ионных каналов, мембран-связанных рецепторов и биодоступность нейротрансмиттеров [12].

J. Zemdegs и соавт. исследовали влияние дополнительного приема ДГК у  $\omega$ -3-дефицитных животных на улучшение функции мозга, связанной с обучением, и обнаружили, что добавление ДГК в дефицитную по  $\omega$ -3 ДЦПНЖК диету улучшало способность к пространственному обучению у крыс [13]. Таким образом, практическая значимость этих результатов заключается в том, что некоторые побочные эффекты дефицита ДГК во время развития нервной системы могут быть обратимы при использовании диеты с добавлением  $\omega$ -3 ДЦПНЖК [13].

Экспериментальные доклинические исследования показали, что истощение ДГК в головном мозге может привести к изменению когнитивных функций, что послужило предпосылкой к проведению исследований [14] по оценке влияния приема  $\omega$ -3 ДЦПНЖК на когнитивные функции человека.

### Синтез эйкозаноидов

Эйкозаноиды являются мощными химическими мессенджерами, которые играют важную роль в иммунных и воспалительных реакциях. После стимуляции гормонами, цитокинами и другими биологическими регуляторами дигомо- $\gamma$ -линоленовая кислота, арахидоновая кислота и ЭПК высвобождаются из клеточных мембран и становятся субстратами для синтеза эйкозаноидов. Синтез эйкозаноидов опирается главным образом на 3 семейства ферментов: циклооксигеназы (COX), ли-

поксигеназы (LOX) и монооксигеназы цитохрома P450 (P450s) [15].  $\omega$ -3 ДЦПНЖК подавляют выработку провоспалительных цитокинов, что уменьшает интенсивность воспалительного процесса путем снижения продукции простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [16].

ЭПК и ДГК способны частично ингибировать патофизиологические механизмы воспаления, включая хемотаксис лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии и лейкоцит-эндотелиальные адгезивные взаимодействия, выработку эйкозаноидов, таких как простагландины и лейкотриены, из арахидоновой кислоты ( $\omega$ -6 ненасыщенная жирная кислота), выработку провоспалительных цитокинов и реактивность Т-хелперов 1-го типа. Кроме того, ЭПК дает начало эйкозаноидам, которые часто имеют более низкую биологическую активность, чем те, которые вырабатываются из арахидоновой кислоты, а ЭПК и ДГК дают начало медиаторам противовоспалительного действия и воспаления, которые называются резолвины, протектины и марезины: именно эти медиаторы препятствуют переходу острого воспаления в хроническое, что является одним из основных эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК [3]. Механизмы, лежащие в основе противовоспалительного действия  $\omega$ -3 ДЦПНЖК, включают, во-первых, влияние на клеточные мембраны с изменением состава и свойств фосфолипидов, разрушение липидных рафтов. Во-вторых, ингибирование активации провоспалительного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (ядерного фактора каппа В), что приводит к снижению экспрессии генов провоспалительных цитокинов [16, 17]. Эксперименты на животных демонстрируют пользу от использования  $\omega$ -3 ДЦПНЖК на моделях ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника и бронхиальной астмы [8].

### Регулирование экспрессии генов

Результаты экспериментальных исследований на клеточных линиях животных показывают, что  $\omega$ -3 ДЦПНЖК могут модулировать экспрессию целого ряда генов, в том числе связанных с метаболизмом жирных кислот и воспалением.  $\omega$ -3 ПНЖК регулируют экспрессию гена либо путем непосредственного взаимодействия со специфическими факторами транскрипции, такими как рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs), либо ДЦПНЖК регулируют целый ряд транскрипционных факторов внутри ядра клетки. NF $\kappa$ B является транскрипционным фактором, участвующим в регуляции экспрессии целого ряда генов, участвующих в воспалении.  $\omega$ -3 ДЦПНЖК снижают содержание NF $\kappa$ B в ядре, что препятствует выработке провоспалительных эйкозаноидов и цитокинов. SREBP-1 является основным фактором транскрипции, контролирующим синтез жирных кислот: как липогенез *de novo*, так и синтез ДЦПНЖК. Экзогенные ДЦПНЖК пищи могут ингибировать SREBP-1, что уменьшает экспрессию ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот и синтезе ДЦПНЖК. Таким образом, ДЦПНЖК пищи функционируют как ингибиторы по механизму обратной связи для синтеза всех жирных кислот [17].

## Метаболизм и биодоступность

Абсорбции жирных кислот в тонком кишечнике предшествует процесс их высвобождения из жиров рациона путем гидролиза (триглицеридов и фосфолипидов) с участием ферментов поджелудочной железы. Соли желчных кислот обеспечивают включение жирных кислот и других продуктов переваривания жира в смешанные, устойчивые к водной среде мицеллы с гидрофобным ядром. Мицеллы переносятся от места гидролиза жиров к всасывающей поверхности кишечного эпителия. Всасывание смешанных мицелл происходит на протяжении всей тонкой кишки. Биодоступность в физиологических условиях составляет 85–95%. Концентрация жирных кислот в крови является совокупным результатом как потребления с пищей, так и ряда метаболических процессов [16]. В организме человека существуют пути метаболизма для образования ДГК и ЭПК из предшественника – незаменимой жирной АЛК – посредством серии реакций десатурации (добавление двойной связи) и удлинения (добавления двух атомов углерода). Эти реакции происходят при участии ферментов дельта-6-десатуразы (FADS2) и дельта-5-десатуразы (FADS1), однако эффективность такого синтеза невысока и обладает большой межиндивидуальной вариабельностью по нескольким причинам. Установлено наличие генетических полиморфизмов в генах *FADS*, которые влияют на активность синтеза ДЦПНЖК, в частности гаплотип D повышает активность FADS1 и FADS2, что приводит к более эффективной конверсии АЛК пищи в ДГК и ЭПК [18]. Распространение в популяции полиморфизмов *FADS* объясняет то, что вариабельность уровней  $\omega$ -3 жирных кислот в крови среди людей, проживающих в одной географической зоне, составляет до 30% [19]. За счет эстрогенного фона у женщин эволюционно сформировалась более высокая способность превращения АЛК в  $\omega$ -3 ДЦПНЖК. Исследования метаболизма АЛК у здоровых молодых мужчин показывают, что приблизительно 8% АЛК из рациона превращается в ЭПК, а 0–4% превращается в ДГК [19]. У здоровых молодых женщин примерно 21% АЛК диеты превращается в ЭПК, а 9% – в ДГК [20].

Кроме того, была изучена ретроконверсия ДГК в ЭПК, которая протекает с низкой базальной скоростью [21]. Группа практически здоровых лиц, находящихся на обычном рационе ( $n=8$ ), и вегетарианцев ( $n=12$ ) в течение 6 нед получала ДГК без ЭПК (1,62 г/сут), при этом уровни ЭПК и ДГК повысились в фосфолипидах сыворотки на 7,4–11,4 и тромбоцитах – на 12,3–13,8%, без существенных различий между показателями обеих групп [21].

Таким образом, способность синтеза как ДГК, так и ЭПК из АЛК в организме человека значимо вариабельна среди индивидуумов, и ее нельзя рассматривать как эффективную, поэтому данные нутриенты должны поступать извне в сбалансированном и адекватном количестве. Для дополнительного поступления данных пищевых веществ в организм человека существуют 2 варианта: пищевые продукты и биологически активные

добавки к пище (БАДы). Согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС, адекватный уровень потребления  $\omega$ -3 ПНЖК (АЛК, ЭПК, ДГК) составляет 2 г/сут, а верхний допустимый уровень в составе специализированных пищевых продуктов и БАД – 5 г/сут [22]. В рационе жителей России в последнее время, по данным Российского рыбного союза, сократилось потребление жирной морской рыбы, основного пищевого источника эссенциальных жирных кислот, в связи с экономическими возможностями населения, пищевыми привычками, доступностью морской рыбы, а также наличием продукции в магазинах низкого качества. Все эти факторы способствуют формированию дефицита потребления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК населением России. Одним из решений такой проблемы является дотация  $\omega$ -3 ДЦПНЖК при помощи БАД.

Международное общество по изучению жирных кислот и липидов (ISSFAL) рекомендует взрослым людям потреблять по крайней мере 500 мг/сут ЭПК + ДГК для здоровья сердечно-сосудистой системы, а беременным и кормящим женщинам – дополнительно (сверх общих доз для взрослого населения) 200 мг/сут ДГК. Такую же дозировку для кормящих и беременных рекомендует и Всемирная ассоциация перинатальной медицины. В соответствии с Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС, адекватное потребление для взрослого населения составляет 600 мг/сут ЭПК и 700 мг/сут ДГК, т.е. 1300 мг/сут ЭПК + ДГК. По рекомендации FDA (США) взрослые могут безопасно потреблять в общей сложности до 3000 мг/сут ЭПК + ДГК, но не более чем 2000 мг/сут из диетических добавок [3].

## Пищевые источники

Поскольку  $\omega$ -3 ДЦПНЖК в большом количестве синтезируются фитопланктоном, который служит традиционным источником питания для холодноводных морских рыб и других морских животных, рыба и некоторые морепродукты являются продуктами первой линии для обеспечения организма человека этими незаменимыми жирными кислотами [23, 24]. Однако многие виды рыбы могут быть потенциально загрязнены метилртутью или полихлорированными бифенилами, которые опасны для здоровья человека [23].  $\omega$ -3 ПНЖК (АЛК) содержатся в ряде растительных масел: льняном, соевом, масле из семян крестоцветных, однако  $\omega$ -3 ДЦПНЖК в них практически отсутствуют. Масло криля также содержит как ЭПК, так и ДГК и считается сопоставимым с рыбьим жиром источником  $\omega$ -3 ДЦПНЖК [25]. Масло печени трески является богатым источником не только ЭПК и ДГК, но и витамина А [26].

В 1980-е гг. были разработаны технологии получения рыбного жира из жировой ткани рыбной туши.

Совершенствование методов переработки позволило полностью избавиться от токсинов, содержащихся в рыбе [27]. Следует различать такие термины, как рыбий жир и рыбный жир. Рыбий жир – это вытяжка из печени рыб, в связи с этим он может содержать целый ряд токсинов. За счет того, что большая часть жирных кислот содержится в триглицеридной форме, данный продукт обладает низкой биодоступностью по  $\omega$ -3 ДЦПНЖК [28]. Рыбный жир добывается из тушки рыб, печень в производстве не используется, что избавляет его от недостатков рыбьего жира.  $\omega$ -3 ДЦПНЖК, выпускаемые в настоящее время, производят в основном из жиров рыб или морских млекопитающих. В большинстве случаев сырьем для выделения  $\omega$ -3 ДЦПНЖК является фермерский лосось. В некоторых продуктах в качестве сырья используются дикие анчоусы, в которых содержание  $\omega$ -3 ДЦПНЖК выше, чем в лососевом сырье [29]. Активным веществом является сам рыбный жир с повышенной концентрацией ЭПК и ДГК, в ряде случаев в качестве основного активного компонента могут содержаться эфиры жирных кислот [30].

Широкий спектр клинико-фармакологических эффектов и высокая безопасность современных сбалансированных диетических добавок  $\omega$ -3 ДЦПНЖК (ЭПК и ДГК) позволяет эффективно применять их у здоровых лиц, в том числе и у детей. Поскольку рыба как высокоаллергенный продукт часто исключается из рациона питания детей-аллергиков, для коррекции состава рациона у детей с пищевой аллергией целесообразно использовать препараты  $\omega$ -3 ДЦПНЖК [23]. Еще одна проблема детского возраста, по данным С.Г. Макаровой, – «пищевые предпочтения» или «избирательный аппетит», поэтому актуально создание нутрицевтиков, обладающих хорошими органолептическими свойствами и удобных в применении [31].

На рынке также представлены ДЦПНЖК, полученные из водорослей. Однако доказательная база по эффективности применения  $\omega$ -3 из водорослей на сегодняшний день недостаточна. При применении в качестве источника ДЦПНЖК льняного масла необходимо помнить, что конверсия АЛК в ДЛК, ЭПК в этом случае ниже, чем при приеме рыбного жира [32].

В ряде БАДов, например в Мульти-табс Омега 3, используется синергизм сочетания  $\omega$ -3 ДЦПНЖК с витаминами Е и D. С одной стороны, витамин Е добавляют в витаминно-минеральные комплексы с технологической целью для предохранения  $\omega$ -3 ДЦПНЖК от окисления. С другой стороны,  $\alpha$ -токоферол в организме человека также функционирует в качестве антиоксиданта. Жиры, которые являются неотъемлемой частью всех клеточных мембран, чувствительны к разрушительному действию свободных радикалов. Жирорастворимый витамин,  $\alpha$ -токоферол, способен перехватывать свободные радикалы, предотвращая цепную реакцию разрушения липидов [22].

Основная биологическая роль витамина D в организме человека заключается в поддержании физиологических уровней кальция и фосфатов в крови, что влияет на

такие важные процессы, как минерализация кости, сокращение мышц, деятельность нервной системы и функционирование иммунных клеток [33]. В России дефицит витамина D распространен в силу пониженной инсоляции большей части дней календарного года [3]. Наличие в комплексе, помимо  $\omega$ -3 ДЦПНЖК, витамина D наделяет такие БАД четкой профилактической направленностью, в том числе и на опорно-двигательную систему, начиная с детского возраста. Результаты большинства клинических испытаний свидетельствуют о том, что добавки витамина D могут замедлить потери костной плотности или уменьшить риск остеопоротических переломов у мужчин и женщин, у которых есть вероятность недостаточного естественного поступления витамина D. Кроме того, согласно данным обсервационных исследований, адекватный уровень витамина D является профилактическим фактором развития таких заболеваний, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит и сахарный диабет 1 типа [34].

Синергизм сочетания  $\omega$ -3 ДЦПНЖК с витаминами Е и D, высокая степень очистки рыбного жира, отсутствие послевкусия рыбы, капсулы небольшого размера, удобные для проглатывания, делают новый комплекс Мульти-табс Омега 3 перспективным продуктом для использования, как у детей в возрасте старше 6 лет, так и у взрослых.

### **Адекватное потребление во время беременности и лактации для поддержания неврологического статуса новорожденных**

Последний триместр беременности и первые 6 месяцев жизни являются критическими периодами для накопления ДГК в головном мозге и сетчатке новорожденного [35].

Поскольку поступление с рационом матери определяет статус новорожденного по ДКГ, несколько экспертных групп в США рекомендуют, чтобы беременные и кормящие женщины потребляли не менее 200 мг ДКГ в день. Эпидемиологические исследования показали, что более высокие поступления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК из рыбы и морепродуктов во время беременности коррелирует с более высокими показателями развития у новорожденных [36]. Потенциальная выгода, связанная с получением  $\omega$ -3 ДЦПНЖК при достаточном потреблении рыбы (например, 1–2 порции в неделю) во время беременности и лактации, перевешивают возможные риски воздействия загрязняющих веществ, таких как метилртуть, которые могут содержаться в морепродуктах [37, 38].

По данным S. Olsen и соавт., в рандомизированном мультицентровом исследовании прием 2,7 г ЭПК + ДГК с 20 нед беременности и 6,1 г ЭПК + ДГК с 33 нед способствовал значительному снижению риска преждевременных родов. Показано, что у беременных прием ПНЖК в дозе 2,7 г с 20-й недели беременности снижает риск преждевременных родов. Возможно, что  $\omega$ -3 ДЦПНЖК посредством влияния на кальциевые каналы клетки могут влиять на сокращение и расслабление мышечной ткани, в том числе на миоэлектрический [39].

Самый последний Кохрановский систематический обзор 2018 г. подтверждает положительное влияние назначения ЭПК и ДГК на пролонгацию беременности и снижение ранних преждевременных родов на 40–50%. Предполагают, что в основе механизма увеличения гестационного срока лежит изменение баланса простагландинов, в том числе снижение синтеза провоспалительных простагландинов E2 и F2 $\alpha$  [36].

В молоке женщины содержится смесь насыщенных (~46%) и мононенасыщенных жирных кислот (~41%),  $\omega$ -6 ПНЖК (~12%) и  $\omega$ -3 ДЦПНЖК (~1,3%) [3, 38]. Организм младенца сам не способен синтезировать достаточное количество ДГК. В связи с чем экзогенное дополнительное поступление в организм кормящей женщины  $\omega$ -3 ДЦПНЖК необходимо, для того чтобы обеспечивать младенца этим микронутриентом в количестве, необходимом для выполнения всех физиологических функций развивающегося организма [40]. В связи с этим в смеси для искусственного вскармливания вводят жировой компонент, сбалансированный по содержанию ДЦПНЖК.

### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Предполагается, что увеличение потребления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК (ЭПК и ДГК) может привести к снижению риска ССЗ в результате следующих эффектов [41]: предотвращения аритмий, которые могут стать причиной внезапной сердечной смерти; снижения риска тромбоза, следствием которого может быть инфаркт миокарда или инсульт; снижения уровня триглицеридов в сыворотке крови; замедления роста атеросклеротической бляшки; улучшения эндотелиальной функции; умеренного гипотензивного действия.

В обзоре 79 рандомизированных исследований, в которых приняли участие 112 059 человек (мужчины и женщины из Северной Америки, Европы, Австралии и Азии), проанализированы эффекты дополнительного потребления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК при ССЗ. Сделан вывод о том, что дополнительный прием ЭПК и ДГК практически не влияет на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых событий. Однако результаты метаанализа продемонстрировали, что ЭПК и ДГК достоверно снижают уровень триглицеридов в сыворотке и повышают уровень липопротеинов высокой плотности, а также несколько снижают риск возникновения нарушений сердечного ритма [42, 43]. Необходимо отметить, что большая часть исследований, включенных в данный метаанализ, была проведена у пациентов с уже существующими ССЗ, что является серьезным фактором, ограничивающим экстраполяцию данных на профилактику ССЗ.

Рекомендации от American Heart Association для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) остаются неизменными: адекватное потребление  $\omega$ -3 ДЦПНЖК необходимо для данной категории пациентов. Для профилактики ССЗ рекомендуется потребление рыбы

(2 порции в неделю, из них одна должна быть маслянистой), что соответствует потреблению 0,2–0,4 г  $\omega$ -3 ДЦПНЖК в день [44]. 2 порции жирной рыбы обеспечивают приблизительно 500 мг ЭПК + ДГК.

С целью объективизации мнения о пользе  $\omega$ -3 ДЦПНЖК необходимо также отметить, что десятилетние исследования доказывают положительное клиническое значение адекватного обеспечения организма  $\omega$ -3 ДЦПНЖК в профилактике и лечении ССЗ. Так, многоцентровое проспективное обсервационное когортное исследование (2692 взрослых американца старше 65 лет) обнаружило прочную взаимосвязь между содержанием  $\omega$ -3 ДЦПНЖК в фосфолипидах и сердечно-сосудистой смертностью [45]. Более высокие уровни  $\omega$ -3 ДЦПНЖК (ЭПК + ДГК) в фосфолипидах плазмы коррелировали с более низкой общей смертностью [ОР 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,86]. Анализ смертности продемонстрировал, что наблюдаемое снижение риска при более высоком уровне циркулирующей ДГК объясняется в основном меньшим количеством сердечных смертей в результате аритмии (ОР 0,52; 95% ДИ 0,31–0,86).

Метаанализ (17 когортных исследований с участием 315 812 человек) [46] показал, что как низкое потребление (1 порция в неделю), так и умеренное потребление рыбы (2–4 порции в неделю) оказало значимое положительное влияние на предотвращение смертности от ИБС. В частности, по сравнению с самым низким потреблением рыбы (<1 порция/месяц) потребление 1 порции рыбы в неделю и 2–4 порций в неделю было связано с 16 (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95) и 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,92) снижением риска смерти от ИБС.

В целом результаты проспективных когортных и рандомизированных контролируемых исследований постоянно указывают на то, что потребление рыбы или рыбьего/рыбного жира значительно снижают смертность от ИБС, включая инфаркт миокарда с летальным исходом и внезапную сердечную смерть. Эти эффекты сопоставимы у лиц разного пола, возраста, не имеют расовой/этнической принадлежности [41].

Механизмы профилактического влияния ДЦПНЖК на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы заключаются в следующем.  $\omega$ -3 ДЦПНЖК за счет встраивания в клеточную мембрану, меняют конфигурацию натриевых каналов. Трансмембранное действие ДЦПНЖК проявляется удлинением абсолютного рефрактерного периода и укорочением относительного рефрактерного периода миокарда, аналогичным при действии антиаритмиков III класса. ДЦПНЖК имеют выраженное влияние на функцию эндотелия: приводят к уменьшению его проницаемости; уменьшению сосудистых реакций на ангиотензин II, норадреналин; увеличению эндотелий-зависимой дилатации сосудов; повышению продукции оксида азота (NO). Включение  $\omega$ -3 ДЦПНЖК (1 г/сут) в комплексную терапию пациентов с нестабильной стенокардией приводит к снижению желудочковой аритмической активности, а также вызывает повышение общего резерва нейрогуморальной регуляции [47].

**$\omega$ -3 индекс** – выраженное в процентах отношение суммарного содержания ЭПК и ДГК в мембранах эритроцитов к общему количеству жирных кислот мембран эритроцитов. Содержание ЭПК + ДГК в эритроцитах коррелирует с их содержанием в кардиомиоцитах. Обсервационные исследования показали, что более низкий  $\omega$ -3 индекс связан с более высоким риском развития ИБС [48]. Ряд исследователей предлагают использовать  $\omega$ -3 индекс в качестве биомаркера для дополнительного определения риска ССЗ. Предложены следующие показатели градации: высокий риск ССЗ – <4%; промежуточный риск ССЗ – 4–8%; низкий риск ССЗ – >8%.

В исследовании M.R. Flock и соавт. изучено влияние дополнительного приема ЭПК + ДГК (в капсулах рыбьего жира) в дозах 0, 300, 600, 900, 1800 мг в течение 5 мес на  $\omega$ -3 индекс у 115 здоровых людей в возрасте от 20 до 45 лет. Показано статистически значимое увеличение  $\omega$ -3 индекса, коррелировавшее с применяемой дозой. Однако перед введением  $\omega$ -3 индекса в рутинную клиническую практику необходимо установить контрольные значения индекса в популяции [49].

#### Риск инсульта

Метаанализ, проведенный в 2012 г. на основе 16 проспективных исследований, с общим количеством участников 402 127 человек показал, что увеличение потребления рыбы связано со сниженным риском ишемического, но не геморрагического инсульта [50]. Согласно этому анализу, потребление рыбы даже 1 раз в неделю может значительно снизить риск ишемического инсульта. Метаанализ 8 проспективных исследований выявил нелинейную взаимосвязь потребления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК и риска инсульта: умеренный прием 200–400 мг/сут  $\omega$ -3 ДЦПНЖК снижал риск развития инсульта [51].

#### Риск депрессии

Данные обсервационных исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют об обратной связи между потреблением морепродуктов и показателями частоты встречаемости глубокой депрессии и биполярного расстройства [52]. В нескольких небольших исследованиях было показано, что концентрации  $\omega$ -3 ПНЖК в плазме и жировой ткани людей, страдающих депрессией, ниже, чем в контрольной группе. Высказано предположение о том, что  $\omega$ -3 ПНЖК снижают частоту возникновения депрессии за счет модуляции нейрональных сигнальных путей и продукции эйкозаноидов [53].

**Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)** – одна из актуальных медико-социальных про-

блем, истоки которой начинаются с раннего детского возраста. Симптомы данного заболевания включают не только гиперактивность, но и недостаток концентрации внимания и самоконтроля ребенка. Целый ряд фундаментальных и клинических исследований выявил корреляцию между дефицитом  $\omega$ -3 ДЦПНЖК и риском развития СДВГ [23]. Препараты  $\omega$ -3 ДЦПНЖК могут успешно применяться с целью профилактики когнитивных нарушений у детей с СДВГ. Так, в одном из плацебо-контролируемых исследований в группе детей в возрасте 6–8 лет (прием ДГК + ЭПК 345 + 69 мг/сут) показано статистически значимое улучшение зрительного восприятия и скорости зрительно-моторной координации в сложных сенсомоторных реакциях на световой стимул на 56,5% ( $p=0,03$ ), в то время как в группе сравнения динамика данного показателя не выявлено [54].

На базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России выполнен ряд работ по изучению состояния когнитивных функций у детей с использованием современных инструментальных методов психофизиологического обследования. При исследовании влияния приема поливитаминных комплексов с  $\omega$ -3 ДЦПНЖК (ДГК + ЭПК 345 + 69 мг/сут) на когнитивные функции в комплексном лечении детей с СДВГ и коморбидными состояниями были получены данные по улучшению перцептивных и координаторных навыков [55].

#### Заключение

Адекватное и сбалансированное поступление нутриентов, в том числе  $\omega$ -3 ДЦПНЖК, важно на протяжении всей жизни и напрямую влияет на состояние здоровья: от прекоцепции и беременности до профилактики различных заболеваний. Россия географически относится к регионам с низким уровнем потребления  $\omega$ -3 ДЦПНЖК. Помимо этого, гендерные особенности и генетические полиморфизмы лежат в основе вариативности синтеза  $\omega$ -3 ДЦПНЖК в организме человека из их предшественника – АЛК.  $\omega$ -3 ДЦПНЖК должны поступать в организм в достаточном количестве, поскольку являются эссенциальными нутриентами, имеют форму выпуска, обеспечивающую высокую комплаентность, и быть сбалансированным по содержанию ЭПК и ДГК.

**Финансирование.** Обзор литературы был написан при частичной поддержке компании «Пфайзер».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Сведения об авторах

*Ших Евгения Валерьевна (Shikh Evgeniya V.)* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального

образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: chih@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

*Махова Анна Александровна (Makhova Anna A.)* – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: annabramova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

## Литература

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary fats: total fat and fatty acids. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids . Washington, DC : National Academies Press, 2002. P. 422–541.
2. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Климанцев И.В. Вклад Омега-3 в микронутриентную поддержку в период беременности // ПМЖ. Мать и дитя. 2017. № 15. С. 1087–1091.
3. Ших Е.В., Махова А.А. Эндемичность территории по дефициту микронутриентов как критерий формирования состава базового витаминно-минерального комплекса для периконцепционного периода // Акуш. и гин. 2018. № 10. С. 25–32.
4. Caron J.P., Gandy J.C., Brown J.L., Sordillo L.M. Omega-3 fatty acids and docosahexaenoic acid oxymetabolites modulate the inflammatory response of equine recombinant interleukin 1 $\beta$ -stimulated equine synoviocytes // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2019. Vol. 142. P. 1–8. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2019.02.007
5. Гаврисюк В.К. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Укр. пульмон. журн. 2001. № 3. С. 5–10.
6. Stark K.D., Van Elswyk M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N. Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults // Progr. Lipid Res. 2016. Vol. 63. P. 132–152.
7. Рацион питания населения. 2013 : статистический сборник / Росстат. М. : Статистика России, 2016. 220 с.
8. Calder P.C. Docosahexaenoic acid // Ann. Nutr. Metab. 2016. Vol. 69, suppl. 1. P. 7–21. Epub 2016 Nov 15.
9. Carlson S.J., O'Loughlin A.A., Anez-Bustillos L. et al. A diet with docosahexaenoic and arachidonic acids as the sole source of polyunsaturated fatty acids is sufficient to support visual, cognitive, motor, and social development in mice // Front. Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 72. doi: 10.3389/fnins.2019.00072
10. Jeffrey B.G., Weisinger H.S., Neuringer M., Mitcheli D.C. The role of docosahexaenoic acid in retinal function // Lipids. 2001. Vol. 36, N 9. P. 859–871.
11. 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, N 1. P. 87–138.
12. Dyall S.C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA // Front. Aging Neurosci. 2015. Vol. 7. P. 52. doi: 10.3389/fnagi.2015.00052
13. Zemdegs J., Rainer Q., Grossmann C.P. et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of fish oil-enriched diet in brain-derived neurotrophic factor deficient mice // Front. Neurosci. 2018. Vol. 12. P. 974. doi: 10.3389/fnins.2018.00974
14. Martins B.P., Bandarra N.M., Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder – a review // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019 Mar 18. P. 1–16. doi: 10.1080/10408398.2019.1573800
15. Ishihara T., Yoshida M., Arita M. Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis // Int. Immunol. 2019. pii: dxz001. doi: 10.1093/intimm/dxz001
16. Davidson M.H. Omega-3 fatty acids: new insights into the pharmacology and biology of docosahexaenoic acid, docosapentaenoic acid, and eicosapentaenoic acid // Curr. Opin. Lipidol. 2013. Vol. 24, N 6. P. 467–474.
17. Jump D.B., Tripathy S., Depner C.M. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver // Annu. Rev. Nutr. 2013. Vol. 33. P. 249–269.
18. Cho H.P., Nakamura M., Clarke S.D. Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274, N 52. P. 37 335–37 339.
19. Burdge G.C., Wootton S.A. Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women // Br. J. Nutr. 2002. Vol. 88, N 4. P. 411–420.
20. Burdge G.C., Jones A.E., Wootton S.A. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of  $\alpha$ -linolenic acid metabolism in young men // Br. J. Nutr. 2002. Vol. 88, N 4. P. 355–364.
21. Conquer J.A., Holub B.J. Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores // Lipids. 1997. Vol. 32, N 3. P. 341–345.
22. Flock M.R., Harris W.S., Kris-Etherton P.M. Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake // Nutr. Rev. 2013. Vol. 71, N 10. P. 692–707.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей // Вопр. соврем. педиатрии. 2011. Т. 10, № 1. С. 44–49.
24. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Современные представления о влиянии длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие нервной системы у детей // Вопр. соврем. педиатрии. 2015. Т. 14, № 1. С. 55–56.
25. Ulven S.M., Kirkhus B., Lamglait A. et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers // Lipids. 2011. Vol. 46, N 1. P. 37–46.
26. Hendler S.S., Rorvik D.R. (eds). PDR for Nutritional Supplements. Montvale : Medical Economics Company, 2001. 797 p.
27. URL: <http://www.mstu.edu.ru/science/actions/conferences/files/ecol2015-10.pdf>
28. URL: [http://www.vniro.ru/files/publish/boeva\\_tehnologia\\_jirov.pdf](http://www.vniro.ru/files/publish/boeva_tehnologia_jirov.pdf)
29. Kirpal S. Sidhu Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2003. Vol. 38. P. 336–344.
30. Васильковский В.Е., Горбач Т.Ф., Есипова А.В. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине // Тихоокеанский мед. журн. 2010. № 2. С. 15–19.
31. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов -3 и -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // Педиатр. фармакол. 2013. Т. 10, № 4. С. 80–88.
32. Burdge G.C., Calder P.C. Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adult // Reprod. Nutr. Dev. 2005. Vol. 45. P. 581–597.
33. Pilz S., Zittermann A., Trummer C. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence // Endocr. Connect. 2019. Vol. 8, N 2. P. R27–R43.

34. Ших Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике / под ред. В.Г. Кукеса. М.: Практическая медицина, 2014. 368 с.
35. Gould J.F., Smithers L.G., Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97, N 3. P. 531–544.
36. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 11. CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3
37. Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits // *JAMA.* 2006. Vol. 296, N 15. P. 1885–1899.
38. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Agency Response Letter: GRAS Notice No. GRN 000080. 2001. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/95s0316/95s-0316-rpt0354-061-Ref-F-FDA-Response-Ltr-g80-vol273.pdf>
39. Olsen S.F., Secher N.J. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high-risk pregnancies. Fish Oil Trials in Pregnancy (FO TIP) // *BJOG.* 2000. Vol. 107. P. 382–395.
40. Salas Lorenzo I., Chisaguano Tonato A.M., de la Garza Puentes A. The effect of an infant formula supplemented with AA and DHA on fatty acid levels of infants with different FADS genotypes: The COGNIS Study // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 3. P. 602. URL: <https://doi.org/10.3390/nu11030602>
41. Mozaffarian D., Wu J.H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 20. P. 2047–2067.
42. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 7. CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub3.
43. URL: [https://www.cochrane.org/CD003177/VASC\\_omega-3-intake-cardiovascular-disease](https://www.cochrane.org/CD003177/VASC_omega-3-intake-cardiovascular-disease)
44. American Heart Association. Frequently Asked Questions About Fish. URL: [http://www.heart.org/HEARTORG/General/Frequently-Asked-Questions-About-Fish\\_UCM\\_306451\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/General/Frequently-Asked-Questions-About-Fish_UCM_306451_Article.jsp). (date of access April 25, 2014)
45. Mozaffarian D., Lemaitre R.N., King I.B. et al. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 158, N 7. P. 515–525.
46. Zheng J., Huang T., Yu Y., Hu X., Yang B., Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies // *Public Health Nutr.* 2012. Vol. 15, N 4. P. 725–737.
47. Михин В.П., Швейнов А.И., Харченко А.В. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность миокарда и показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с нестабильной стенокардией // *Междунар. журн. сердца и сосудистых заболеваний.* 2017. Т. 5, № 15. С. 46–50.
48. von Schacky C. Omega-3 index and cardiovascular health // *Nutrients.* 2014. Vol. 6, N 2. P. 799–814.
49. Flock M.R., Skulas-Ray A.C., Harris W.S., Etherton T.D., Fleming J.A., Kris-Etherton P.M. Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2, N 6. Article ID e000513.
50. Xun P., Qin B., Song Y. et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 66, N 11. P. 1199–1207.
51. Chowdhury R., Stevens S., Gorman D. et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2012. Vol. 345. Article ID e6698.
52. Noaghiul S., Hibbeln J.R. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160, N 12. P. 2222–2227.
53. Locke C.A., Stoll A.L. Omega-3 fatty acids in major depression // *World Rev. Nutr. Diet.* 2001. Vol. 89. P. 173–185.
54. Кузенкова Л.М., Балканская С.В., Увакина Е.В. Место микронутриентов и полиненасыщенных жирных кислот в профилактике когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. М., 2010.
55. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Балканская С.В., Увакина Е.В. Поливитамин и полиненасыщенные жирные кислоты в терапии гиперактивного расстройства с дефицитом внимания у детей // *Педиатр. фармакол.* 2009. № 3. С. 66–74.

## References

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary fats: total fat and fatty acids. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press, 2002: 422–541.
2. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomov N.A., Klimantsev I.V. The contribution of omega-3 to micronutrient support during pregnancy breast cancer. *RMZH. Mat' i ditya [RMJ. Mother and Child]*, 2017; (15): 1087–91. (in Russian)
3. Shih E.V., Makhova A.A. The endemicity of the territory in terms of micronutrient deficiencies as a criterion for the formation of the basic vitamin-mineral complex for the peri-conceptual period. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2018; (10): 25–32. (in Russian)
4. Caron J.P., Gandy J.C., Brown J.L., Sordillo L.M. Omega-3 fatty acids and docosahexaenoic acid oxymetabolites modulate the inflammatory response of equine recombinant interleukin1 $\beta$ -stimulated equine synoviocytes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019; 142: 1–8. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2019.02.007
5. Gavrisyuk V.K. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in medicine. *Ukr. pulmon. journal.* 2001; (3): 5–10. (in Russian)
6. Stark K.D., Van Elswyk M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N. Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Progr Lipid Res.* 2016; 63: 132–52.
7. The diet of the population. 2013: Statistical compendium. Rosstat. Moscow: Statistika v Rossii, 2016: 220 p. (in Russian)
8. Calder P.C. Docosahexaenoic acid. *Ann Nutr Metab.* 2016; 69 (1): 7–21.
9. Carlson S.J., O'Loughlin A.A., Anez-Bustillos L., et al. A diet with docosahexaenoic and arachidonic acids as the sole source of polyunsaturated fatty acids is sufficient to support visual, cognitive, motor, and social development in mice. *Front Neurosci.* 2019; 13: 72. doi: 10.3389/fnins.2019.00072
10. Jeffrey B.G., Weisinger H.S., Neuringer M., Mitcheli D.C. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids.* 2001; 36 (9): 859–71.
11. 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.
12. Dyall S.C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 52. doi: 10.3389/fnagi.2015.00052
13. Zemdegs J., Rainer Q., Grossmann C.P., et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of fish oil-enriched diet in brain-derived neurotrophic factor deficient mice. *Front Neurosci.* 2018; 12: 974. doi: 10.3389/fnins.2018.00974
14. Martins B.P., Bandarra N.M., Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

- der – a review. *Crit Rev. Food Sci Nutr.* 2019; Mar 18: 1–16. doi: 10.1080/10408398.2019.1573800
15. Ishihara T., Yoshida M., Arita M. Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis. *Int Immunol.* 2019. pii: dxz001. doi: 10.1093/intimm/dxz001
  16. Davidson M.H. Omega-3 fatty acids: new insights into the pharmacology and biology of docosahexaenoic acid, docosapentaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24 (6): 467–74.
  17. Jump D.B., Tripathy S., Depner C.M. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33: 249–69.
  18. Cho H.P., Nakamura M., Clarke S.D. Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. *J Biol Chem.* 1999; 274 (52): 37 335–9.
  19. Burdge G.C., Wootton S.A. Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr.* 2002; 88 (4): 411–20.
  20. Burdge G.C., Jones A.E., Wootton S.A. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of  $\alpha$ -linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr.* 2002; 88 (4): 355–64.
  21. Conquer J.A., Holub B.J. Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores. *Lipids.* 1997; 32 (3): 341–5.
  22. Flock M.R., Harris W.S., Kris-Etherton P.M. Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev.* 2013; 71 (10): 692–707.
  23. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development of children. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Problems of Modern Pediatrics]*. 2011; 10 (1): 44–9. (in Russian)
  24. Makarova S.G., Vishneva E.A. Modern ideas about the effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on the development of the nervous system in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Problems of Modern Pediatrics]*. 2015; 14 (1): 55–6. (in Russian)
  25. Ulven S.M., Kirkhus B., Lamglait A., et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids.* 2011; 46 (1): 37–46.
  26. Hendler S.S., Rorvik D.R. (eds). *PDR for nutritional supplements*. Montvale: Medical Economics Company, 2001: 797 p.
  27. URL: <http://www.mstu.edu.ru/science/actions/conferences/files/ecol2015-10.pdf>
  28. URL: [http://www.vniro.ru/files/publish/boeva\\_tehnologia\\_jirov.pdf](http://www.vniro.ru/files/publish/boeva_tehnologia_jirov.pdf)
  29. Kirpal S. Sidhu Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2003; 38: 336–44.
  30. Vaskovsky V.E., Gorbach T.F., Esipov A.V. Preparations of Omega-3 fatty acids and their use in medicine. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2010; (2): 15–9. (in Russian)
  31. Makarova S.G., Vishneva E.A. Long-chain polyunsaturated fatty acids classes -3 and -6 as an essential nutrient in different periods of childhood. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2013; 10 (4): 80–8. (in Russian)
  32. Burdge G.C., Calder P.C. Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adult. *Reprod Nutr Dev.* 2005; 45: 581–97.
  33. Pilz S., Zittermann A., Trummer C., et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect.* 2019; 8 (2): R27–43.
  34. Shikh E.V., Makhova A.A. *Vitamins in clinical practice*. Edited by W.G. Kukes. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2014: 368 p. (in Russian)
  35. Gould J.F., Smithers L.G., Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97 (3): 531–44.
  36. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11: CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3
  37. Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; 296 (15): 1885–99.
  38. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Agency Response Letter: GRAS Notice No. GRN 000080. 2001. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/95s0316/95s-0316-rpt0354-061-Ref-F-FDA-Response-Ltr-g80-vol273.pdf>
  39. Olsen S.F., Secher N.J. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high-risk pregnancies. *Fish Oil Trials in Pregnancy (FO TIP)*. *BJOG.* 2000; 107: 382–95.
  40. Salas Lorenzo I., Chisaguano Tonato A.M., de la Garza Puentes A. The effect of an infant formula supplemented with AA and DHA on fatty acid levels of infants with different FADS genotypes: The COGNIS Study. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 602. URL: <https://doi.org/10.3390/nu11030602>
  41. Mozaffarian D., Wu J.H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (20): 2047–67.
  42. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7: CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub3
  43. URL: [https://www.cochrane.org/CD003177/VASC\\_omega-3-intake-cardiovascular-disease](https://www.cochrane.org/CD003177/VASC_omega-3-intake-cardiovascular-disease)
  44. American Heart Association. Frequently asked questions about fish. URL: [http://www.heart.org/HEARTORG/General/Frequently-Asked-Questions-About-Fish\\_UCM\\_306451\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/General/Frequently-Asked-Questions-About-Fish_UCM_306451_Article.jsp) (date of access April 25, 2014)
  45. Mozaffarian D., Lemaitre R.N., King I.B., et al. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013; 158 (7): 515–25.
  46. Zheng J., Huang T., Yu Y., Hu X., Yang B., Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012; 15 (4): 725–37.
  47. Mikhin V.P., Shveynov A.I., Kharchenko A.V. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the arrhythmic activity of the myocardium and on the indices of heart rate variability in patients with unstable angina. *Mezhdunarodniy zhurnal sedtsa i sosudistykh zabolevaniy [International Journal of Heart and Vascular Diseases]*. 2017; 5 (15): 46–50. (in Russian)
  48. von Schacky C. Omega-3 index and cardiovascular health. *Nutrients.* 2014; 6 (2): 799–814.
  49. Flock M.R., Skulas-Ray A.C., Harris W.S., Etherton T.D., Fleming J.A., Kris-Etherton P.M. Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (6): e000513.
  50. Xun P., Qin B., Song Y., et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66 (11): 1199–207.
  51. Chowdhury R., Stevens S., Gorman D., et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345: e6698.
  52. Noaghiul S., Hibbeln J.R. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2003; 160 (12): 2222–7.
  53. Locke C.A., Stoll A.L. Omega-3 fatty acids in major depression. *World Rev Nutr Diet.* 2001; 89: 173–85.
  54. Kuzenkova L.M., Balkanskaya S.V., Uvakina Ye.V. The place of micronutrients and polyunsaturated fatty acids in the prevention of cognitive impairment in children with attention deficit hyperactivity disorder. Moscow, 2010. (in Russian)
  55. Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Balkanskaya S.V., Uvakina E.V. Polyvitamins and polyunsaturated fatty acids in the treatment of attention-deficit hyperactive disorder in children. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2009; (3): 66–74. (in Russian)