

Качество липидов пищи и отдаленные последствия

Элизабет М. Новак, Бернд О. Келлер, Шейла М. Иннис

Отделения педиатрии и патологии, питания и метаболизма, Исследовательский институт по изучению детей и семьи Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада

Резюме

Понимание важности потребления жира в составе пищи вышло за рамки, ограниченные энергетическим обменом, и поднялось до уровня осознания сложных функций жирных кислот, в частности, ω -6 и ω -3, в формировании липидного слоя мембраны, участии в меж- и внутриклеточных взаимодействиях и регуляции экспрессии генов. Накопление ω -6 и ω -3 жирных кислот в растущих тканях зависит от того, какие жирные кислоты прошли через плаценту и какие попали в грудное молоко. Это, в свою очередь, зависит от потребления жирных кислот матерью. Потребление жирных кислот, в целом, претерпело очень серьезные изменения за последние сто лет, учитывая тот факт, что современный рацион жителя западных стран содержит высокие концентрации ω -6 линолевой кислоты и низкие концентрации ω -3 жирных кислот. Высокий уровень потребления ω -6 жирных кислот и низкий уровень потребления ω -3 жирных кислот препятствует накоплению длинноцепочечных ω -3 жирных кислот в тканях, однако этого можно избежать при условии содержания в пище достаточного количества докозагексаеновой кислоты. Помимо известного влияния на развитие нервной системы, в последних исследованиях выявлена важная функция ω -3 жирных кислот как фактора, определяющего развитие системы метаболических реакций в других органах. Эти кислоты могут также участвовать в формировании пищевого поведения и интеграции процессов обеспечения организма энергией.

Все права защищены © 2011 Нестек Лтд., Вевей/С. Каргер АГ, Базель

Введение

Получено много данных, показывающих, что внутриутробное и постнатальное питание на первом году жизни влияет на возможность развития в дальнейшем кардиометаболических заболеваний, включая ожирение, диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания [1, 2]. Липиды, получаемые с пищей, в частности, жирные кислоты, вызывают эффекты, гораздо более значимые, чем участие в метаболизме и депонировании энергии: они играют главную роль в обеспечении функции клеточных мембран, координировании меж- и внутриклеточных взаимодействий и являются мощными модуляторами экспрессии гена. Основной проблемой, связанной с важными эффектами липидов, получаемых с пищей, в контексте раннего периода развития, является рацион матери по содержанию этих веществ, именно это влияет на качество жирных кислот, поступающих к плоду через плацентарный барьер и выделяемых в грудное молоко [3, 4].

В данном обзоре объединены сведения по жизненно необходимым и регуляторным функциям жирных кислот, при этом более подробно рассматриваются ω -6 и ω -3 жирные кислоты, учитывая важность качества пищевых жирных кислот для развития системы метаболических реакций в раннем периоде жизни и отдаленные последствия этих эффектов.

Жирные кислоты, получаемые с пищей, и их источники

Как указывалось ранее, рацион матери - один из важнейших факторов, определяющих типы и количества ω -6 и ω -3 жирных кислот, проникающих через плаценту и попадающих в грудное молоко. Нет сомнений, что отсутствие Δ 12 и Δ 15 десатуразы, необходимой для формирования двойной связи в положении ω -6 и ω -3, соответственно, приводит к тому, что ω -6 и ω -3 жирные кислоты у человека и других животных не могут быть произведены самим организмом и могут быть получены только из внешних источников. Однако сколько и каких именно ω -6 и ω -3 жирных кислот с углеродными цепями C18, C20 и C22 необходимо в рационе, остается неясным, ситуация дополнительно осложняется тем, что состав жирных кислот, получаемых с пищей, определяет особенности их метаболизма [5]. С количественной точки зрения, основные ω -6 и ω -3 жирные кислоты, которые человек получает с пищей - C18 линолевая кислота (LA, 18:2 ω -6) и α -линоленовая кислота (ALA, 18:3 ω -3), соответственно, при этом самые большие количества этих жирных кислот содержатся в растительных маслах. Некоторые метаболиты C20 и C22, включая арахидоновую кислоту (20:4 ω -6, ARA), аденовую кислоту (22:4 ω -6), эйкозапентаеновую кислоту (20:5 ω -3, EPA) и докозагексаеновую кислоту (22:6 ω -3, DHA), заслуживают особого внимания с точки зрения той роли, которую они играют в развитии нервной системы и органов зрения, регуляции экспрессии генов, а также меж- и внутриклеточных взаимодействиях. К таким эффектам относится синтез эйкозаноидов из C20 ω -6 и ω -3 жирных кислот и большого семейства ацильных сигнальных молекул, таких как ацилглицины и этаноламиды [5- 9]. У животных, включая людей, LA и ALA, поступающие с пищей, могут конвертироваться в C20 и C22 метаболиты в результате сложной цепи реакций, для которых необходимы Δ 6 и Δ 5 десатуразы и несколько элонгаз (Рис. 1). Однако преобразование LA в метаболиты ARA, 22:4 ω -6 и 22:5 ω -6, а также конверсия ALA в EPA и DHA, зависит от количества и соотношения LA и ALA в рационе. Это объясняется зависимостью как LA, так и ALA, от одних и тех же Δ 6 и Δ 5 десатураз, необходимых для их метаболизма, и тем, что для максимальной активности Δ 6 и Δ 5 десатураз нужно относительно мало субстрата [5]. В современных диетах часто присутствует большое количество LA и относительно немного ALA, что определяется типами жиров и масел, используемых в пище [10]. Присутствие C20 и C22 ω -6 и ω -3 жирных кислот в рационе также важно, так как реакция десатурации-элонгации регулируется по принципу обратной связи. C20 и 22 ω -6 и ω -3 жирные кислоты, главным образом ARA, EPA и DHA, присутствуют в жировой ткани животных, включая грудное молоко у человека. Количество и типы ω -6 и ω -3 жирных кислот в рационе и их влияние на состав тканей в отношении содержания жирных кислот часто обсуждается в контексте питания человека, но важно понимать, что те же процессы происходят в организме домашних животных.

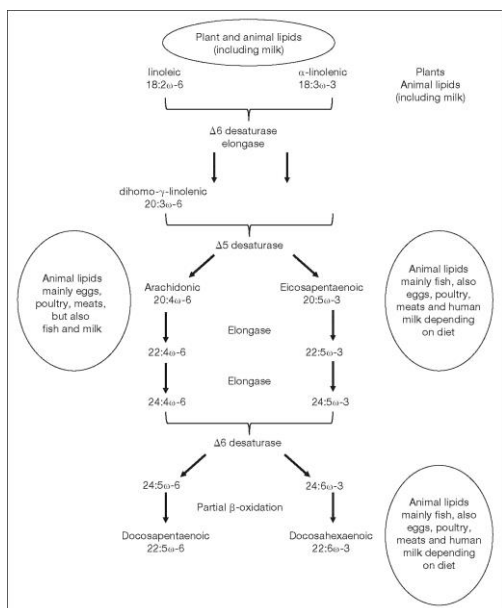


Рис. 1. Схема, изображающая основные этапы десатурации и элонгации незаменимых жирных кислот с пищевыми источниками ω - 6 и ω -3 жирных кислот.

Подписи к рисунку:

Plant and animal lipids (including milk)

linoleic

α -linolenic

Plants

Animal lipids (including milk)

Δ 6 desaturase

dihomo- γ -linolenic

Δ 5 desaturase

Animal lipids, mainly eggs, poultry, meats, but also fish and milk

Animal lipids, mainly fish, also eggs, poultry, meats and human milk depending on diet

Arachidonic

Eicosapentaenoic

Elongase

Docosapentaenoic

Docosahexaenoic

Липиды растительного и животного происхождения (включая молоко)
линолевая кислота

α -линоленовая кислота

Растения

Липиды животного происхождения (включая молоко)

Δ 6 десатураза

дигомо- γ -линоленовая кислота

Δ 5 десатураза

Липиды животного происхождения, в основном яйца, птица, мясо, но также рыба и молоко

Липиды животного происхождения, в основном рыба, также яйца, птица, мясо и грудное молоко, в зависимости от диеты

Арахидоновая кислота

Эйкозапентаеновая кислота

Элонгаза

Докозапентаеновая кислота

Докозагексаеновая кислота

Современная практика сельского хозяйства, включая кормление животных зерном, приводит к тому, что получаемые продукты (мясо животных, птицы и яйца) часто имеют высокий уровень содержания LA и ARA, но низкий уровень содержания ω -3 жирных кислот, и это еще более усугубляет проблему избыточного потребления ω -6 и снижения уровня ω -3 жирных кислот [11]. Рыба, в отличие от домашних животных, является богатым источником EPA и DHA, и это объясняется синтезом EPA и DHA в фитопланктоне и их переносом в соответствующей пищевой цепи морских обитателей. В целом, с практической точки зрения, тип и количество потребляемого растительного масла и белка, что обусловлено с пищевыми предпочтениями (рыба, мясо, птица и яйца), определяют уровень содержания и состав ω -6 и ω -3 жирных кислот в рационе.

Произошедшие за последние сто лет драматические изменения качества потребляемого с пищей жира затруднили понимание того, каковы же на самом деле потребности организма в ω -6 и ω -3 жирных кислотах, в частности, у новорожденных, и, кроме того, какими могут быть отдаленные последствия того или иного типа питания. В настоящее время LA обеспечивает 5% или больше всей энергии, получаемой с пищей, и составляет 90% потребления полиненасыщенных жирных кислот в рационе среднего жителя западных стран, тогда как ALA обеспечивает всего лишь 0.5% всей энергии, получаемой с пищей [12]. С другой стороны, традиционные диеты, которых придерживались люди вплоть до наступления последнего 100-200-летнего периода, могли обеспечить не более 2% энергии в результате расщепления LA, вероятно, при этом потреблялось равное количество ω -6 и ω -3 жирных кислот и отмечалось гораздо более высокое пропорциональное соотношение общего содержания полиненасыщенных кислот ARA, EPA и DHA [10, 11]. Возникают два вопроса: первый – действительно ли характерный для современного рациона высокий уровень LA подавляет реакции десатурации-элонгации, затрудняя синтез длинноцепочечных ω -3 жирных кислот из небольших количеств ALA; второй вопрос: действительно ли у человека имеется врожденная низкая способность десатурации и элонгации ALA, и в этой связи требуется получение с пищей готовой DHA, а также возможно EPA, для поддержания оптимального уровня здоровья. Хотя хорошо известно, что у вегетарианцев уровень в крови липидов DHA ниже, чем у невегетарианцев, что является следствием различия потребления DHA с пищей, уровни ARA в крови и грудном молоке у этих категорий людей не отличаются [13, 14]. Понятно, что значительные изменения произошли в отношении содержания ω -6 и ω -3 жирных кислот в рационе людей, но самый значительный сдвиг – это снижение повышенного уровня холестерина сыворотки [15], однако здесь возникает вопрос о потенциальном влиянии этого феномена на содержание ω -3 жирных кислот или развитие новорожденных.

Качество липидов пищи в течение беременности, грудное вскармливание и развитие ребенка в течение первого года жизни

Главный вопрос, связанный с пониманием физиологической важности обеспечения организма матери жирными кислотами для плода и новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, – это степень, до которой избирательный перенос через плаценту жирных кислот или выделение в грудное молоко защищают новорожденного от последствий неадекватного или ненадлежащего потребления матерью жирных кислот. Получен большой объем данных, доказывающих, что качество ненасыщенных жирных кислот, поступивших через плаценту и попадающих в грудное молоко, в значительной степени зависит от рациона матери [3, 4], а это, в свою очередь, влияет на состав жирных кислот в тканях плода и новорожденного [5]. Транс-жирные кислоты являются показательным примером динамического воздействия качества жира, содержащегося в рационе матери, на перенос через плаценту жирных кислот и секрецию в грудное молоко: высокие уровни, достигающие 12.8% транс-жирных кислот триглицеридов в плазме у новорожденных и 18.7% транс-жирных кислот в грудном молоке матерей, отмечаются при потреблении диеты с высоким уровнем содержания гидрогенизированных растительных жиров [16, 17]. Аналогичным образом, перенос через плаценту и выделение в молоко LA и DHA увеличиваются при возрастании содержания LA или DHA, соответственно, в рационе матери [3, 4]. Средние уровни LA в жирных кислотах грудного молока удвоилось, с 6-7 до 12-16% жирных кислот молока, тогда как концентрации DHA снизились примерно на 50% до среднего показателя 0.2- 0.3% жирных кислот молока в западных странах за последние 50- 60 лет [4].

Однако уровни ДНА в грудном молоке у человека могут значительно варьировать, как между популяциями, так и внутри популяций, и основной причиной является потребление с пищей готовой ДНА. Например, у кормящих женщин, соблюдающих вегетарианскую диету без ДНА, обычно в составе жирных кислот молока присутствует 0.1% ДНА, тогда как у женщин с высоким уровнем традиционного потребления рыбы часто содержание в грудном молоке ДНА 0.8% или выше [4,14]. Вариабельность транспорта ДНА через плаценту и выделение в грудное молоко у человека стала предметом особого внимания, так как это может быть принципиально для развития ребенка, в частности, для формирования мозга, сетчатки и иммунной системы [5]. Однако другой важный вопрос заключается в следующем: препятствует ли конкурентное воздействие высоких концентраций ω -6 жирных кислот увеличению количества ω -3 жирных кислот у новорожденного? Эти два вопроса составляют основную дилемму при выработке концепции о потребности в жирных кислотах для оптимального развития новорожденного и значения качества жирных кислот в рационе людей в настоящее время. Хорошо известно, что потребление с пищей недостаточного количества ω -3 жирных кислот приводит к снижению ДНА и характерному увеличению 22:4 ω -6 и 22:5 ω -6 в мозге [5].

В этом случае, 22:4 ω -6 и 22:5 ω -6 образуются из LA (Рис. 1) [5]. Как было отмечено в исследовании Farquharson et al. [18], уровни ДНА составляли 17.7, 13.4, 11.6%, а 22:5 ω -6 - 3.2, 4.8, 7.0% в фосфатидилэтанолamine коры головного мозга у новорожденных, находившихся на грудном вскармливании или получавших формулу с содержанием 16.0% LA + 1.5% ALA или 14.5% LA + 0.4% ALA. Присутствие высоких и повышенных концентраций 22:5 ω -6 в мозге новорожденных, получавших формулу с очень незначительным количеством ALA, показывает, что реакция десатурации-элонгации была активна, и в этой связи необходимо определить, насколько важно потребление с пищей LA и ALA. Для ответа на этот вопрос мы изучили влияния такого фактора как рацион на уровни ω -6 и ω -3 жирных кислот: было проведено исследование диеты, обеспечивающей поступление 1.2% энергии из LA (такое количество обеспечивает потребности в ω -6 жирных кислотах для роста), или 10% из LA, при этом уровень содержания ALA был постоянным, объектом исследования были различные органы поросят [19]. Показатель количества энергии, получаемой из LA, равный 10%, был выбран потому, что это соответствует количеству LA в некоторых используемых в настоящее время формулах для детского питания, а также верхней границе рекомендованного уровня потребления LA с пищей в США [12]. Сравнение с формулой, содержащей недостаточное количество ALA, позволило выявить степень важности ALA для ограничения метаболизма LA и предотвращения накопления в тканях избыточного количества ARA. Как показано на рисунке 2, кормление от рождения до возраста 30 дней кормом с недостаточным содержанием ω -3 жирных кислот (ALA) приводило к значительному снижению ДНА и повышению 22:5 ω -6 и 22:4 ω -6 в фосфатидилэтанолamine коры головного мозга, что сходно с данными аутопсии Farquharson et al. [18], где отмечалось снижение ДНА и увеличение 22:5 ω -6 в печени и сердце. В мозге, в отличие от печени и сердца, содержалось значительно меньшее количество LA. В отличие от мозга, недостаточность содержания ω -3 жирных кислот допустима для избытка LA и ARA как в сердце, так и в печени. Важно отметить, что уровни ДНА в мозге были снижены, когда уровень LA в формуле был повышен до 10% энергии, даже если уровень ALA оставался постоянным и соответствовал 1.1% энергии (Рис. 2). Возможность увеличения очень высоких уровней содержания EPA в фосфолипидах сердца и печени, когда рацион содержит LA и ALA в соотношении 1:1, впечатляет, как и потери EPA, когда уровень LA был повышен до 10% всей энергии, получаемой с пищей. В целом, эти данные показывают, что реакции с участием десатуразы активны и с большой вероятностью нуждаются в очень низком уровне содержания субстрата LA и ALA.

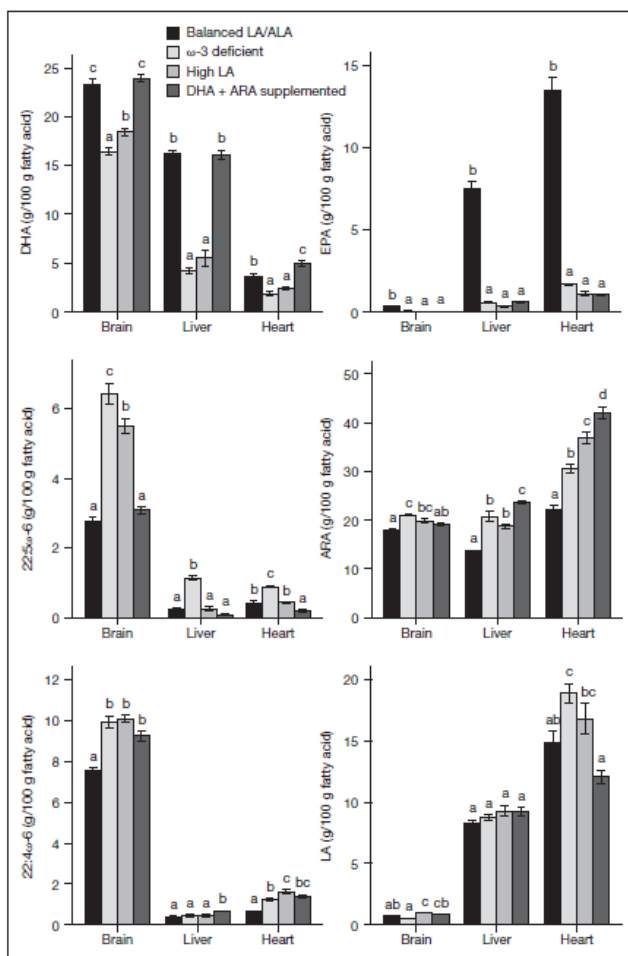


Рис. 2. DHA в этаноламине фосфолипидов в мозге, печени и сердце поросят, получавших формулу, содержащую (в процентах от всей энергии, получаемой с пищей), 1.2% LA, 1.1% ALA (сбалансированное содержание LA/ALA); 1.2% LA, <0.1% ALA (недостаточность содержания ω-3); 10.7% LA, 1.1% ALA (высокий уровень содержания LA); 10.7% LA, 1.1% ALA, 0.3% DHA, 0.3% ARA (обогащение DHA + ARA). Указанные значения представляют собой средние (± стандартная ошибка) значения результатов 5-7 поросят/группа, группы выделялись в зависимости от вида рациона. Столбцы с различными обозначениями сверху показывают существенные различия (ANOVA с тестом Тьюки (Tukey) для последующего анализа, $p < 0.05$).

Подписи к рисунку:
 Подписи к рисунку:
 g/100 g fatty acid
 Balanced LA/ALA
 ω-3 deficient
 High LA
 DHA+ARA supplemented
 Brain
 Liver
 Heart

г/100 г жирных кислот
 Сбалансированное содержание LA/ALA
 Недостаточное содержание ω-3
 Высокое содержание LA
 Обогащение DHA+ARA
 Мозг
 Печень
 Сердце

Поскольку в человеческом молоке содержится LA в 6% жирных кислот или более, полученные данные, по всей видимости могут иметь практическое значения; потребление с пищей источников DHA важно для развивающегося мозга. Действительно, как показано на рисунке 2, при потреблении небольших количеств DHA (0.3% энергии) могут быть достигнуты высокие уровни содержания DHA в мозге. Важность содержания больших количеств EPA, а также баланс ARA/EPA в печени, сердце (возможно и других органах) еще необходимо осознать.

Влияние качества липидов пищи на развитие в раннем периоде жизни, а также отдаленные последствия

Как обсуждалось ранее, ткани новорожденного, включая мозг, печень и другие органы, быстро изменяются в зависимости от типа и количества ω -6 и ω -3 жирных кислот в рационе. Большое число исследований с участием беременных и кормящих женщин, а также новорожденных, получавших смеси для искусственного вскармливания, было посвящено изучению влияния обеспеченности DHA в раннем периоде развития на формирование органов зрения и нервной системы у новорожденных. Опубликованы обзоры этих исследований, где содержится общее заключение, что полезное действие DHA на формирование органов зрения и нервной системы, более выражены у недоношенных новорожденных, при этом все обнаруженные закономерности не имеют значения в том случае, если ребенок доношенный [20, 21]. Не так давно появился интерес к изучению вопроса о возможности влияния жирных кислот, в частности, по типу и соотношению ω -6 и ω -3, на формирование других органов, таких как печень, и программировать метаболические реакции, вызывающие предрасположенность к метаболическому синдрому [1, 2]. Два ключевых вопроса в том, что касается метаболического программирования, - это развитие гипоталамического цикла, вовлеченного в регуляцию пищевого поведения, а также метаболическое программирование, основанное изменении экспрессии ключевых генов и белков, регулирующих метаболические реакции в печени [1, 2, 22, 23]. Существует мнение, что в течение короткого периода развития гормоны и основные метаболические посредники играют важные роли в установлении «контрольных точек» для реакции рецепторов и контроля экспрессии гена. Хотя известно, что потребление с пищей ω -6 и ω -3 жирных кислот влияет на содержание ω -6 и ω -3 жирных кислот в развивающемся мозге и печени, как показано на рисунке 2, все еще мало известно о возможностях программирования цепи нейронов, отвечающих за процесс питания, или метаболического развития печени.

В экспериментах на крысах Mathai et al. [24] получили данные, подтверждающие, что недостаточность содержания ω -3 жирных кислот в течение беременности и лактации влияют на последующее пищевое поведение. В возрасте 16 недель у потомства животных, которых кормили пищей с недостаточным содержанием ω -3 жирных кислот, было выявлено повышенное потребление пищи после стимуляции аппетита (в качестве стимулятора использовали ограничение питания или антагонисты глюкозы 2-дезоксиглюкозу). Это указывает на то, что дефицит глюкозы может быть элементом систем реакций, регулирующих аппетит. Недавно мы использовали протеомное исследование в 2-D геле для сравнения всего белка мозга в эмбриональном и неонатальном периоде развития у потомства животных, которых кормили пищей с недостаточным содержанием ω -3 или нормальной диетой. Из нескольких белков, реагирующих на ω -3 жирные кислоты, белок 14-3-3 дзета/дельта был повышен в мозге как эмбрионов, так и 3-дневных животных, получавших недостаточное количество ω -3 жирных кислот.

Примечательно, что уровень этого белка в мозге, как известно, повышается в ответ на воздействие инсулина [25], который, в свою очередь, играет важную роль, будучи первичным нейротрофным гормоном, контролирующим развитие нейронов в гипоталамусе [1, 22]. Требуется проведение дополнительных исследований по изучению возможной роли ω -6 и ω -3 жирных кислот в развитии гипоталамического цикла, определяющего пищевое поведение.

Известно, что ω -6 и ω -3 жирные кислоты оказывают уникальное и важное влияние на метаболизм субстрата энергии [6]. У взрослых ω -6 и ω -3 жирные кислоты регулируют несколько факторов транскрипции, включая пероксисомные рецепторы, активируемые пролифератором, белком, регулирующим активность стерола за счет связывания отдельных элементов, X рецепторы печени, а также фактор 4 ядер гепатоцитов, контролирующей экспрессию генов, которые кодируют липогенные, липолитические и гликолитические ферменты [6]. Метаболизм при рождении уникален, так как новорожденный переходит от низкого уровня содержания жирных кислот, характерного для периода внутриутробного развития, составляющего на момент рождения примерно 11% общего количества энергии, на потребление грудного молока, обеспечивающего примерно 50% энергии за счет расщепления жира, а также содержащего относительно низкий уровень белка, всего примерно 8% от общего количества энергии, содержащейся в молоке [4]. Таким образом, переход от пренатального к постнатальному периоду развития диктует необходимость адаптации метаболизма для поддержания уровня глюкозы и аминокислот при обеспечении окисления жирных кислот [26]. Исследования показали, что, если мать потребляет пищу с высоким содержанием жиров и недостаточным количеством белка, происходит изменение основных ферментов метаболизма глюкозы и жирных кислот печени в печени плода и новорожденного [23, 27]. Однако относительно мало известно о важном значении ω -6 и ω -3 жирных кислот, входящих в состав изоэнергетических диет с содержанием постоянного количества белка, жира и углеводов. В недавних протеомных исследованиях мы использовали 2- D гель, наряду с целевым анализом экспрессии гена, чтобы установить, влияет ли потребление матерью ω -3 жирных кислот на метаболическое развитие печени у потомства. Более высокий уровень EPA и DHA в 3-дневной неонатальной печени был связан с измененной экспрессией белков и генов, кодирующих не только ферменты, регулирующие метаболизм жирных кислот, но также глюкозы и аминокислот. Среди таких изменений следует отметить более высокий уровень печеночной mРНК для карнитил пальмитоил трансферазы (*Cpt1a*) и ацил CoA оксидазы (*Acox1*), наряду со снижением пируват киназы (*Pklr*), более высоким уровнем экспрессии белка глицерол-3-фосфат дегидрогеназы, фруктозы-1,6- бифосфатазы и серин гидроксиметилтрансферазы, более низким уровнем аргинин-сукцинат синтазы и более высоким уровнем NADPH, как показано на рисунке 3 [28]. Указанные изменения экспрессии гена и белка показывают, что ω -3 жирные кислоты облегчают метаболический процесс, характерный для периода сразу после рождения, когда происходит запасание глюкозы для пентозофосфатной реакции, результатом которой является синтез пурина и пиримидина и образование NADPH, что предохраняет белок от окисления, а также позволяет избегать последствий в виде липотоксичности, возникающей вследствие увеличения окисления жирных кислот. Тогда как отдаленные последствия влияния содержащихся в пище ω -6 и ω -3 жирных кислот на печеночный метаболизм в течение периода развития неизвестны, недавно при проведении исследований было установлено, что рацион, обеспечивающий поступление 35% энергии в результате расщепления жира (18% энергии из LA и 0.6% из ALA), за 4 поколения приводил к постепенному увеличению массы жира из-за сочетания гиперплазии жировой ткани и гипертрофии, при этом через поколения передавались изменения адипокинов, экспрессии генов жировой ткани и гиперинсулинемия [29]. Учитывая роль ω -3 жирных кислот в увеличении окисления жирных кислот и ARA- производных метаболитов в дифференциации адипоцитов посредством адипозоспецифического рецептора пероксисом- γ , активируемого пролифератором [30], очевидна необходимость проведения исследований по изучению роли современных «западных» диет и баланса жирных кислот, получаемых с пищей в раннем периоде развития с точки зрения воздействия на процессы формирования печени и жировой ткани.

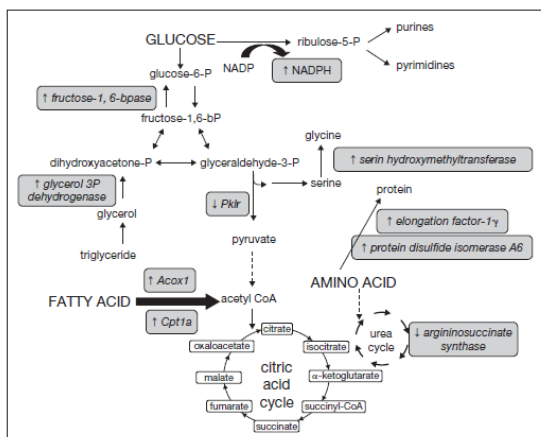


Рис. 3. Общая схема, изображающая результаты протеомного исследования, анализа экспрессии гена, а также изучения метаболитов печени 3-дневных крысят, рожденных самками, получавшими пищу с недостаточным или нормальным содержанием ω-3 в течение беременности и лактации. Стрелки, направленные вверх и вниз, показывают более высокий или более низкий уровень экспрессии в группе нормального питания по сравнению с группой, получавшей пищу с недостаточным количеством ω-3 жирных кислот. *Acox1* = Ацил CoA оксидаза; *Cpt1a* = карнитин пальмитоил трансфераза; *Pfkfb3* = пируват киназа печеночного типа.

Подписи к рисунку:

GLUCOSE
 glucose-6-P
 fructose-1, 6-bpase
 NADP
 ribulose-5-P
 purines
 pyrimidines
 dihydroxyacetone-P
 glyceraldehyde-3-P
 glycine
 serin hydroxymethyltransferase
 glycerol 3P dehydrogenase
 glycerol
 triglyceride
 FATTY ACID
 Pyruvate
 acetyl CoA
 protein
 serine
 elongation factor-1γ
 protein disulfide isomerase A6
 AMINO ACID
 citrate
 isocitrate
 α -ketoglutarate
 succinyl-CoA
 succinate
 fumarate
 malate
 oxaloacetate
 argininosuccinate synthase
 urea cycle
 citric acid cycle

ГЛЮКОЗА
 глюкоза-6-P
 Фруктоза-1, 6-бифосфатаза
 NADP
 рибулоза-5-P
 пурины
 пиримидины
 дигидроксиацетон-P
 глицеральдегид-3-P
 глицин
 серин гидроксиметилтрансфераза
 глицерол 3P дегидрогеназа
 глицерин
 триглицерид
 ЖИРНАЯ КИСЛОТА
 Пируват
 ацетил CoA
 белок
 серин
 elongation factor-1γ
 протеин дисульфид изомераза A6
 АМИНОКИСЛОТА
 цитрат
 изоцитрат
 α -кетоглутарат
 сукцинил-CoA
 сукцинат
 фумарат
 малат
 оксалоацетат
 аргининосукцинат синтаза
 цикл мочевины
 цикл лимонной кислоты

Выводы

В заключение следует отметить, что нам удалось описать увеличение содержания ω-6 жирных кислот в рационе жителей западных стран за последние сто лет, а также снижение количества длинноцепочечных ω-3 жирных кислот, потребляемых с пищей. Изменения в составе жирных кислот, получаемых с пищей, включая увеличение LA и снижение содержания ω-3 жирных кислот, отражается в составе жирных кислот, проходящих через плаценту и попадающих в грудное молоко, что оказывает влияние не только на содержание жирных кислот в организме матери, но и новорожденного.

Качество жирных кислот, которые получает плод и новорожденный, влияет на увеличение количества жирных кислот в разных тканях, хотя результат зависит от органа. По этой проблеме проводится не так много исследований, однако роль ω -6 и ω -3 жирных кислот, как основных регуляторов многочисленных метаболических реакций, влияющих на экспрессию генов и активность белков, указывает на то, что следует уделить более пристальное внимание качеству жирных кислот в пище в раннем периоде жизни, так как это может иметь как краткосрочные, так и отдаленные последствия для здоровья человека.

Обсуждение

Д-р Пури (Puri): У меня два вопроса. Первый: каким должно быть идеальное соотношение омега-6/омега-3 в рационе с учетом того, что потребление растительного масла более распространено в таких странах как Индия? Второй вопрос заключается в следующем: есть ли какие-либо данные литературы, подтверждающие, что потребление омега-3 и омега-6 в раннем периоде жизни ребенка (до года) оказывает негативное влияние на проявления заболеваний сердца в более поздние периоды жизни?

Д-р Иннис (Innis): После дискуссии, связанной с метаболическими и биохимическими физиологическими особенностями организма человека, мы знаем, что потребление с пищей n-6 линолевой кислоты было низким, и вероятно обеспечивало менее 3% энергии, еще примерно 150 лет назад. Нам также известно, что количество линолевой кислоты, необходимое для насыщения $\Delta 6$ сатуразы, очень невелико, возможно 1-2% от всей энергии, получаемой с пищей. По нашему мнению, логичным является вопрос о том, что более важно: количество n-6 жирных кислот или соотношение n-6:n-3 жирных кислот. Учитывая низкий уровень потребностей $\Delta 6$ десатуразы, нам представляется, что количество n-6 линолевой кислоты более важно, чем соотношение n-6:n-3 жирных кислот.

Не существует прямых доказательств, полученных в исследованиях на человеке, где можно было бы проследить связь между содержанием n-6 и n-3 жирных кислот в рационе у ребенка до года с последующим развитием заболевания сердца. Это также трудно оценить из-за больших изменений по количеству жирных кислот, получаемых с пищей, за последние пятьдесят лет, причем перемены также заключаются в потреблении насыщенных и транс-жирных кислот. Одна из самых острых современных проблем - увеличение частоты метаболического синдрома. n-3 жирные кислоты ассоциируются с более низким уровнем в крови триглицеридов, глюкозы, медиаторов воспаления и, возможно, с улучшением переносимости глюкозы. Неизвестно, происходят ли те же процессы у новорожденных, и может ли их организм быть запрограммирован в раннем периоде потреблением n-6 и n-3 жирных кислот.

Д-р Готтланд: Вы прекрасно показали, что низкий уровень потребления омега-3 матерью оказывает влияние на мозг и печень. Известны ли Вам какие-либо опубликованные работы, где описываются результаты влияния на кишечник?

Д-р Иннис: Да. Исследования нашей лаборатории показали, что потребление жирных кислот в раннем периоде оказывает влияние на развитие кишечника и его чувствительность к последующим воспалительным реакциям [1, 2].

Д-р ван Гудовер: Поскольку ДНА так сильно влияет на развитие мозга, и количество ДНА в грудном молоке в различных популяциях варьирует в широких пределах в разных странах мира, оказывает ли это негативное влияние на развитие мозга во всем мире? Существуют какие-либо данные, что содержание ДНА в грудном молоке оказывает влияние на развитие новорожденного?

Д-р Иннис: Да. При проведении наблюдательных исследований была прослежена связь между более высоким уровнем ДНА в грудном молоке или при беременности с более успешным развитием ребенка [3–6]. Однако нет данных, показывающих, что у находившихся на грудном вскармливании детей, матери которых придерживаются вегетарианской диеты, были отмечены худшие исходы.

Д-р ван Гудовер: Второй вопрос связан с той областью знаний, которой занимаюсь я - неонатологией, и касается Вашего замечания относительно ДНА и влияния этого вещества на миграцию нейронов. Нейроны недоношенных новорожденных мигрируют с гестационного возраста примерно 24 недели до 32 недель, это время, когда происходит миграция всех нейронов. Играет ли какую-либо роль ДНА на этом этапе? Каково Ваше мнение?

Д-р Иннис: На основании того, что нам известно о ДНА и развитии мозга, в частности, роли в нейрогенезе, логично было бы ожидать, что недоношенный ребенок будет гораздо более восприимчив к эффектам недостаточности n-3 жирных кислот, чем доношенный ребенок. Нужно или нет таким детям больше ДНА - это другой вопрос, и мы не располагаем такими данными.

Д-р Симмер: Мне хотелось прокомментировать вопрос о важности LA у человека. Я полагаю, что по Вашему предположению, у изученных Вами поросят снижение количества LA приводило к улучшению статуса по ДНА. Это отличается от того, что нам удалось обнаружить у недоношенных новорожденных. Если рассматривать недоношенных новорожденных детей на внутривенном питании, часто получающих 100% соевое масло, можно разводить его оливковым или другими маслами, и при этом не будет заметно никакого эффекта в отношении статуса ДНА, поэтому я не уверен, что эксперименты на поросятах являются хорошей моделью для изучения человека. Другое замечание касается содержания LA в рационе в целом. Ранее в этом году я посетил конференцию по жирным кислотам в Маастрихте, там обсуждался вопрос о рекомендации Американской Кардиологической Ассоциации по снижению LA в рационе, и это была самая жесткая и неприятная дискуссия, на которой мне когда-либо доводилось присутствовать: среди ученых действительно существует разделение. Я полагаю, что может быть преждевременно было бы переносить на популяционный уровень рекомендацию о необходимости снижения количества растительных масел или LA в рационе. Мне кажется, что нам необходимо больше результатов рандомизированных исследований с участием человека, чтобы мы могли давать рекомендации такого рода.

Д-р Иннис: При проведении наших экспериментов на поросятах мы уменьшали потребление LA до 1.2% всей энергии, получаемой с пищей, но сохраняли сходные уровни ALA. Нами было показано, что происходило накопление ДНА в мозге. Происходит или нет такой же процесс у человека, потребляющего малое количество LA, если это менее 3% всей энергии, получаемой с пищей, неизвестно. Измерения содержания в крови жирных кислот недоношенных новорожденных, которые подтверждаются показателями концентрации липидов в крови при получении проб крови из вены, трудно экстраполировать на мозг; очевидно, что происходит обмен жирных кислот из внутривенных липидов с жирными кислотами в клетках крови, и, в зависимости от того, когда получена проба крови, уровень липидов в плазме может отражать состав инфузата, если было недостаточно времени для клиренса. Вы правы, действительно в настоящее время продолжается серьезная дискуссия относительно рекомендаций по потреблению линолевой кислоты. Нет сомнений, что трудно, если это вообще возможно, получать 6–10% энергии из полиненасыщенных жирных кислот без очищенных растительных масел. Мы придерживаемся мнения, что, если по какому-либо научному вопросу есть дискуссия, то консенсус отсутствует.

Д-р Клуш (Klish): Вы уже частично ответили на мой вопрос в той его части, что касается соотношения омега-3 и омега-6 жирных кислот. Поскольку наше население стало в такой сильной степени зависеть от растительных масел, очень трудно увеличить омега-6 в соотношении «омега-3/омега-6». Однако, что касается формул для искусственного вскармливания, решение должно было бы заключаться в повышении содержания ДНА, а не снижения содержания омега-6 или линолевой кислоты.

Что было бы более правильным вариантом, с учетом того, что женское грудное молоко состоит, преимущественно, из насыщенных жиров, а ненасыщенные жиры присутствуют лишь в незначительных количествах?

Д-р Иннис: Во-первых, мы согласны с тем, что нужно добавлять ДНА в формулы. Формулы для искусственного вскармливания содержат линолеовую и α -линоленовую кислоту, а теперь также арахидоновую и докозагексаеновую кислоты. Однако в человеческом молоке больше двух n-6 жирных кислот и больше двух n-3 жирных кислот. Пока мы не знаем, насколько важно для состояния органов содержание таких жирных кислот, как 20:3n-6, 22:4n-6 и 20:5n-3. Мы не рекомендовали бы снижать содержание линолевой кислоты в формулах, применяемых в настоящее время, пока не будет получено больше данных.

Д-р Фазано (Fasano): Мне хотелось бы заострить Ваше внимание на длительных активных дискуссиях по поводу питания матери и, следовательно, развития плода и его психического состояния. Меня очень заинтриговали данные, которые Вы привели, относительно получения матерью рациона с высоким содержанием жиров и метагеномикой и метилированием генов. Вы утверждаете, что дефицит допамина влияет на поведение; не могли бы Вы подробнее остановиться на том, что Вы думаете по этому поводу, а также, как в действительности, по Вашему мнению, должны отражаться изменения питания на стадии внутриутробного развития ребенка.

Д-р Иннис: Наш опыт работы с беременными женщинами, потребляющими недостаточное количество n-3 жирных кислот, в частности, ДНА, часто показывает, что имеются связи между различными особенностями рациона и более низким уровнем потребления нескольких нутриентов, по сравнению с женщинами, имеющими высокий уровень потребления ДНА. Кроме того, ДНА связана с белком в пище, так как она обнаруживается только в жирах животного происхождения. Представляется вероятным, что связь между низким уровнем содержания ДНА или потреблением рыбы в течение беременности и исходом является сложной с точки зрения развития ребенка, и может затрагивать несколько нутриентов. В экспериментах на животных было показано, что питание матери негативно влияет на метилирование гена у потомства; однако в этих исследованиях проводилось сравнение рационов с высоким /низким уровнем содержания жира (низким /высоким уровнем содержания углеводов).

Д-р Фазано: На самом деле мой вопрос заключался в следующем: считаете ли Вы, что плохое питание, неправильное питание, недостаточность питания или несбалансированный рацион, создают угрозу социальной адаптации и интеллектуального развития ребенка?

Д-р Иннис: Да, но это зависит от степени тяжести, длительности воздействия неблагоприятных факторов, а также от того, о каком нутриенте идет речь. Важна и стадия беременности, в течение которой мать получала недостаточное количество или избыток нутриента.

Д-р Клейнман: Каким должно быть максимальное соотношение линолевой и линоленовой кислот для достижения эффекта ингибирования десатураз?

Д-р Иннис: На основании того, что нам известно о десатуразах, эти ферменты, по всей видимости, полностью насыщаются субстратом. Как я указывал ранее, велика вероятность, что количество жирных кислот - важный аспект; изменение соотношения, скажем, с 10:1 до 4:1 не даст никакого эффекта, если произошло насыщение фермента.

Д-р Клейнман: Формулы для искусственного питания, по всей видимости, соответствуют этому оптимальному соотношению. Так, если десатуразы активны даже в период внутриутробного развития, трудно представить, почему должна возникать потребность в дополнительном обеспечении этой системы полиненасыщенными длинноцепочечными жирными кислотами. Мне хотелось бы также сказать несколько слов об этих функциональных когнитивных и поведенческих исходах. Согласно моей интерпретации опубликованных данных, различия в исходах со временем нивелируются, таким образом, к возрасту 8 или 10 лет не удастся различить группы детей в зависимости от того, какой они получали рацион в раннем периоде развития. Даже в течение периодов времени, когда видны различия в исходах, как Вы указали, такие признаки непостоянны и часто проявляются в различные периоды времени, по данным разных исследований. Таким образом, не создается впечатления, что это длительно действующий эффект, или что можно говорить даже о краткосрочном полезном влиянии, которое приводит к отдаленным последствиям воздействия жирных кислот в раннем периоде развития ребенка. Этот вывод подтверждается, в том числе, широким спектром варьирования концентраций длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в грудном молоке. Наблюдается очень значительная разница, достигающая 20-40 раз, по соотношению омега-3 длинноцепочечных жирных кислот одних стран или регионов от других. Таким образом, с эволюционной точки зрения, не кажется очевидным, что нужно следовать рекомендации обогащать рацион беременной женщины или доношенного ребенка, добавляя LC-PUFA.

Д-р Иннис: Верно, что современные исследования, связанные с изучением влияния жирных кислот на исход развития ребенка, часто противоречивы, а данные по отдаленным последствиям отсутствуют.

Основной задачей проведенного нами исследования на поросятах был показать, что применение диеты с высоким содержанием линолевой кислоты и добавлением арахидоновой и докозагексаеновой кислот, не приводит к образованию тех же липидов, например в сердце, как и диета с низким уровнем содержания линолевой кислоты. Мы согласны с тем, что предстоит еще много узнать о десатуразах и реакциях ацилирования жирных кислот фосфолипидов.

Д-р Симмер: Написав обзор Кокрейна по этому вопросу, я полагаю, что Вы абсолютно правы в той части, что касается доношенного ребенка, но в отношении недоношенных детей масштабное исследование, проведенное в Австралии, опубликованное в *JAMA* в прошлом году, показало, что высокие дозы ДНА действительно позволяли снизить инвалидизацию. Однако следует отметить, что изучался вопрос об обеспечении нутриентами в период внутриутробного развития по сравнению с периодом грудного вскармливания для детей с гестационным возрастом <30 недель, и порядок развития событий мог быть различным.

Д-р Мейс (Mace): Говоря о пользе омега-3 жирных кислот, мы всегда упоминаем ДНА. Что можно сказать об α -линоленовой кислоте как таковой? Что нам известно о биологических эффектах α -линоленовой кислоты?

Д-р Иннис: Это очень важный вопрос. Было бы упрощением рассматривать потребности в n-3 жирных кислотах только сквозь призму ДНА. Например, при потреблении диеты с α -линоленовой кислотой на фоне низкого уровня линолевой кислоты без сомнений происходит ограничение метаболизма линолевой кислоты. Обладает α -линоленовая кислота уникальным действием или нет, неясно; однако учитывая большие различия в метаболизме α -линоленовой кислоты, эта гипотеза представляется небезосновательной.

Д-р Шреффлер (Shreffler): Меня заинтересовал тот факт, что Вы использовали подход, основанный на применении системы биологических/протеомных методов, и мне хотелось бы услышать обоснование для такого выбора. Что Вы думаете о валидации целей и выборе исходов, в наибольшей степени коррелирующих с целями исследований? Усматриваете ли Вы устойчивые изменения, например при недостаточности содержания омега-3, которые могли бы быть связаны с избытком омега-6, и т.п.? И подтверждаются ли изменения на уровне транскрипции изменения белка?

Д-р Иннис: Мы выбрали для нашего исследования систему, основанную на биологических методах, так как практически ничего неизвестно о развивающейся печени, а рацион новорожденного в период грудного вскармливания, получающего 50% энергии в результате расщепления жира, явно отличается от рациона взрослого. По белкам, в отношении которых было отмечено изменение в количественном отношении, мы провели картирование по метаболическим реакциям, после чего сконцентрировали внимание на поиске доказательств того, что реакции были изменены посредством экспрессии генов, для чего использовали при помощи ПЦР в режиме реального времени. Например, мы изучали карнитин пальмитоил трансферазу и ацил-СоА оксидазу (окисление жирных кислот) а также пируват киназу (гликолиз).

Д-р Шреффлер: И, если можно, у меня еще дополнительный вопрос: насколько изменения коррелируют, например, с варьированием этих соотношений? Что становится очевидно, когда Вы рассматриваете другие аналогичные исходы?

Д-р Иннис: Мы еще не занимались белками печени или экспрессией генов при адекватном количестве n-3 и на фоне варьирования содержания n-6 жирных кислот.

Д-р Гуандалини (Guandalini): Меня заинтересовали представленные Вами данные, что потребление матерью диеты с высоким содержанием жира определяет пищевые предпочтения у потомства через программирование опиоидных рецепторов. Если это действительно имеет отношение и к человеку, это может быть очень важным фактором формирования политики в области здравоохранения. Создается впечатление, что мы создаем порочный круг, предоставляя беременным женщинам возможность получать пищу с высоким содержанием жиров, формируя, таким образом, предрасположенность детей к выбору пищи, которая не является здоровой с точки зрения избытка жира. Как Вы могли бы это прокомментировать?

Д-р Иннис: Это прекрасная гипотеза. В нашей лаборатории в настоящее время проводятся исследования этого вопроса.

Д-р Злоткин (Zlotkin): Мой вопрос в большей степени обращен к Д-ру Клейнману и Д-ру Симмеру. В Южной Азии треть новорожденных имеет низкий вес при рождении, некоторые из этих детей недоношенные, другие – доношенные. Большинство данных в обзорах Кокрейна получены в развивающихся странах как по доношенным, так и недоношенным новорожденным. Я готов согласиться в Вашем выводе с точки зрения влияния на функции. Будут ли, по Вашему мнению, для детей с низким весом при рождении, например, в Южной Азии, применимы выводы, сделанные на основании мета-анализа исследований, выполненных в развивающихся странах?

Д-р Иннис: Согласен, что неправильно экстраполировать результаты современного мета-анализа на детей с низким весом при рождении в Южной Азии.

Д-р Клейнман: Я полагаю, что когда речь идет о популяции, рацион которой очень ограничен с точки зрения содержания калорий, белка, жира, по качеству жира, и очень далек от того, что мы считаем оптимальным, а также, когда мы рассматриваем новорожденного с тяжелой недоношенностью, есть биологический смысл в необходимости подтверждения различными способами тех фактов, о которых мы говорим.

Однако мы не располагаем достаточным количеством информации, которая могла бы быть полезной в данном случае.

Д-р Стахатос (Stathatos): Вы упомянули, что высокий уровень содержания жира в рационе снижает активность процесса метилирования. Мне хотелось бы узнать, о высоком содержании какого именно жира в Ваших исследованиях идет речь (ненасыщенного или насыщенного). Второй вопрос: каково влияние насыщенного жира с точки зрения отдаленных последствий для здоровья?

Д-р Иннис: Эксперименты на животных, где было обнаружено изменение метилирования при применении различных диет важны, поскольку они показывают биологическую вероятность и важность метилирования в развитии такого явления как программирование. Однако еще преждевременно экстраполировать результаты исследований на животных по изменению метилирования на людей. Например, получение 40% энергии в результате расщепления жира и высокий уровень содержания насыщенных жиров не является физиологической нормой для грызунов. Проведено очень мало исследований по изучению насыщенных жиров в контексте раннего периода развития человека. Как известно, в человеческом молоке содержится 20–25% пальмитата, что составляет примерно 10–12% энергии, потребляемой новорожденным. У нас нет оснований полагать, что насыщенные жиры, присутствующие в грудном молоке у человека, оказывают какие-либо нежелательные эффекты.

Д-р Клейнман: Позвольте задать дополнительный вопрос по связи опиоидных рецепторов и предпочтению сладкого вкуса. Мы знаем, что человек с рождения имеет предрасположенность к сладкому и соленому. Может ли диета усилить эти предпочтения или влиять на их изменение с течением времени?

Д-р Менелла (Mennella): Нам не приходится учить детей любить сладкое или соленое; как Вы заметили, это врожденные предпочтения, дети рождаются с предпочтением гораздо более выраженного сладкого вкуса, и снижения не наблюдается вплоть до середины или завершения подросткового периода. В некоторых работах указывается, что, когда начинает снижаться предпочтение сладкой пищи, это напоминает процесс закрывания эпифиза. Поэтому не исключено, что какие-то метаболические факторы посылают обратный сигнал вкусовым рецепторам. Существуют индивидуальные различия, одна из вещей, которую мы стремимся обнаружить, - реакции в мозге, связанные с действием наркотиков и формированием зависимости, которые, в своей основе, всего лишь являются процессами, параллельными реакциям, которые эволюционно возникли в отношении сладких веществ, в этой связи нас интересуют опиоиды и допамин. Нами было обнаружено, что дети, в семьях которых были отмечены случаи алкоголизма или наркотической зависимости, предпочитают более высокий уровень интенсивности сладкого вкуса уже в 5-летнем возрасте. Таким образом, это можно рассматривать с той точки зрения, что вкусовые рецепторы в полости рта действительно являются индикаторами того, как мозг обрабатывает эти гедонические сигналы. В некоторых исследованиях Лайм и Джерри Бошамп (Liem и Gerry Beauchamp) было обнаружено, что дети в действительности обучаются контексту того, что следует считать сладкой пищей. То, насколько тот или иной продукт будет сладким, зависит от культурной традиции. Не проводилось исследований по соли или сахару, где было бы показано как можно регулировать их содержание на понижение. Будет ли более низкий уровень содержания натрия в рационе вызвать глобальный сдвиг на понижение в предпочтении остается загадкой. Никто не знает ответа на этот вопрос. Говоря о сладостях и детях, следует отметить, что дело касается не только вкуса, сладости улучшают самочувствие. Это очень мощный стимул, который является теперь частью нашей среды обитания, где у нас есть рафинированные сахара, и интенсивность сладкого вкуса, возможно, никогда ранее не была такой сильной. Это важные вопросы, которые пока оставались за рамками научных исследований.