

Глава 14

Значение липидов для физиологии и развития новорожденных

Nancy Auestad

Физиология и метаболизм липидов**Физиология и метаболизм липидов плода и новорожденного****Значение физиологических различий для течения заболевания**

Недоношенность часто ассоциируется с физиологическими и нутритивными проблемами, которые не удастся устранить в течение долгого времени после перевода ребенка из ОИТН. Скорость роста и состав тела, соответствующие таковым в период внутриутробного развития, являются «золотым стандартом», по которому часто оценивают адекватность нутритивной поддержки недоношенных детей. Липиды играют важную и многоплановую роль в постнатальном росте и развитии детей. Жир, являясь основным энергетическим компонентом грудного молока и смесей, предназначенных как для доношенных, так и для недоношенных младенцев, обеспечивает 40–55% суточной потребности в энергии. Будучи составной частью клеточных мембран, фосфолипиды и другие сложные липиды выполняют структурную и функциональную роли. Отдельные жирные кислоты имеют особое значение для физиологии плода и новорожденного, особенно в период интенсивного перинатального роста во время перехода от фетальной к постнатальной жизни.

Во внутриутробном периоде глюкоза является основным энергетическим субстратом, однако после рождения главным источником энергии для роста и развития становятся жирные кислоты грудного молока и смесей. Организм человека не способен синтезировать омега-3 и омега-6 (в числовой номенклатуре $n-3$ и $n-6$ соответственно) полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), следовательно, они должны поступать с пищей. Плод получает эти и другие жирные кислоты трансплацентарно, а после рождения жирные кислоты грудного молока или смеси абсорбируются в кишечнике или поступают в организм ребенка при парентеральном питании. У недоношенных детей функциональное созревание ЖКТ имеет важное значение для переваривания поступающих с пищей жиров и абсорбции жирных кислот. Во внутриутробном периоде отложение жира происходит преимущественно в последние 10 нед гестации. В первые недели после рождения жирные кислоты из запасов жировой ткани обеспечивают ребенка необходимой энергией и обуславливают накопление омега-3 и омега-6 ДЦПНЖК в ЦНС. Младенцы, родившиеся преждевременно,

часто имеют ограниченный запас жира, поэтому в ранний постнатальный период нуждаются в поступлении жиров с питанием в большей степени, чем доношенные дети. В данной главе обсуждаются аспекты обмена жиров у плода и ребенка в постнатальном периоде с акцентом на особенности, характерные для недоношенных детей. Актуальность данного материала обусловлена необходимостью заполнить пробелы в знаниях о стратегии питания недоношенных детей.

ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

В биологических системах липиды распространены повсеместно и выполняют множество физиологических функций. Этот раздел посвящен обзору различных типов липидов и их функций, а также вопросам абсорбции пищевых жиров и транспортировки липидов. Кроме того, дано краткое описание разнообразных функций жирных кислот.

Липиды представляют собой гетерогенный класс соединений, нерастворимых в воде, но растворимых в органических растворителях. Типичная классификация липидов основана на особенностях их структуры и гидрофобности. Нейтральные липиды, которые включают триглицериды и эфиры стерола, являются гидрофобными. Сложные жиры обычно состоят из трех и более отдельных компонентов (например, глицерол плюс жирные кислоты плюс сахар; глицерол плюс жирные кислоты и/или фосфатаминогруппа) и обладают как гидрофобными, так и гидрофильными свойствами. Сложные жиры подразделяют на фосфолипиды (например, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин) и глицеролипиды (например, сфинголипиды, церамиды и ганглиозиды). Триглицериды — липиды, наиболее часто встречающиеся в пище младенцев и взрослых, — состоят из остатков жирных кислот, этерифицированных с каждой из трех гидроксильных групп молекулы глицерола. Триглицериды накапливаются в жировой ткани. Моноглицериды и диглицериды образуются при расщеплении жиров или при метаболизме липидов в качестве промежуточных продуктов. Фосфолипиды состоят из остатков двух жирных кислот, этерифицированных с двумя гидроксильными группами молекулы глицерола. Третья гидроксильная группа этерифицирована с фосфатом, который, в свою очередь, будучи этерифицированным с холином, этаноламином, серином или инозитолом, участвует в образовании фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола. Среди содержащих липиды соединений фосфолипиды являются наиболее распространенными компонентами клеточных мембран, а жировая ткань представляет собой основное депо триглицеридов. Сфинголипиды по своей структуре схожи с фосфоглицеридами, за исключением того что содержат сфингозин (аминоспирт с длинной ненасыщенной углеводородной цепью) и жирнокислотный ацильный остаток вместо двух жирнокислотных ацильных остатков, соединенных с основанием — глицеролом. К наиболее распространенным сфинголипидам относятся сфингомиелин, цереброзид и сульфатиды. Еще одной большой группой соединений, содержащих липиды, являются стеролы, среди которых наиболее распространен холестерол. Функциональные характеристики жирных кислот определяются длиной их углеводной цепи, степенью ненасыщенности и локализацией двойных связей. Для обозначения жирных кислот часто используют запись, отражающую количество атомов

углерода, количество двойных связей и количество атомов углерода, расположенных между концевой метильной группой и первой двойной связью.

Например, линолевая кислота (18:2 *n*-6) содержит 18 атомов углерода и 2 двойные связи, причем первая двойная связь расположена у 6-го атома углерода, если отсчитывать от концевой метильной группы. Наиболее распространенные жирные кислоты представлены в табл. 14–1. Числовую номенклатуру (например, 18:2 *n*-6) используют для обозначения жирных кислот, находящихся в тканях, или при описании путей их метаболизма, в то время как общее название (например, линолевая кислота) или аббревиатуру применяют для описания жирных кислот в составе пищи.

Липиды пищи используются организмом человека в качестве источников энергии, «строительного материала», а также как биологически значимые структурные компоненты клеточных мембран. Поступление в организм липидов пищи способствует абсорбции

ТАБЛИЦА 14–1 Классификация основных жирных кислот

Числовая номенклатура (общепринятая аббревиатура)	Тривиальное название
Насыщенные жирные кислоты	
Среднецепочечные	
6:0	Капроновая
8:0	Каприловая
10:0	Каприновая
12:0	Лауриновая
14:0	Миристиновая
Длинноцепочечные	
16:0	Пальмитиновая
18:0	Стеариновая
Мононенасыщенные жирные кислоты	
16:1 <i>n</i> -7	Пальмитолеиновая
18:1 <i>n</i> -7	Вакценовая
18:1 <i>n</i> -9	Олеиновая
20:3 <i>n</i> -9	Кислота Меда
22:1 <i>n</i> -9	Эруковая
Полиненасыщенные жирные кислоты	
Омега-6	
18:2 <i>n</i> -6 (LA)	Линолевая
18:3 <i>n</i> -6 (GLA)	γ-Линоленовая
Длинноцепочечные	
20:3 <i>n</i> -6 (DGLA)	Дигомо-γ-линоленовая
20:4 <i>n</i> -6 (ARA)	Арахидоновая
22:4 <i>n</i> -6	—
22:5 <i>n</i> -6	—
Омега-3	
18:3 <i>n</i> -3 (ALA)	α-Линоленовая
Длинноцепочечные	
20:4 <i>n</i> -3	—
20:5 <i>n</i> -3 (EPA)	Эйкозапентаеновая
22:5 <i>n</i> -3 (DPA)	Докозапентаеновая
22:6 <i>n</i> -3 (DHA)	Докозагексаеновая

Обозначения *n*-7, *n*-9, *n*-6 и *n*-3 равнозначны омега-7, омега-9, омега-6 и омега-3 соответственно.

жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К). С пищей поступают такие липиды, как триглицериды, фосфолипиды, эфиры стерола и стеролы, а также другие сложные липиды. Для процессов переваривания, абсорбции, транспорта, хранения и утилизации липидов необходимо наличие в организме специальных переносчиков, поскольку липиды обладают свойством гидрофобности.

Две жирные кислоты, поступающие в организм с пищей, считаются незаменимыми. Это линолевая (LA; 18:2 $n-6$) и α -линоленовая (ALA; 18:3 $n-3$) кислоты. Все остальные жирные кислоты могут быть получены из пищи или из других жирных кислот или синтезированы в организме. Например, DHA (22:6 $n-3$) может поступать в организм непосредственно с пищей или быть получена из ALA 18:3 $n-3$ в результате серии реакций, направленных на удлинение и десатурацию, а также β -окисление (рис. 14–1). ARA, EPA и DHA, которые являются одними из наиболее важных структурных и функциональных компонентов клеточных мембран, считаются *физиологически* незаменимыми. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение о том, относятся ли ARA, EPA и DHA к незаменимым или к условно незаменимым в диете. Проявленный в последние годы интерес к изучению

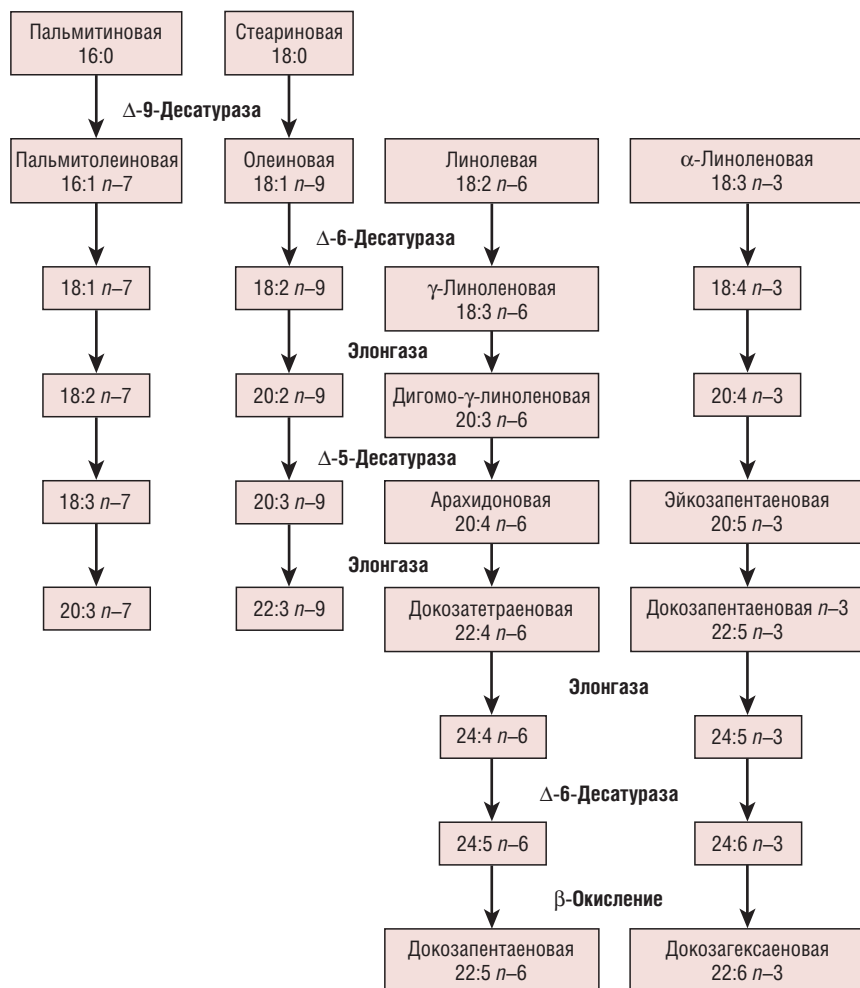


РИС. 14–1 Метаболические пути удлинения и десатурации жирных кислот.

омега-6 и омега-3 ПНЖК позволил выявить их биологическое значение в функционировании многих физиологических систем, включая сердечно-сосудистую, иммунную и центральную нервную системы.

Переваривание и всасывание липидов

Более 98% жирных кислот грудного молока и молочных смесей представлены в составе триглицеридов [1]. При переваривании эти жирные кислоты абсорбируются в виде 2-моноглицеридов и свободных жирных кислот после того, как жир молока эмульгируется и гидролизуется в процессе переваривания. Переваривание жира начинается с воздействия на него лингвальной липазы, образующейся в серозных железах языка. Лингвальная липаза начинает гидролиз триглицеридов, т.е. расщепление их до жирных кислот, преимущественно занимающих позицию *sn*-3. Образующиеся в слизистой оболочке желудка желудочные липазы обеспечивают дальнейшее переваривание жира в желудке, отщепляя преимущественно коротко- и среднецепочечные жирные кислоты. Обе липазы (лингвальная и желудочная) начинают действовать с 26 нед гестации, активны при определенном pH желудка и не нуждаются в присутствии желчных солей. Переваривание жира продолжается в двенадцатиперстной кишке, где образуются мицеллы. Под воздействием панкреатической липазы в жировых каплях происходит гидролиз триглицеридов с разрывом связей в позициях *sn*-1 и *sn*-3 и образованием свободных жирных кислот и 2-моноглицеридов. Желчь, состоящая из желчных солей, фосфолипидов и холестерина, эмульгирует жир, что является необходимым этапом образования мицелл. Колипаза, также синтезируемая поджелудочной железой, способствует перемещению свободных жирных кислот и 2-моноглицеридов из жировой капли в мицеллы. В грудном молоке другая липаза (липаза, стимулированная желчной кислотой) неселективно превращает 2-моноглицериды в глицерол и свободные жирные кислоты. Этот процесс повышает эффективность всасывания жиров.

Всасывание жиров в стенку кишки происходит в большей степени путем пассивной диффузии жирных кислот и 2-моноглицеридов из мицелл через неподвижный слой жидкости. Перистальтика и перемешивание в кишке активируют данный процесс. Интестинальные белки, связывающиеся с жирными кислотами, способствуют транспорту жирных кислот и 2-моноглицеридов через слизистую оболочку кишки. Эффективность всасывания жиров у человека достигает 95%. У преждевременно родившихся детей эффективность всасывания жиров зависит от зрелости ЖКТ и жирового состава пищи. Например, наименьшее всасывание жира и кальция отмечается у детей, получающих в качестве питания смеси, содержащие пальмовое масло [2], которое присутствует в них в виде добавки, позволяющей достичь такого же уровня пальмитиновой кислоты, как в грудном молоке. На эффективность всасывания также влияют длина цепи жирной кислоты и степень ее ненасыщенности [3]. Жирные кислоты, цепи которых содержат менее 12 атомов углерода, всасываются слизистой желудка пассивным путем, и большая часть их попадает в систему портальной вены.

Как дети, так и взрослые потребляют с пищей гораздо меньшее количество фосфолипидов по сравнению с триглицеридами. Фосфолипиды также секретируются в кишечник в составе желчи.

Фосфолипиды, представленные в желчи и в пище, перевариваются после того, как фосфолипаза А2 (секретируемый в желчь фермент поджелудочной железы) гидролизует жирные кислоты в позиции *sn*-2. Всасывание образовавшихся жирных кислот и лизофосфоглицеридов происходит тем же путем, что и описанный ранее процесс переваривания производных триглицеридов.

Холестерол попадает в кишечник двумя путями — непосредственно из пищи и с желчью. Для мицеллярного растворения и всасывания холестеролу нужны желчные кислоты. Типичная эффективность всасывания холестерола (40–65%) намного ниже таковой при переваривании производных триглицеридов и фосфолипидов. Всасыванию холестерола из пищи способствует внутриклеточный фермент ацил-СоА-холестерин-ацилтрансфераза. В небольшом количестве холестерол обнаружен в грудном молоке, но отсутствует в искусственных смесях, в которых в качестве единственного источника жиров используют растительные масла.

Транспорт и метаболизм липидов

После всасывания в эпителий кишки свободные жирные кислоты и 2-моноглицериды вновь образуют триглицериды и вместе с фосфолипидами и холестеролом включаются в хиломикроны. Хиломикроны транспортируются с током лимфы через грудной проток в верхнюю полую вену, попадая таким образом в общий кровоток. Внутри хиломикрона триглицериды гидролизуются липопротеинлипазой, что приводит к высвобождению жирных кислот на поверхности кровеносных капилляров в тканях. Это обуславливает транспорт жирных кислот в ткани и последующее образование остатков хиломикронов, обедненных триглицеридами. Эти остатки затем забирают эфиры холестерола из липопротеинов высокой плотности, и частицы быстро захватываются печенью. Данную систему транспорта жирных кислот пищевого происхождения называют экзогенной транспортной системой.

Также существует эндогенная транспортная система, предназначенная для внутриорганного транспорта жирных кислот, образованных в самом организме. Липиды транспортируются из печени в периферические ткани и обратно, а также переносятся из жировых депо к различным органам. Транспорт липидов от печени к периферическим тканям включает согласованные действия ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Частицы ЛПОНП подобно хиломикронам состоят из большого гидрофобного ядра, образованного триглицеридами и эфирами холестерола, и поверхностного липидного слоя, состоящего в основном из фосфолипидов и холестерола. ЛПОНП синтезируются в печени, и отложение жира в периферических тканях является их основной функцией. После попадания в кровоток ЛПОНП подвергаются воздействию липопротеинлипазы, которая гидролизует триглицериды до свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты, происходящие из хиломикронов или ЛПОНП, могут быть использованы в качестве источников энергии, структурных компонентов фосфолипидных мембран или превращаться обратно в триглицериды и в таком виде сохраняться. Триглицериды хиломикронов и ЛПОНП также подвергаются гидролизу липазы печени. Частицы ЛПОНП посредством ги-

дрозиды триглицеридов превращаются в более плотные, меньшие по размеру холестерол- и триглицерид-обогащенные остатки (ЛППП), которые удаляются из плазмы с помощью рецепторов печеночных липопротеинов или могут быть превращены в ЛПНП. ЛПНП являются основными липопротеинами-переносчиками холестерола.

Возврат липидов из периферических тканей в печень часто называют обратным транспортом холестерола. Частицы ЛПВП участвуют в этом процессе, забирая холестерол из тканей и других липопротеинов и перенося его в печень для последующей экскреции. Еще один вид транспортировки, существующей между органами, — перенос жирных кислот из жировых депо к органам для окисления. Жирные кислоты, получаемые в основном в результате гидролиза триглицеридов жировой ткани, секретируются в плазму, где соединяются с альбумином. Связанные с альбумином жирные кислоты переносятся по градиенту концентрации в ткани с активным метаболизмом, где и используются преимущественно в качестве источников энергии.

В течение последних 20 лет только несколько исследований [4–8] были посвящены вопросу транспорта липидов в перинатальном периоде (результаты этих исследований в данном издании не представлены). Очевидна необходимость более детального изучения этой проблемы.

Использование липидов

Жирные кислоты используются в качестве строительного материала в составе липидов клеточной стенки, в качестве источников энергии, а также откладываются «про запас» в виде триглицеридов преимущественно в жировой ткани. Некоторые омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК являются предшественниками биологически активных метаболитов, используемых в сигнальной системе клеток, регуляции генов и других метаболически активных системах. Вопрос о роли ДЦПНЖК АРА и ДНА в процессе роста и развития ребенка является одним из важнейших вопросов в исследованиях, проводимых в области детской нутрициологии в течение последних двух десятилетий.

Липиды являются одними из основных компонентов клеточных мембран. Значительное количество исследований в области физиологии липидов посвящено двум жирным кислотам — АРА и ДНА. АРА обнаружена в составе клеточных мембран всех структур организма человека; она является предшественником эйкозаноидов 2-й серии, лейкотриенов 3-й серии и других метаболитов, которые включены в сигнальные системы клеток и процесс геной регуляции [9]. Исследования, посвященные ДНА, часто указывают на ее структурную и функциональную роль в составе клеточных мембран [10]. Эта жирная кислота обнаружена в высокой концентрации в сером веществе головного мозга, а также в палочках и колбочках сетчатки. Исследования постепенного исключения из диеты животных омега-3 жирных кислот показали, что содержащие 22 атома углерода омега-6 ДЦПНЖК (например, 22:5 *n*–6) способны структурно, но не функционально заменить 22:6 *n*–3 [11–13]. При неадекватном уровне 22:6 *n*–3 в тканях выявляются нарушения зрения и познавательных способностей. Было показано, что изменение содержания 22:6 *n*–3 в тканях влияет на нейротрансмиттерную функцию, активность ионных каналов, сигнальные пути и экспрессию генов [9, 10, 14, 15].

ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Наиболее выраженные изменения метаболизма липидов происходят при рождении. Эти изменения касаются скорости поступления в организм жирных кислот, их роли как источников энергии и значения для накопления жировой ткани. Плод получает жирные кислоты от матери путем переноса их через плаценту. В случае преждевременных родов этот путь передачи прерывается. После рождения ребенка способность усваивать энергетические субстраты и нутриенты зависит от степени зрелости и функциональных возможностей ЖКТ. У недоношенных детей, которые способны усваивать энтеральное питание, всасывание жирных кислот происходит через стенку кишечника после переваривания жира, находящегося в составе грудного молока или молочной смеси. К детям, находящимся на парентеральном питании, жирные кислоты поступают в форме внутривенных липидов.

В процессе развития плода основным источником энергии является глюкоза, меньшее значение имеют лактат и избыток аминокислот. Жирные кислоты играют минимальную роль в энергетическом обеспечении плода, но после рождения ребенка они становятся основными источниками энергии. Накопление жировой ткани у плода происходит преимущественно в конце III триместра (рис. 14–2). Следовательно, преждевременно рожденные младенцы имеют ограниченный запас жировой ткани при рождении. После рождения жирные кислоты, находящиеся в жировых депо, расходуются в качестве источников энергии и структурных компонентов новых клеточных мембран. Недоношенные дети, у которых при рождении запасы жировой ткани недостаточны, в большей степени по сравнению с доношенными младенцами зависят от поступления липидов с пищей или с парентеральным питанием для удовлетворения потребности в жирных кислотах. В перинатальном периоде ребенку необходимо большое количество жирных кислот для обеспечения высокой скорости роста, что особенно актуально для головного мозга.

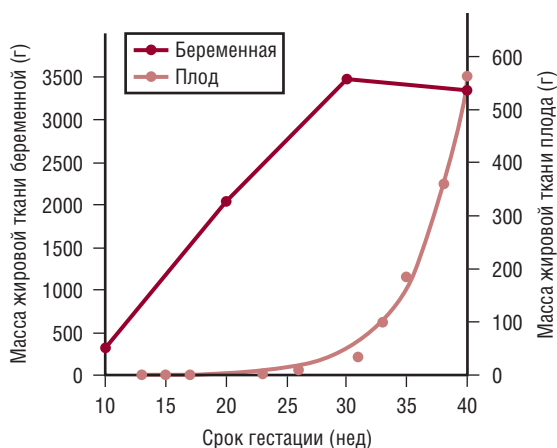


РИС. 14–2 Изменения массы жировой ткани беременной (Hyttén, 1974) и плода (Widdowson, 1968) в зависимости от срока гестации. Данные по плоду отражают изменения в позднем фетальном периоде (в течение 9 нед до окончания полного срока беременности), когда рост плода зависит от поступающих через плаценту питательных веществ [Haggarty P. *European Journal of Clinical Nutrition* 55:1563, 20040].

При формировании мембран в нервной ткани нужно большое количество жирных кислот для образования фосфолипидов. Кроме того, необходимы стеролы и сложные липиды [10, 16, 17]. Серое вещество головного мозга содержит в большом количестве как 22:6 *n*-3, так и 20:4 *n*-6. Палочки и колбочки сетчатки также содержат много 22:6 *n*-3. Около 50% всех жирных кислот в наружном сегменте палочек составляют жирные кислоты 22:6 *n*-3. Поскольку в организме млекопитающих образование омега-6 и омега-3 ПНЖК невозможно, они должны поступать с пищей или отдельно в виде DHA и ARA либо «родительских» жирных кислот — ALA и LA соответственно. Многие смеси, предназначенные для вскармливания детей, содержат добавки ARA и DHA. Кроме того, стало возможным дополнительное обогащение DHA специализированных продуктов питания для беременных и кормящих женщин.

За последние два десятилетия наибольший интерес в исследованиях потребности в липидах вызывает роль омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК в развитии зрительного анализатора и когнитивной функции ребенка. Особое внимание уделяется жирным кислотам 22:6 *n*-3 и 20:4 *n*-6. Они обнаружены в грудном молоке, причем уровни DHA колеблются от 0,1 до 1% общего количества жирных кислот [1]. Уровни ARA менее вариабельны и составляют обычно 0,3–0,7% общего количества.

Развитие плода

Трансплацентарный перенос жирных кислот

В основном плод получает жирные кислоты от матери трансплацентарным путем. Меньшее значение имеет синтез жирных кислот в организме плода [18]. Поскольку организм млекопитающих не способен синтезировать омега-6 и омега-3 ПНЖК, плод должен получить их от матери в виде «родительских» жирных кислот с 18 атомами углерода в цепи (18:2 *n*-6, 18:3 *n*-3) или их длинноцепочечных аналогов (20:4 *n*-6, 20:5 *n*-3, 22:6 *n*-3) (см. рис. 14–1). Плацента, а также печень и головной мозг плода обладают способностью конвертировать 18:2 *n*-6 в 20:4 *n*-6; 18:3 *n*-3 в 20:5 *n*-3 и 22:6 *n*-3 [19–21].

Однако появляется все больше доказательств того, что плод в большей степени ориентирован на трансплацентарную передачу уже сформированных омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК для покрытия потребности в омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК, необходимых для роста тканей [20, 22]. В крови плода уровни омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК (преимущественно 20:4 *n*-6 и 22:6 *n*-3) *выше*, чем в крови матери. Уровни 18:2 *n*-6 и 18:3 *n*-3 у плода *ниже* материнских. Процесс поступления жирных кислот 20:4 *n*-6 и 22:6 *n*-3 против градиента концентрации от матери к плоду называют биомагнификацией.

Перенос питательных веществ является важнейшей функцией гемохориальной плаценты человека, которая уникальна тем, что хорион плода непосредственно контактирует с кровью матери [23]. Перенос омега-6 и омега-3 жирных кислот, которым отдается предпочтение, заключается в селективном захвате их синцитиотрофобластом путем метаболических механизмов внутриклеточной передачи отдельных жирных кислот и селективного экспорта в кровотоки плода [20, 24]. Жирные кислоты переносятся через микроворсины и базальные мембраны посредством простой диффузии или избирательно с помощью транспортных белков. Селективная передача жирных кислот и других нутриентов из материнской плазмы в плазму плода предполагает ак-

тивное участие переносчиков, которые были обнаружены на поверхности как материнской, так и фетальной плацентарных мембран [25].

Были опубликованы доказательства того, что связывающий жирные кислоты протеин, находящийся в цитоплазматической мембране плаценты (p-FABP_{pm}), связывает преимущественно омега-6 и омега-3 жирные кислоты [24, 26, 27]. Исследования плацентарных мембран человека помогли выявить специфичность их связывания, а также взаимодействия между жирными кислотами в этом процессе [20, 24, 26–28]. Понимание процесса кинетики связывания p-FABP_{pm} основано на проведенных *ex vivo* исследованиях, в которых изучали смесь жирных кислот, идентичную той, что содержится в составе материнской плазмы в III триместре беременности [20]. Смесь жирных кислот включала 16:0, 18:0, 18:1 *n*-9, 18:3 *n*-3, 18:2 *n*-6, 20:4 *n*-6 и 22:6 *n*-3. Пальмитиновая кислота (16:0) не связывалась с p-FABP_{pm}, а связывание 18:0 и 18:1 *n*-9 с этим протеином было низким. В смеси среди омега-3 жирных кислот 83% 22:6 *n*-3 были связаны с p-FABP_{pm}; связывания с 18:3 *n*-3 выявлено не было. Среди омега-6 жирных кислот 98% 20:4 *n*-6 и 23% 18:2 *n*-6 были связаны с p-FABP_{pm}. Вероятно, что выбор отдельных жирных кислот при трансплацентарной передаче плоду зависит от состава жирных кислот в материнской плазме и достаточного количества мест связи с p-FABP_{pm} [29, 30].

В течение III триместра беременности в ответ на потребность плода в омега-6 и омега-3 жирных кислотах повышается уровень жирных кислот в плазме крови матери (рис. 14–3) [22, 31, 32]. Похоже, что у человека транспортируемые жирные кислоты конкурируют с омега-6 и омега-3 жирными кислотами за места связывания на плацентарных мембранах и высокие уровни циркулирующей материнской ЛА (18:2 *n*-6) могут негативно влиять на содержание омега-3 жирных кислот как в организме матери, так и в организме новорожденного [28, 29, 33]. Полиморфизмы p-FABP [34] и такие метаболические состояния, как



РИС. 14–3 Изменение концентрации триглицеридов (ТГ) (Darmady и Postle, 1982), плацентарного лептина (ПЛ) (Al и соавт., 1995) и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) (McDonald и соавт., 1975) в плазме крови беременной в зависимости от срока беременности в сравнении с уровнем у небеременных женщин: указан типичный максимальный уровень при повышении триглицеридов плазмы в ответ на употребление жирной пищи (Frayn, 1996) [Haggarty P. European Journal of Clinical Nutrition 55:1563, 2004].

инсулинозависимый сахарный диабет [35] и гестационный диабет [36, 37], ассоциируются с низкими уровнями 20:4 $n-6$ и 22:6 $n-3$ в пуповинной крови.

Лептин был обнаружен в плаценте, амниотической жидкости и плазме плода при сроках гестации менее 18 нед [38, 40]. Есть предположение, что лептин плацентарного происхождения стимулирует мобилизацию жирных кислот из жировой ткани матери в пользу плода. Продукция плацентарного лептина увеличивается вместе с увеличением отношения массы плода к массе плаценты; это позволило предположить, что плацента может изменять объем продуцируемых ею веществ в ответ на меняющиеся потребности плода [22]. Было выявлено, что 95% произведенного плацентой лептина транспортируются в плазму крови матери и только 5% идут к плоду [38]. Лептин также вырабатывается в белой жировой ткани плода, и, вероятно, этот процесс происходит независимо от продукции лептина плацентой [38]. Было высказано предположение, что уровень лептина в пуповинной крови не зависит от выработки лептина плацентой и может служить маркером количества жировой ткани у плода человека [38]. Новорожденные с малой массой тела для гестационного возраста имеют более низкие концентрации лептина в сыворотке крови, а задержка внутриутробного развития ассоциируется с пониженными уровнями лептина в крови как у новорожденных, так и у их матерей [41].

Жировая ткань

Более 90% отложения жировой ткани у плода происходит в последние 10 нед гестации (см. рис. 14–2) [22]. С помощью УЗИ была проведена количественная оценка скорости отложения жира у плода при физиологически протекающей беременности [42–44] и в случае гестационного диабета [42–44]. Несмотря на то что общая масса жировой ткани составляет только 12–14% массы тела ребенка при рождении, она влияет на вариабельность массы новорожденного в 46% случаев [42–44]. Ультразвуковая оценка отложений жира у плода может служить чувствительным маркером диспропорционального роста плода и, следовательно, может использоваться с диагностической целью. Нормативные скорости накопления безжировой и жировой массы тела у плода были определены с 4-недельным интервалом начиная с 19 нед гестации до окончания беременности у 36 некурящих здоровых женщин с нормальным индексом массы тела в период, предшествовавший беременности. Количество подкожной жировой ткани увеличилось в 10 раз за период с 19 нед беременности до ее окончания, причем наибольшая скорость отложения жира отмечалась в последние 10 нед беременности. Безжировая масса тела, включающая периферические мышцы, абдоминальную зону и область головы, увеличивалась в 5–7 раз за период с 19 нед беременности до ее окончания. Данное исследование, как и другие, выявило линейную зависимость накопления безжировой массы тела в целом на уровне всего организма. Однако для каждой отдельной составляющей безжировой массы тела была характерна своя модель роста: для периферических мышц — повышенная скорость роста, для абдоминальной зоны — линейная скорость, для области головы — небольшое снижение скорости роста.

Накопление массы жировой ткани у плода значительно выше в случае гестационного диабета у беременной по сравнению с таковой при нормально протекающей беременности [44] и, как было показа-

но, зависит от толерантности материнского организма к уровням глюкозы [43]. Исследования показали увеличение массы жировой ткани у плодов женщин с умеренной степенью интолерантности к глюкозе при отсутствии у этих пациенток диагностических критериев гестационного диабета [43]. Срок гестации, уровень глюкозы у беременной через 1 час после приема пищи и индекс массы тела в период, предшествовавший наступлению беременности, коррелировали со скоростью отложения жировой ткани. Не было выявлено взаимосвязи между степенью толерантности беременной к глюкозе и ростом безжировой массы тела у плода. Все больше данных литературы свидетельствуют о низких уровнях 20:4 *n*-6 и 22:6 *n*-3 в крови детей, родившихся у женщин с диабетом типов I и II, а также гестационным диабетом [37, 45, 46]. Попытки понять значимость результатов указанных исследований для изучения метаболизма липидов диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, причем особого внимания требует вопрос развития ЦНС и вопрос программирования и риска заболеваний в дальнейшей жизни [47, 48].

Рост жировой ткани плода также зависит от эндокринного статуса беременной и самого плода [49, 50]. Для поздних сроков гестации характерен высокий уровень разобщающего белка 1-го типа (UCP1), являющегося уникальным для бурой жировой ткани. Кроме увеличения уровня UCP1 также повышаются концентрации IGF-I и IGF-II. Ограничение в питании беременной ведет к снижению объема откладываемого жира, но не влияет на уровень UCP1. Напротив, излишнее питание беременной приводит к увеличению как уровня UCP1, так и короткой формы рецепторов пролактина.

Экспоненциальный рост накопления массы жировой ткани плода в III триместре происходит одновременно с началом быстрого («спуртового») роста мозга [51] и увеличения содержания ПНЖК (особенно 22:6 *n*-3 и 20:4 *n*-6) в ЦНС [16]. Несмотря на то что относительное содержание 22:6 *n*-3 и 20:4 *n*-6 в головном мозге и жировой ткани плода одинаково (табл. 14-2), абсолютное количество этих жирных кислот, откладываемых в мозговой ткани, меньше по сравнению с таковым в жировой ткани [22]. Было выявлено, что при доношенной беременно-

ТАБЛИЦА 14-2 Содержание ARA и DHA у беременной и плода

	У беременной (% общего содержания жирных кислот)		У плода (% общего содержания жирных кислот)	
	ARA (20:4 <i>n</i> -6)	DHA (22:6 <i>n</i> -3)	ARA (20:4 <i>n</i> -6)	DHA (22:6 <i>n</i> -3)
Пища	0,5	0,4	—	—
Фосфолипиды плазмы	11,7	1,7	16,6	6,6
Жировая ткань (при рождении)	0,1	0,1	9,1	1,6
Головной мозг (при рождении)	—	—	8,9	4,1

ARA — арахидоновая кислота; DHA — докозагексаеновая кислота.

[Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. Eur J Clin Nutr 2004; 58:1559.]

сти в жировой ткани накапливается в 50 раз больше 22:6 *n*-3, чем в головном мозге плода.

Центральная нервная система

Более 30 лет назад Dobbing и соавт. (1973) показали, что скорость роста головного мозга наибольшая в период с середины беременности до второго года жизни ребенка [51, 52]. Этот период, часто называемый периодом «спуртового» роста головного мозга [51, 52], приходится как раз на то время, когда развитие ЦНС ребенка особенно зависит от его питания [53]. Развитие нервной системы, с каких бы позиций ни рассматривали этот процесс — анатомических, биохимических или физиологических, — представляет собой последовательный, имеющий определенный порядок, интегрированный процесс. Ключевые этапы развития нервной системы включают нейрональную индукцию, нейрогенез, миграцию нейробластов, формирование аксонов и дендритов, арборизацию дендритов, синаптогенез, глиогенез, миелинизацию и апоптоз. Особенности развития отдельных структур головного мозга запрограммированы в течение всего срока созревания мозга в целом.

Увеличение содержания жирных кислот в перинатальном периоде роста головного мозга особенно значимо для формирования нейрональных и глиальных клеток, в структуре которых много клеточных мембран. В начале 1980-х гг. Clandinin и соавт. выявили, что скорости накопления омега-6 и омега-3 жирных кислот у плода человека в III триместре составляет 552 и 67 мг/сут соответственно [54]. ДНА (22:6 *n*-3) может быть превращена в головном мозге в большинство омега-3 жирных кислот, в 20:4 *n*-6 и 22:4 *n*-6, а 22:5 *n*-6 превращается в большинство омега-6 жирных кислот. Позднее Martinez и соавт. описали процесс увеличения содержания отдельных жирных кислот, в т.ч. омега-6 и омега-3, в составе фосфолипидов головного мозга в ходе фетального и постнатального развития [16].

Обогащение питания женщины докозагексаеновой кислотой

Вопрос о том, в какой степени получение беременной с пищей омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК может влиять на развитие нервной системы плода, тесно связан с вопросом о потребностях плода и недоношенного ребенка в этих кислотах. Al и соавт. первыми сообщили о выявленной ими взаимосвязи между концентрациями жирных кислот 20:4 *n*-6 и 22:6 *n*-3 в плазме крови беременной и плазме пуповинной крови [55]. С того времени было проведено несколько исследований, посвященных взаимосвязи между содержанием 22:6 *n*-3 в крови беременной [56] (в т.ч. при дополнительном введении ДНА в пищу [57–61]) и в пуповинной крови и тому, как содержание ДНА влияет на неврологический статус младенца (табл. 14–3). В большинстве исследований [57–61], за некоторыми исключениями [61], не было выявлено какого-либо значимого влияния на зрительные функции и когнитивные способности ребенка дополнительного приема ДНА беременной с пищей. При проведении исследований женщины дополнительно получали ДНА в составе, например, масла печени трески, масла водорослей, рыбьего жира; объемы выборок варьировали, к тому же зачастую исследователи не указывали количество потребляемой рыбы (основного пищевого источника ДНА) в составе обычной диеты обследованных. В данных исследованиях проводили рандомизацию беременных женщин с вы-

ТАБЛИЦА 14–3 **Дополнительный прием DHA (22:6 n–3) и EPA (20:5 n–3) женщиной в период беременности и после родов**

Авторы	Наблюдения (n)	Период	EPA (мг/сут)	DHA (мг/сут)	Источник DHA	Уровень DHA у беременной (% изменений)	Уровень DHA у ребенка (% изменений)	Влияние на развитие ребенка
Добавки в период беременности								
Connog и соавт., 1996 [157]	31	III триместр	800	1300	Рыбий жир	—	↑ Пуловинная кровь (20%)	—
Malcolm и соавт., 2003; Sanjurjo и соавт., 2004 [58, 60]	20	III триместр	40	200	Рыбий жир	—	↑ Пуловинная кровь (6%)	—
Malcolm и соавт., 2003; Montgomerу и соавт., 2003 [58, 59, 158]	100	II и III триместры	40	200	Рыбий жир	↑ Плазма (20%)	—	Нет влияния на зрительные функции (на основании ЭРГ, ЗВП) в возрасте 2, 6 и 16 нед
Smuts и соавт., 2003 [57]	350	III триместр	—	150	Яйца с высоким содержанием DHA	—	↑ Пуловинная кровь (6%)	Удлинение срока беременности на 6 дней Нет эффекта в возрасте 2, 4, 8, 12 и 18 мес (подгруппа, n = 70) (на основании тестов на навыки и внимание)
Добавки в постнатальном периоде								
Gibson и соавт., 1997 [67]	50	После родов до 4 мес	—	200 400 600 1000	Масло водорослей	↑ Молоко (200%) — — ↑ Молоко (500%)	↑ Плазма (30%) — — ↑ Плазма (200%)	Нет влияния на зрительные функции в возрасте 4 нед (на основании ЗВП)

ТАБЛИЦА 14–3 Дополнительный прием DHA (22:6 n–3) и EPA (20:5 n–3) женщиной в период беременности и после родов

Авторы	Наблюдения (n)	Период	EPA (мг/сут)	DHA (мг/сут)	Источник DHA	Уровень DHA у беременной (% изменений)	Уровень DHA у ребенка (% изменений)	Влияние на развитие ребенка
Jensen и соавт., 2005 [64]		После родов до 4 мес	—	200	Масло водорослей	—	↑ Плазма (35%)	Нет влияния на зрительные функции и когнитивные способности в возрасте от 2 нед до 18 мес Более высокий индекс психомоторного развития в возрасте 30 мес
Lauritzen и соавт., 2004 [63]	175	После родов до 4 мес	310	710	Рыбий жир	↑ на 300%	—	Нет влияния на остроту зрения в возрасте 2 и 4 мес (на основании ЗВП)
Добавки в период беременности и в постнатальном периоде								
Helland и соавт., 1998, 2001, 2003 [61, 62, 159]	590	Со II триместра до 4 мес после родов	820	1200	Жир печени трески	↑ Плазма (400%), ↑ грудное молоко (300%)	↑ Пуповинная кровь (25%), ↑ плазма крови (50%)	Нет влияния на когнитивные способности в возрасте 2 и 6 нед, 6 и 9 мес Более высокий IQ в возрасте 4 лет

DHA — докозагексаеновая кислота; EPA — эйкозапентаеновая кислота; IQ — коэффициент интеллекта; ЗВП — зрительный вызванный потенциал; ЭРГ — электроретинография.

делением тех, кто получал добавки ДНА, и тех, кто получал плацебо. Разделение на группы проводили в середине беременности или позднее, поскольку в эти сроки отмечается значимое увеличение жировых запасов у беременных (см. рис. 14–2). Ускорение мобилизации ДНА из материнского жира для обеспечения плода в III триместре может затруднить оценку влияния дополнительно получаемой женщиной с пищей ДНА на ее уровень в плазме крови в поздние сроки беременности. Исключением могут быть случаи очень высокого содержания в диете ДНА и ЕРА [61, 62]. Дополнительный прием беременными женщинами ДНА в дозе 1300 мг/сут приводил только к умеренному повышению ее уровней в материнской и пуповинной крови (см. табл. 14–3). Дополнительный прием ДНА лактирующими матерями приводил к увеличению ее концентрации в грудном молоке и плазме крови детей, но и в этом случае отмечены ограниченные доказательства улучшения зрительных функций и когнитивных способностей у детей [63–67]. Попытки проведения исследований дополнительного приема ДНА пациентками до наступления беременности или в ее ранние сроки оказались неудачными.

Уровни ДНА в плазме крови повторно беременных женщин были ниже по сравнению с таковыми у женщин при первой беременности [55, 68], что позволяет предположить невозможность быстрого восполнения ресурса ДНА в жировой ткани матери. Содержание ДНА в крови новорожденных из двоен было значительно ниже такового у детей, родившихся от одноплодных беременностей [55, 68]. Несмотря на опубликованные рекомендации ежедневного приема беременными ДНА в дозе 300 мг с целью адекватного обеспечения плодов этой жирной кислотой (<http://www.issfal.org.uk/Welcome/AdequateIntakes.asp>), необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выяснение влияния содержания ДНА в организме беременных на перинатальное развитие потомства.

Содержание ДНА в привычном пищевом рационе женщин в разных популяциях широко варьирует, что можно проследить по содержанию этой кислоты в грудном молоке [1]. Основным пищевым источником ДНА является рыба, и в тех странах, где рыбу употребляют в пищу чаще, количество поступающей в организм ДНА, соответственно, больше. Так, в западной части Канады среднее потребление ДНА беременными женщинами составляет 160 мг/сут [29]. Поскольку отсутствуют подобные данные по другим популяциям, представляет интерес сравнение в целом потребления ДНА с пищей в различных регионах мира. Среднее потребление ДНА в Австралии составляет 105 мг/сут [69], в США — 70 мг/сут (<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/o3cogn/o3cogn.pdf>), во Франции — 570 мг/сут [70], в Японии — 600–1160 мг/сут [71, 72].

Развитие недоношенного ребенка

Потребности в нутриентах у недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного развития высоки и варьируют в зависимости от степени недоношенности, незрелости органов, адекватности запасов субстратов в организме ребенка, а также наличия сопутствующих заболеваний. Младенцы с меньшими гестационным возрастом и массой тела при рождении имеют наибольший риск возникновения медицинских осложнений. Начало и увеличение объема питания может быть отсрочено в связи с имеющимся риском возникновения медицинских

осложнений, связанных с незрелостью ЖКТ и других жизненно важных органов. Вследствие этого не всегда удается достичь желаемой скорости роста ребенка. Переживаемый организмом ребенка стресс, обусловленный артериальной гипотонией, гипоксией, инфекцией, хирургической патологией, гипогликемией, может быть транзиторным или приводить к осложнениям, требующим каких-либо медицинских вмешательств. Риск потенциальных серьезных осложнений, связанных с ЯНЭК и другими патологическими состояниями, оказывает влияние на принятие решений, касающихся объемов назначаемого питания и целей нутритивной поддержки у недоношенных младенцев. При обсуждении вопросов начала энтерального кормления и увеличения его объемов следует принимать во внимание возможное отрицательное воздействие высоких концентраций в плазме отдельных аминокислот, глюкозы, жирных кислот и других продуктов метаболизма на ЦНС и другие органы. Наше понимание основ физиологии перинатального роста и развития, как и искусство выхаживания и лечения недоношенных детей, продолжает совершенствоваться.

Сразу после рождения в ходе адаптации к условиям внеутробной жизни в организме новорожденного запускается ряд физиологических и метаболических процессов. Особенно выражены адаптивные изменения в физиологии и метаболизме липидов. До рождения основным источником энергии для плода является глюкоза. В плацентарной передаче жирных кислот участвуют специфические, связывающие жирные кислоты протеины; отмечается феномен биомагнификации при переходе омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК через плаценту; отложение жира в жировой ткани плода происходит в основном в последние 10 нед гестации. После рождения основным источником энергии становятся жирные кислоты; ЖКТ начинает играть исключительную роль в процессе переваривания жира и всасывания жирных кислот; жировые запасы младенца удовлетворяют его потребности в энергии и являются поставщиками омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК, необходимых для развития ЦНС. Для детей, родившихся преждевременно, незрелость ЖКТ и ограниченные жировые запасы являются серьезной помехой в адаптации к внеутробным условиям. Не стоит забывать об участии жировой ткани в процессе терморегуляции, а также ее амортизирующей роли для чувствительных внутренних органов ребенка.

Известно, что недоношенные дети имеют большие потребности в энергии по сравнению с доношенными детьми. Эта энергия может быть израсходована, запасена или утрачена ребенком. Расходуемая энергия — это энергия, предназначенная для обеспечения основного метаболизма, активности ребенка, синтеза новых тканей, терморегуляции или реакций на холодный стресс. Запасаемая энергия включает энергию жировых запасов и безжировой массы тела. Потеря энергии отмечается при неполном переваривании и всасывании макронутриентов. Затраты энергии на рост у недоношенного ребенка в среднем составляют 3,0–4,5 ккал/г/сут [73]. Обычно рекомендуется среднее потребление энергии 105–130 ккал/кг/сут. Примерно 50% этого количества энергии обеспечивается за счет жира. Дети с БЛД, малой массой тела для гестационного возраста, а также имеющие ЭНМТ могут иметь более высокие потребности в энергии [73].

Жиры, основной источник энергии как в грудном молоке, так и в молочных смесях, обеспечивают 40–55% потребляемой энергии. Для детей, родившихся преждевременно, в случае недостаточного количества грудного молока у матери могут быть использованы спе-

циализированные смеси для недоношенных детей. Эти смеси, превосходящие по калоражу и «плотности» компоненты грудного молока и смеси для доношенных младенцев, были разработаны с целью достижения у недоношенного ребенка скорости роста, характерной для плода в соответствующие сроки гестации [74]. Большинство таких смесей обеспечивает 80 ккал/100 мл. Для усиления пищевой ценности грудного молока также возможно применение его фортификаторов. Недоношенные младенцы, которые не способны усвоить энтеральное кормление, могут получать жиры парентеральным путем.

Переваривание и всасывание жиров

У преждевременно родившихся детей процессы переваривания и всасывания жиров могут быть ограничены из-за недостаточной активности панкреатической липазы, низкого уровня желчных кислот (ниже критической мицеллярной концентрации), незрелости системы всасывания энтероцитов и неразвитой энтерогепатической циркуляции. Липаза грудного молока (иногда называемая липазой, зависимой от солей желчной кислоты) является уникальным компонентом, который, как было выявлено, усиливает переваривание жиров грудного молока [75, 76]. Присутствие этой липазы в грудном молоке может хотя бы частично объяснить лучшее всасывание жиров у недоношенных младенцев, получающих грудное молоко, по сравнению с детьми, которых кормят некоторыми искусственными смесями [77].

Было высказано предположение о критическом значении для биодоступности жирных кислот в постнатальном периоде процесса всасывания жирных кислот и 2-моноглицеридов [78]. Это предположение было основано на исследованиях, посвященных созреванию у недоношенных детей способности всасывать жиры. При проведении данных исследований применяли меченые атомы ^{13}C . В группах доношенных и недоношенных детей концентрации в сыворотке $1\text{-}^{13}\text{C}$ -пальмитата были измерены после энтерального назначения $3\text{-}^{13}\text{C}$ -пальмитоилглицерола. Исследователи сделали заключение, что о созревании процессов переваривания и всасывания жиров можно в большей степени судить по способности кишечника всасывать жирные кислоты. Эта способность становится полноценной в постконцептуальном возрасте 46 нед независимо от срока рождения ребенка. В настоящее время полностью не известно, насколько созревание активности липазы и формирование желчи для образования мицелл и внутрипросветного расщепления жира до жирных кислот и 2-моноглицеридов могут повлиять на всасывание жирных кислот у недоношенных детей.

Грудное молоко после преждевременных родов

Так же, как и в случае срочных родов, у женщин, родивших преждевременно, содержание жира и жирных кислот в грудном молоке вариабельно [1]. На долю жиров приходится около 45–60% общего калоража. Многие исследования свидетельствуют о более высоком содержании жирных кислот со средней и промежуточной длиной цепи (C10:0 , C12:0 , C14:0) в молоке преждевременно родивших женщин по сравнению с теми, у кого роды произошли в срок [61, 62, 79–84]. Уровень омега-6 и омега-3 жирных кислот в молоке при срочных и преждевременных родах в значительной степени варьирует: средние концентрации DHA могут отличаться в 10 раз, а ARA — в 3 раза, причем на уровне индивидуального различия могут быть еще более выраженными.

Эта вариабельность концентраций омега-6 и омега-3 жирных кислот, особенно LA и DHA, в значительной степени объясняется содержанием жира в диете матери. Так, уровни DHA в грудном молоке заметно выше в тех странах, где рыба является основным источником белка в пище [1]. Был отмечен дозозависимый эффект: высокое содержание DHA в диете матери ассоциировалось с более высокой концентрацией DHA в грудном молоке [66].

Калораж грудного молока и искусственной смеси

В клинической практике часто возникает необходимость увеличить калораж грудного молока или смесей для недоношенных детей для удовлетворения их потребности в энергии, чтобы добиться адекватных прибавок массы тела у этой категории младенцев. Для увеличения калоража грудного молока или смесей часто используют небелковые источники энергии, например жиры. Также можно применить специальные пищевые добавки для грудного молока или искусственных смесей [85]. Вместе с тем добавки могут привести к нарушению баланса нутриентов, поэтому важно оценивать эффект модифицированной диеты и тщательно наблюдать детей, получающих указанные добавки. Исследования, проведенные среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, показали, что независимо от дополнительного введения в искусственные смеси калорий как в виде углеводов, так и в виде жиров (особенно СЦТГ) прибавки массы тела были обусловлены большим отложением жира, а не нарастанием безжировой массы тела [86]. Необходимо проведение дальнейших исследований по оптимизации режимов питания для недоношенных детей; следует учитывать необходимость обеспечения адекватного роста у таких детей при оптимальном отложении жира и приросте безжировой массы тела.

Рост и энергия

Среднецепочечные триглицериды

В составе многих специализированных смесей для недоношенных детей СЦТГ составляют около 60% общего содержания жиров. Первоначально СЦТГ добавляли в смеси для недоношенных детей с целью усиления всасывания жиров и кальция, а также обеспечения детей, имеющих проблемы с ЖКТ, хорошо усваиваемым источником энергии [74]. У младенцев, получавших специализированные смеси для недоношенных, в которых около 60% жиров составляли СЦТГ, отмечалось лучшее всасывание жиров по сравнению с теми детьми, которые получали смеси с низким содержанием СЦТГ [74, 87]. В дальнейших исследованиях, однако, не было выявлено различий во всасывании жиров между детьми, получавшими смеси с 40–50% СЦТГ, и детьми, которые получали смеси с более низким содержанием СЦТГ [88, 89]. В оценке роли пищевых СЦТГ для всасывания жиров могут помочь исследования среди отдельных категорий недоношенных детей. Также было выявлено лучшее всасывание кальция при повышении содержания СЦТГ в специализированных смесях для недоношенных детей [90].

СЦТГ в смесях для недоношенных детей помогают регулировать баланс энергии. Среднецепочечные жирные кислоты (СЦЖК) отщепляются от СЦТГ с помощью желудочных липаз и напрямую всасываются слизистой оболочкой желудка [88]. Хорошо известно,

что СЦЖК окисляются с большей легкостью в процессе производства энергии по сравнению с ДЦЖК [91]. Были опубликованы данные о значительно более низком окислении глюкозы [92] и повышенном липогенезе у недоношенных детей, получающих смеси с высоким содержанием СЦТГ [92, 93]. Другие исследователи сообщали о том, что кормление недоношенных детей смесями, содержащими 40% СЦТГ, способствовало уменьшению окисления LA [94]. Выявлено, что содержание СЦТГ в смеси, равное 63%, ассоциировалось с повышенным поступлением энергии, более высокой скоростью метаболизма, более высокой температурой кожи в области щек и увеличением общего времени сна [95]. Интересно, что у детей, получавших смеси с СЦТГ, была отмечена более высокая концентрация дикарбоновых кислот в моче. Клинически этот факт не имеет какого-либо значения и является нормальной реакцией на повышенное потребление СЦТГ [96–100].

В 2003 г. Кокрановской группой был проведен систематический обзор исследований, посвященных сравнению роста недоношенных детей при кормлении их смесями с низким и высоким содержанием СЦТГ [101]. Было сделано заключение, что различий в величине краткосрочных прибавок массы тела, проявлениях интолерантности ЖКТ или частоте возникновения ЯНЭК не было. Следует, однако, отметить, что только 8 исследований (каждое с небольшим объемом выборки) удовлетворяли критериям включения в этот обзор. Было сделано предложение о проведении исследования с большим объемом выборки.

Несмотря на то что уровень СЦЖК в грудном молоке преждевременно родивших женщин выше по сравнению с таковым при срочных родах, многие специализированные смеси для вскармливания недоношенных содержат более высокие концентрации СЦТГ, чем грудное молоко. В обзоре экспертной группы (Expert Panel), посвященном потребностям в жирах у недоношенных детей, было рекомендовано не увеличивать содержание СЦТГ в специализированных смесях для недоношенных более 50% от общего количества жиров, но ничего не было сказано о минимальном содержании СЦТГ [102]. Отсутствует единое мнение о безопасности включения СЦТГ в смеси для недоношенных, а по результатам некоторых исследований можно сделать предположение об определенной пользе включения СЦТГ. Дальнейшее изучение адаптивных изменений в ЖКТ и в метаболизме у недоношенных младенцев может помочь лучше понять роль СЦТГ.

ОМЕГА-6 И ОМЕГА-3 ДЛИННОЦЕПОЧНЫЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК ARA и DHA были добавлены в смеси для недоношенных детей с целью улучшения неврологического развития и зрительных функций. В исследованиях влияния добавления в смеси только DHA или одновременно ARA и DHA изучали темпы роста ребенка как важнейшую детерминанту его здоровья в ближайшем и отдаленном периодах. Первые исследования по обогащению DHA специализированных смесей для вскармливания недоношенных детей свидетельствовали о замедленном росте начиная с 2–4 мес скорректированного возраста [103–107]. Была выявлена взаимосвязь между ростом и содержанием 20:4 *n*-6 в организме [103]. Проведенные позднее исследования смесей для недоношенных,

обогащенных только DHA или одновременно DHA и ARA, не подтвердили замедления темпов роста ребенка [108–111]. Более того, одно исследование свидетельствовало о более быстром росте [110]. Также было выявлено увеличение безжировой массы тела и уменьшение массы жировой ткани без изменения показателей роста ребенка при добавлении в смеси для недоношенных ARA и DHA [112]. Необходимы дальнейшие исследования влияния ARA и DHA на рост и состав тела у недоношенных младенцев.

Жировая ткань

После рождения жировая ткань ребенка быстро мобилизуется для того, чтобы обеспечить его необходимым калоражем, а также удовлетворить его потребности в омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК сразу после рождения [50]. Эти изменения зависят от питания ребенка и могут частично регулироваться быстрыми изменениями секреции пролактина и лептина после рождения. Действие внешних факторов и активация UCP1 ведут к мобилизации и окислению бурой жировой ткани и повышенной продукции тепла [50]. Также через несколько часов после рождения уменьшается содержание в жировой ткани омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК, особенно 20:4 *n*–6 и 22:6 *n*–3 [34]. Было определено, что запасы жировой ткани у доношенного младенца истощаются в течение первых 2 мес после рождения, если ребенок получает смесь, не обогащенную DHA [113]. У недоношенного ребенка с ограниченными жировыми запасами имеющийся в печени жир может помогать покрывать потребности в нем при росте нервной ткани, но только в течение нескольких дней [114]. Жировая ткань также играет роль амортизатора для внутренних органов.

Центральная нервная система

В последние 20 лет наибольший интерес в изучении роли липидов в перинатальном периоде представлял вопрос о потребностях детей в ПНЖК, особенно в ARA и DHA. Родоразрешение раньше срока означает прекращение передачи омега-6 и омега-3 жирных кислот от матери плоду. После рождения дети получают эти жирные кислоты с грудным молоком или смесями в виде ARA и DHA и их 18-карбоновых предшественников — LA и ALA соответственно. Грудное молоко также содержит небольшое количество других ДЦПНЖК, в т.ч. EPA (20:5 *n*–3). Дети, которым вводят жиры внутривенно как компонент парентерального питания, получают омега-6 и омега-3 жирные кислоты преимущественно в виде LA и ALA [53].

Особый интерес представляет изучение неврологических исходов в случае добавок ARA и DHA в смеси для недоношенных и доношенных детей и в грудное молоко. Грудное молоко и искусственные смеси содержат LA и ALA и относительно низкие концентрации ARA и DHA. В ЦНС высокое содержание как 20:4 *n*–6, так и 22:6 *n*–3, а в сетчатке особенно много 22:6 *n*–3. Концентрация 18:2 *n*–6 — низкая, а количество 18:3 *n*–3 совсем незначительное. Более десяти лет клинических исследований добавления ARA и ARA/DHA в смеси привели к выводу о необходимости обогащения ARA и DHA смесей как для доношенных, так и для недоношенных детей [10, 33, 102, 114–122].

Важнейшей задачей нутритивной поддержки недоношенных детей является обеспечение ребенка адекватным количеством омега-6

и омега-3 жирных кислот для роста мозговой ткани в том же темпе, как это происходит у плода. Содержание омега-6 и омега-3 жирных кислот в составе грудного молока служит тем ориентиром, к которому стремятся, подбирая сочетание в смесях различных жиров, содержащих омега-6 и омега-3 жирные кислоты. Содержание ДНА в смесях, проходивших клинические испытания в популяции недоношенных детей, составляло от 0,25 до 1,0% общего количества жирных кислот. Количество АРА в случае добавления ее в смеси составляло от 0,40 до 0,72% общего содержания жирных кислот. Достоверно известно, что повышение концентрации ДНА в грудном молоке и смесях ведет к повышению у младенцев уровня 22:6 *n*-3 в плазме и эритроцитах [66]. В проведенных исследованиях отмечалось положительное влияние на зрительные функции ребенка [110, 123], несмотря на то что некоторые из эффектов были транзиторными [104, 124, 125], а другие были отмечены только в отдельных группах пациентов [111].

Было высказано предположение, что, возможно, содержание ДНА в грудном молоке недостаточно для покрытия растущей потребности в жирной кислоте 22:6 *n*-3 ЦНС недоношенного ребенка [53]. В недавно проведенном исследовании были изучены исходы при увеличении содержания ДНА в грудном молоке и смесях до 1% общего содержания жирных кислот [123]: оценивали зрительные функции в 2 и 4 мес скорректированного возраста у недоношенных детей, получавших от 0,3 до 1,0% ДНА в составе общего количества жирных кислот. Латентность зрительных вызванных потенциалов и острота зрения оказались зависимыми от гестационного возраста. Были отмечены небольшие отличия, ассоциированные с используемым видом питания, а также отсутствие положительного эффекта от повышения содержания ДНА более 0,3% общего количества жирных кислот. Это же содержание ДНА применяют в смесях для недоношенных новорожденных в настоящее время.

Пока неизвестно, сохраняется ли влияние содержания ДНА в пище на зрительные функции в течение первого года жизни. Эпидемиологическое исследование зрения у > 500 детей в возрасте 10–12 лет показало, что те дети, которые родились недоношенными, имели по сравнению с доношенными более низкие характеристики остроты ближнего и дальнего зрения и контрастной чувствительности [126]. Многофакторный анализ, в котором в качестве переменных были выбраны вид питания ребенка (грудное молоко, смесь для недоношенных новорожденных без добавления ДНА и АРА, смесь для доношенных новорожденных, вид питания неизвестен), масса тела при рождении, срок гестации, наличие диагноза «малая масса тела для гестационного возраста» и некоторых других (церебральный паралич, страбизм в возрасте 6 мес, ретинопатия недоношенных, патология на нейросонограмме), не установил каких-либо определенных факторов, позволяющих прогнозировать долгосрочный исход в отношении зрения ребенка. Удивительно, но ретинопатия недоношенных оказалась плохим предиктором исхода. Концентрацию ДНА в грудном молоке не учитывали.

Необходимо проведение дополнительных исследований для выявления воздействия ДНА, содержащейся в грудном молоке и смесях для недоношенных, на зрительные функции и неврологическое развитие ребенка в возрасте старше 1 года. Возможно, что улучшать развитие ЦНС могут другие компоненты грудного молока [53, 127].

Иммунитет

Иммунная система новорожденного — незрелая, особенно у детей, родившихся преждевременно, поэтому новорожденные очень чувствительны к инфекционным агентам в окружающей среде. Клеточный иммунный ответ истощается во время активной вирусной инфекции. Кроме того, у недоношенных детей формирование вирус-специфической иммунной памяти несовершенно. Системный гуморальный иммунитет плода зависит от трансплацентарной передачи IgG. Преждевременные роды и задержка внутриутробного развития плода обуславливают дефицит у него IgG. После рождения ребенка взаимодействие между пищей и иммунной системой может оказать влияние на постнатальное развитие как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Под этим подразумевают, в частности, созревание специфического лимфоцитарного ответа в сочетании с синтезом иммунорегуляторных и защитных белков как реакции на взаимодействие с патогеном.

Известно, что содержащиеся в диете омега-6 и омега-3 жирные кислоты регулируют воспалительный и иммунный ответы посредством нескольких механизмов [128, 129]. Существует большое количество исследований, посвященных роли омега-3 жирных кислот в воспалении и иммунном ответе. Такие исследования проводили с участием взрослых, в моделях на лабораторных животных, а также с использованием клеточных культур. Жирные кислоты 20:4 *n*-6 и 20:5 *n*-3 являются предшественниками простагландинов и лейкотриенов, которые регулируют нормальные воспалительные процессы; ДНА может воздействовать на воспалительный ответ и сигнальную систему Т-клеток [130, 131].

Омега-6 и омега-3 жирные кислоты играют определенную роль в фенотипическом созревании иммунных клеток и развитии функционально компетентного иммунного ответа, включая созревание цитокиновых маркеров Т-лимфоцитов [130, 132–138]. Было сделано предположение, что в неонатальном периоде Т-клеточный ответ на аллергены и антигены значительно отличается от такового в дальнейшей жизни [139]. Культуры CD4⁺ Т-клеток, выделенных у младенцев, демонстрировали более высокие показатели апоптоза по сравнению с культурами аллерген-активированных Т-клеток, выделенных у взрослых. Для культуры CD4⁺ Т-клеток младенцев также было характерно начальное повышение клеточного иммунитета и реактивности Т-клеточной памяти, но интенсивность и длительность этих процессов были лимитированы [139].

Неудивительно, что при сравнении больших субпопуляций лимфоцитов у детей, родившихся преждевременно (срок гестации менее 32 нед; 32–37 нед), доношенных новорожденных и взрослых оказалось, что недоношенные дети со сроком гестации менее 32 нед имели наиболее незрелые фенотипы лимфоцитов [136]. Однако не было выявлено различий между доношенными детьми и детьми, родившимися на сроке 32–37 нед гестации. Недоношенные дети также имели очень низкое содержание Т-хелперных лимфоцитов — клеток памяти (CD45RO⁺CD4⁺) [135]. Недавно было проведено рандомизированное контролируемое исследование популяций лимфоцитов в периферической крови, продукции цитокинов и антигенного созревания у недоношенных детей, получающих смеси для недоношенных с обогащением ДНА и АРА или без такового в период от 14 до 42 дней после

рождения [132]. Недоношенные дети, получавшие обогащенные АРА и ДНА смеси, имели более высокое содержание $CD45RO^+CD4^+$ -клеток со зрелыми антигенами, увеличенную продукцию IL-10 и сниженную продукцию IL-2 по сравнению с детьми, получавшими необогащенные смеси. Кроме того, клеточный иммунный ответ у детей, получавших обогащенные АРА и ДНА смеси, был аналогичен таковому у доношенных новорожденных, вскармливаемых грудным молоком.

Иммунная система плода поддерживается в толерантном состоянии по отношению к материнскому организму с целью предупреждения нежелательного иммунного ответа и отторжения плода организмом женщины. Плацентарные IL-10 подавляют образование фетальными иммунными клетками сильного с иммунологической точки зрения интерферона γ , для которого характерна понижающая регуляция по отношению к процессу образования проаллергических цитокинов (например, IL-4, IL-13). Несмотря на то что иммуно толерантность воспринимается как благоприятный фактор в фетальном периоде, в постнатальном периоде она может служить основой для формирования аллергического иммунного ответа. Возникновение аллергической патологии и астмы зависит как от генетической составляющей, так и от раннего влияния окружающей среды, которые, в свою очередь, связаны с иммунной реактивностью [140, 141]. Как известно, сниженная респираторная функция в первые месяцы после рождения, а также такие пре- и постнатальные факторы, как возраст матери и пассивное курение, являются факторами риска аллергических заболеваний. Выявлена связь между задержкой внутриутробного развития (но не сроком гестации) и повышенным риском возникновения atopических заболеваний и астмы [142]. Было высказано предположение, что внутриутробное и раннее воздействие аллергенов играет роль первичного сенсибилизирующего фактора. Стиль жизни и диета матери, вероятно, могут считаться вторичными факторами по отношению к тому иммунному программированию, которое происходит во время внутриутробного периода и раннего детства. Предполагается наличие связи между содержанием и обменом омега-6 и омега-3 жирных кислот в перинатальном периоде и развитием atopического заболевания [140, 141, 143]. Исследования, основанные на клинических наблюдениях [144, 145], а также экспериментальные исследования с обогащением диеты рыбьим жиром [146–149] позволили предположить, что ЕРА и ДНА могут снизить риск возникновения atopических и аллергических заболеваний. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований.

Одна из теорий иммунной регуляции предполагает наличие или отсутствие равновесия между активностью Th1 и Th2. Th1-клетки определяют иммунную реакцию, регулируя ответ, направленный на элиминацию вирусов и внутриклеточных патогенов, и стимулируют кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа. Th2-клетки влияют на гуморальный иммунитет, регулируя продукцию антител, направленных на защиту от внеклеточных микроорганизмов. Однако похоже, что клеточные механизмы, посредством которых кислоты 20:5 *n*-3 и 22:6 *n*-3 моделируют аллергический иммунный ответ, не включают сдвиг (дисбаланс) Т-клеточного ответа [143, 150]. Это противоречит тому, что известно в отношении других нутриентов (растительных жиров, пробиотиков, селена и цинка) и гормонов (мелатонина, прогестерона), которые, как было показано, влияют на баланс Th1- и Th2-клеток.

Воздействие жирных кислот на иммунную систему происходит при участии жирных кислот клеточных мембран, вовлеченных в механизм действия эйкозаноидов [128], эндоканнабиноидов [151], сигнальной системы клеток и реакции генной регуляции [9, 152]. Кроме того, жирные кислоты клеточных мембран «задействованы» в липидных структурах [15, 153] и сосудистых и внутриклеточных молекулах клеточной адгезии [154, 155]. Необходимо более точное понимание специфических механизмов, лежащих в основе формирования иммунного ответа, и роли ПНЖК в становлении иммунитета в перинатальном периоде.

ЗНАЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ ДЛЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Переход от внутриутробного к внеутробному периоду жизни подразумевает смену глюкозы как основного энергетического источника на жиры, которые, поступая с грудным молоком или молочной смесью, обеспечивают около 50% необходимого ребенку суточного количества калорий. Плод получает липиды и другие питательные вещества трансплацентарно, в то время как новорожденный зависит от функции ЖКТ, где пища (грудное молоко или смесь) переваривается и всасывается. После рождения изменяется и процесс передачи омега-6 и омега-3 жирных кислот ребенку. До родов отмечается более активный перенос 20:4 *n*-6 и 22:6 *n*-3 по сравнению с переносом их 18-карбоновых предшественников — 18:2 *n*-6 и 18:3 *n*-3 соответственно. После рождения ребенок получает из грудного молока или искусственных смесей большее количество 18-карбоновых омега-6 и омега-3 жирных кислот по сравнению с АРА и ДНА соответственно. Жировая ткань формируется в основном в последние 10 нед гестации и после рождения, особенно в ранний постнатальный период; она помогает в обеспечении ребенка не только энергией, но и омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК, необходимыми для нормального развития ЦНС. Недоношенные дети имеют ограниченные запасы жировой ткани, а их органы могут быть функционально незрелыми. Адаптация к постнатальной жизни в большей степени зависит от функциональной зрелости ЖКТ в плане расщепления и всасывания липидов.

Кишечник ребенка может повреждаться при различных патологических состояниях, что приводит к нарушению усвоения пищи и возникновению ЯНЭК. Чем меньше срок гестации и масса тела при рождении, тем больше риск возникновения различных заболеваний. Клиническими показателями здоровья (или отсутствия заболевания) служат нутритивный статус (антропометрические и физиологические параметры) и функциональные возможности ребенка, связанные с физическим ростом и неврологическим развитием. Клиническая оценка питания заключается в оценке общего состояния ребенка, его толерантности к пищевой нагрузке, а также в наличии симптомов недостаточного или избыточного питания. Сниженные запасы жировой ткани и питательных веществ, связанные с недоношенностью или задержкой внутриутробного развития, необходимость в парентеральном питании, эпизоды ограниченного поступления в организм энергии и высокая потребность в питательных веществах могут влиять на рост и развитие ребенка.

Способ энтерального кормления для каждого конкретного ребенка выбирают с учетом срока гестации, массы тела при рождении и

клинического состояния. Прежде чем начать энтеральное кормление, необходимо убедиться в отсутствии структурных аномалий, а также учесть состояние ЖКТ и респираторной системы. Для создания алгоритма энтерального кормления недоношенного ребенка необходимо ответить на следующие вопросы: когда начинать кормление, чем кормить ребенка (грудным молоком или смесью), каким способом, а также определить частоту приемов пищи и скорость увеличения объема питания. Некоторые дети до начала энтерального кормления получают парентеральное питание. Другими словами, выбор режима питания ребенка основывается на многих факторах, что обуславливает разнообразие индивидуальных подходов в отношении недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного развития. В данной главе вопросы, связанные с питанием, детально не обсуждаются; читатель может ознакомиться с ними в рекомендуемом источнике [156].

Недоношенные дети с незрелым ЖКТ и ограниченными запасами жировой ткани составляют группу риска по постнатальной задержке физического развития. Плохая переносимость энтерального питания может привести к уменьшению поступающей к ребенку энергии, развитию дефицита питательных веществ, мальабсорбции жиров и клиническим симптомам дефицита незаменимых жирных кислот. Плохая переносимость питания может быть следствием незрелости ЖКТ и пищеварительных ферментов, получения ребенком питательной смеси с повышенной осмолярностью, слишком быстрого увеличения объема питания, а также следствием таких патологических состояний, как ЯНЭК или сепсис. К симптомам непереносимости пищи относят учащение периодов апноэ и брадикардии, связанных с питанием, увеличение остаточного объема содержимого желудка, вздутие живота, рвоту, обильные срыгивания, наличие в стуле крови или непереваренной пищи. Плохой сосательный рефлекс или неспособность координировать одновременно сосание и глотание также ограничивают возможность ребенка получать адекватное количество энергии и питательных веществ. Как было показано, первичное питание (питание небольшими объемами грудного молока или искусственной смеси) в первые несколько дней может стимулировать активность ЖКТ и улучшить толерантность к энтеральному кормлению. Для оптимального роста и развития очень важна возможность обеспечивать адекватное питание, одним из компонентов которого являются пищевые жиры.

Мальабсорбция жиров может привести к дефициту незаменимых жирных кислот, жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Наиболее часто у недоношенных детей отмечают дефицит кальция, фосфора, витаминов D и Е, железа, цинка, карнитина, незаменимых жирных кислот и белка. Заподозрить мальабсорбцию жиров можно по изменению характера стула, который становится обильным, жирным, приобретает зловонный запах. В случае недостаточной функции поджелудочной железы или дефицита желчных кислот стул может стать белым, серым или цвета глины. Клинические симптомы дефицита незаменимых жирных кислот включают чешуйчатый дерматит, тромбоцитопению, повышенный риск возникновения инфекций, недостаточный рост и алопецию.

В течение неонатального периода, особенно у недоношенных детей или детей с задержкой внутриутробного развития, может отмечаться несовершенство терморегуляции. Новорожденные адаптируются к холодовому стрессу, вырабатывая тепло за счет калорий, необхо-

димых для роста. Сокращение во время холодового стресса запасов бурой жировой ткани обеспечивает организм энергией за счет недрожжательного термогенеза. Тепло также образуется, когда ребенок плачет и двигается. Метаболизм бурой жировой ткани, обеспечивающий производство тепла, характерен только для новорожденных. Дети с малой массой тела или менее зрелые к моменту рождения имеют неадекватные запасы жира, большую площадь поверхности по отношению к массе тела и большее содержание воды в организме. Это способствует большим потерям жидкости и, соответственно, тепла. Среди недоношенных детей нарушение температурного контроля встречается чаще, чем у доношенных.

Преждевременные роды обрывают передачу омега-3 и омега-6 жирных кислот от матери плоду. После рождения дети получают эти жирные кислоты из грудного молока или искусственных смесей, обогащенных ARA и DHA либо их 18-карбоновыми предшественниками — LA и ALA соответственно. Накопление 20:4 *n*-6 и 22:6 *n*-3 в головном мозге и 22:6 *n*-3 в сетчатке глаза начинается в середине гестации и продолжается после рождения ребенка. Было показано улучшение зрительных функций и неврологического развития в случае получения недоношенным ребенком после выписки на протяжении первого года жизни смесей, обогащенных ARA и DHA. Не являясь клинически значимыми в период нахождения недоношенного ребенка в ОИТН, эти жирные кислоты, однако, имеют значение для долгосрочного прогноза. Заставляют задуматься недавние сообщения о низких концентрациях как ARA, так и DHA у младенцев, родившихся от женщин с сахарным диабетом типов I и II, а также гестационным сахарным диабетом [37, 45, 46]. Это особенно важно, учитывая количество женщин молодого возраста, находящихся в группе риска по гестационному сахарному диабету или сахарному диабету типа II.

Все больше доказательств важной роли омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК в становлении иммунной системы человека. Однако в настоящее время многие вопросы пока остаются без ответов. Один из них — вопрос об оптимальном соотношении специфических омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК [143], что может быть важным для ускорения созревания адаптивного и гуморального иммунных ответов. Недоношенные дети составляют группу повышенного риска возникновения сепсиса. Это означает, что улучшение иммунного созревания в перинатальный период может иметь очевидную клиническую пользу. Аллергические заболевания и астма могут быть обусловлены как генетическими предпосылками, так и какими-либо внешними факторами [140, 141], что делает возможным иммунное программирование во время беременности и раннего младенческого возраста [137].

Суммируя сказанное, можно сделать вывод о значимом различии между физиологией и метаболизмом липидов у плодов и недоношенных детей. Жиры пищи являются важнейшими источниками энергии после рождения. Существенными для развития ЦНС и, возможно, иммунной системы являются омега-6 и омега-3 ДЦПНЖК, которые ребенок получает постнатально в виде ARA и DHA или которые образуются *in situ* из незаменимых жирных кислот пищи LA и ALA. Преждевременно родившиеся дети зависят от функциональной зрелости ЖКТ, т.к. она определяет способность ребенка получать адекватное количество энергии для роста и необходимое количество омега-6 и омега-3 жирных кислот для развития ЦНС. За последние несколько лет произошли значительные сдвиги в понимании физиологии

фетального и постнатального периодов, вопросов питания и лечения недоношенных детей. Тем не менее остается еще много нерешенных вопросов. Дальнейшие исследования могут помочь улучшить качество нутритивной поддержки недоношенных младенцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jensen RG: Lipids in human milk. *Lipids*. 34:1999; 1243.
2. Koo WW, Hockman EM and Dow M: Palm olein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr*. 25:2006; 117.
3. Hamosh M, Mehta NR and Fink CS, et al.: Fat absorption in premature infants: medium-chain triglycerides and long-chain triglycerides are absorbed from formula at similar rates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 13:1991; 143.
4. Diaz M, Leal C, Ramon Y and Cajal J, et al.: Cord blood lipoprotein-cholesterol: relationship birth weight and gestational age of newborns. *Metabolism*. 38:1989; 435.
5. Kalra A, Kalra K and Agarwal MC, et al.: Serum lipid profile in term and preterm infants in early neonatal period. *Indian Pediatr*. 25:1988; 977.
6. Mortaz M, Fewtrell MS and Cole TJ, et al.: Cholesterol metabolism in 8 to 12-year-old children born preterm or at term. *Acta Paediatr*. 92:2003; 525.
7. Pardo IM, Geloneze B and Tambascia MA, et al.: Atherogenic lipid profile of Brazilian near-term newborns. *Braz J Med Biol Res*. 38:2005; 755.
8. Singhal A, Cole TJ and Fewtrell M, et al.: Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet*. 363:2004; 1571.
9. Clarke SD: The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids: polyunsaturated fats as nutrient sensors. *Curr Opin Lipidol*. 15:2004; 13.
10. Innis SM: Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*. 143:2003; S1.
11. Connor WE and Neuringer M: The effects of *n*-3 fatty acid deficiency and repletion upon the fatty acid composition and function of the brain and retina. *Prog Clin Biol Res*. 282:1988; 275.
12. Jeffrey BG, Mitchell DC and Gibson RA, et al.: *n*-3 fatty acid deficiency alters recovery of the rod photoresponse in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 43:2002; 2806.
13. Lim SY, Hoshiba J and Salem N: An extraordinary degree of structural specificity is required in neural phospholipids for optimal brain function: *n*-6 docosapentaenoic acid substitution for docosahexaenoic acid leads to a loss in spatial task performance. *J Neurochem*. 95:2005; 848.
14. Uauy R, Mena P and Rojas C: Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc Nutr Soc*. 59:2000; 3.
15. Ma DW, Seo J and Switzer KC, et al.: *n*-3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem*. 15:2004; 700.
16. Martinez M: Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*. 120:1992; S129.
17. Clandinin MT, Chappell JE and Heim T, et al.: Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Hum Dev*. 5:1981; 355.
18. Berghaus TM, Demmelmair H and Koletzko B: Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth. *Eur J Pediatr*. 157:1998; 763.
19. Clandinin MT, Wong K and Hacker RR: Synthesis of chain elongation-desaturation products of linoleic acid by liver and brain microsomes during development of the pig. *Biochem J*. 226:1985; 305.
20. Dutta-Roy AK: Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr*. 71:2000; 315S.
21. Su HM, Huang MC and Saad NM, et al.: Fetal baboons convert 18:3 *n*-3 to 22:6 *n*-3 in vivo. A stable isotope tracer study. *J Lipid Res*. 42:2001; 581.
22. Haggarty P: Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr*. 58:2004; 1559.
23. Fuchs R and Ellinger I: Endocytic and transcytotic processes in villous syncytiotrophoblast: role in nutrient transport to the human fetus. *Traffic*. 5:2004; 725.
24. Dutta-Roy AK: Cellular uptake of long-chain fatty acids: role of membrane-associated fatty-acid-binding/transport proteins. *Cell Mol Life Sci*. 57:2000; 1360.

25. Knipp GT, Audus KL and Soares MJ: Nutrient transport across the placenta. *Adv Drug Deliv Rev.* 38:1999; 41.
26. Campbell FM, Taffesse S and Gordon MJ, et al.: Plasma membrane fatty-acid-binding protein in human placenta: identification and characterization. *Biochem Biophys Res Commun.* 209:1995; 1011.
27. Larque E, Demmelmair H and Berger B, et al.: In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans. *J Lipid Res.* 44:2003; 49.
28. Campbell FM, Gordon MJ and Dutta-Roy AK: Preferential uptake of long chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. *Mol Cell Biochem.* 155:1996; 77.
29. Elias SL and Innis SM: Infant plasma trans, *n*-6, and *n*-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Clin Nutr.* 73:2001; 807.
30. Haggarty P, Ashton J and Joynson M, et al.: Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol Neonate.* 75:1999; 350.
31. Kuhn DC and Crawford M: Placental essential fatty acid transport and prostaglandin synthesis. *Prog Lipid Res.* 25:1986; 345.
32. Innis SM: Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res.* 30:1991; 39.
33. Innis SM: Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta.* 26 Suppl A:2005; S70.
34. Haggarty P: Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth — a review. *Placenta.* 23(Suppl A):2002; S28.
35. Kuhn DC, Crawford MA and Stuart MJ, et al.: Alterations in transfer and lipid distribution of arachidonic acid in placentas of diabetic pregnancies. *Diabetes.* 39:1990; 914.
36. Wijendran V, Bendel RB and Couch SC, et al.: Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus: relations with maternal factors. *Am J Clin Nutr.* 70:1999; 53.
37. Wijendran V, Bendel RB and Couch SC, et al.: Fetal erythrocyte phospholipid polyunsaturated fatty acids are altered in pregnancy complicated with gestational diabetes mellitus. *Lipids.* 35:2000; 927.
38. Lepercq J, Challier JC and Guerre-Millo M, et al.: Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:2001; 2409.
39. Hoggard N, Crabtree J and Allstaff S, et al.: Leptin secretion to both the maternal and fetal circulation in the ex vivo perfused human term placenta. *Placenta.* 22:2001; 347.
40. Hoggard N, Haggarty P and Thomas L, et al.: Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans.* 29:2001; 57.
41. Yildiz L, Avci B and Ingec M: Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med.* 40:2002; 1114.
42. Bernstein IM, Goran MI and Amini SB, et al.: Differential growth of fetal tissues during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 176:1997; 28.
43. Parretti E, Carignani L and Cioni R, et al.: Sonographic evaluation of fetal growth and body composition in women with different degrees of normal glucose metabolism. *Diabetes Care.* 26:2003; 2741.
44. Larciprete G, Valensise H and Vasapollo B, et al.: Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 22:2003; 591.
45. Min Y, Lowy C and Ghebremeskel K, et al.: Unfavorable effect of type 1 and type 2 diabetes on maternal and fetal essential fatty acid status: a potential marker of fetal insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 82:2005; 1162.
46. Ghebremeskel K, Thomas B and Lowy C, et al.: Type 1 diabetes compromises plasma arachidonic and docosahexaenoic acids in newborn babies. *Lipids.* 39:2004; 335.
47. Plagemann A: Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav.* 86:2005; 661.
48. Garg M, Thamotharan M and Rogers L, et al.: Glucose metabolic adaptations in the intrauterine growth-restricted adult female rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290:2006; E1218.
49. Groh-Wargo S: Recommended enteral nutrient intakes. In: Groh-Wargo S, Thompson M and Cox J, eds. Nutritional care for high-risk neonates. 3rd edn. Los Angeles: Bonus Books; 2000: 231.
50. Symonds ME, Mostyn A and Pearce S, et al.: Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J Endocrinol.* 179:2003; 293.
51. Dobbing J and Sands J: Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child.* 48:1973; 757.

52. Dobbing J and Sands J: Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev.* 3:1979; 79.
53. Georgieff MK and Innis SM: Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatr Res.* 57:2005; 99R.
54. Clandinin MT, Chappell JE and Leong S, et al.: Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev.* 4:1980; 121.
55. Al MD, van Houwelingen AC and Hornstra G: Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 71:2000; 285S.
56. Colombo J, Kannass KN and Shaddy DJ, et al.: Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev.* 75:2004; 1254.
57. Smuts CM, Huang M and Mundy D, et al.: A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 101:2003; 469.
58. Malcolm CA, McCulloch DL and Montgomery C, et al.: Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 88:2003; F383.
59. Montgomery C, Speake BK and Cameron A, et al.: Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Br J Nutr.* 90:2003; 135.
60. Sanjurjo P, Ruiz-Sanz JI and Jimeno P, et al.: Supplementation with docosahexaenoic acid in the last trimester of pregnancy: maternal-fetal biochemical findings. *J Perinat Med.* 32:2004; 132.
61. Helland IB, Smith L and Saarem K, et al.: Maternal supplementation with very-long-chain $n-3$ fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 111:2003; e39.
62. Helland IB, Saugstad OD and Smith L, et al.: Similar effects on infants of $n-3$ and $n-6$ fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics.* 108:2001; E82.
63. Lauritzen L, Jorgensen MH and Mikkelsen TB, et al.: Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and $n-3$ fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids.* 39:2004; 195.
64. Jensen CL, Voigt RG and Prager TC, et al.: Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr.* 82:2005; 125.
65. Boris J, Jensen B and Salvig JD, et al.: A randomized controlled trial of the effect of fish oil supplementation in late pregnancy and early lactation on the $n-3$ fatty acid content in human breast milk. *Lipids.* 39:2004; 1191.
66. Makrides M, Neumann MA and Gibson RA: Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition. *Eur J Clin Nutr.* 50:1996; 352.
67. Gibson RA, Neumann MA and Makrides M: Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr.* 51:1997; 578.
68. Al MD, van Houwelingen AC and Hornstra G: Relation between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr.* 51:1997; 548.
69. Meyer BJ, Mann NJ and Lewis JL, et al.: Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids.* 38:2003; 391.
70. Astorg P, Arnault N and Czernichow S, et al.: Dietary intakes and food sources of $n-6$ and $n-3$ PUFA in French adult men and women. *Lipids.* 39:2004; 527.
71. Kuriki K, Nagaya T and Tokudome Y, et al.: Plasma concentrations of ($n-3$) highly unsaturated fatty acids are good biomarkers of relative dietary fatty acid intakes: a cross-sectional study. *J Nutr.* 133:2003; 3643.
72. Yamada T, Strong JP and Ishii T, et al.: Atherosclerosis and omega-3 fatty acids in the populations of a fishing village and a farming village in Japan. *Atherosclerosis.* 153:2000; 469.
73. Groh-Wargo S: Recommended enteral nutrient intakes. In: Groh-Wargo S, Thompson M and Cox J, eds. Nutritional care for high-risk neonates. 3rd edn. Los Angeles: Bonus Books; 2000:231.
74. Roy CC, Ste-Marie M and Chartrand L, et al.: Correction of the malabsorption of the preterm infant with a medium-chain triglyceride formula. *J Pediatr.* 86:1975; 446.
75. Hamosh M: Bile-salt-stimulated lipase of human milk and fat digestion in the preterm infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr 2 Suppl.* 1:1983; S248.
76. Liao TH, Hamosh P and Hamosh M: Fat digestion by lingual lipase: mechanism of lipolysis in the stomach and upper small intestine. *Pediatr Res.* 18:1984; 402.
77. Hamosh M: Digestion in the newborn. *Clin Perinatol.* 23:1996; 191.

78. Rings EH, Minich DM and Vonk RJ, et al.: Functional development of fat absorption in term and preterm neonates strongly correlates with ability to absorb long-chain fatty acids from intestinal lumen. *Pediatr Res.* 51:2002; 57.
79. Kovacs A, Funke S and Marosvolgyi T, et al.: Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 41:2005; 454.
80. Genzel-Boroviczeny O, Wahle J and Koletzko B: Fatty acid composition of human milk during the 1st month after term and preterm delivery. *Eur J Pediatr.* 156:1997; 142.
81. Bitman J, Wood DL and Mehta NR, et al.: Comparison of the cholesteryl ester composition of human milk from preterm and term mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 5:1986; 780.
82. Bitman J, Wood DL and Mehta NR, et al.: Comparison of the phospholipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants during lactation. *Am J Clin Nutr.* 40:1984; 1103.
83. Bitman J, Wood L and Hamosh M, et al.: Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 38:1983; 300.
84. Al-Tamer YY and Mahmood AA: Fatty-acid composition of the colostrum and serum of fullterm and preterm delivering Iraqi mothers. *Eur J Clin Nutr.* 58:2004; 1119.
85. Davis A and Baker S: The use of modular nutrients in pediatrics. *J Parenter Enteral Nutr.* 20:1996; 228.
86. Romera G, Figueras J and Rodriguez-Miguel JM, et al.: Energy intake, metabolic balance and growth in preterm infants fed formulas with different nonprotein energy supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 38:2004; 407.
87. Rey J, Schmitz J and Amedee-Manesme O: Fat absorption in low birthweight infants. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 296:1982; 81.
88. Hamosh M, Bitman J and Liao TH, et al.: Gastric lipolysis and fat absorption in preterm infants: effect of medium-chain triglyceride or long-chain triglyceride-containing formulas. *Pediatrics.* 83:1989; 86.
89. Sulkers EJ, von Goudoever JB and Leunisse C, et al.: Comparison of two preterm formulas with or without addition of medium-chain triglycerides (MCTs). I. Effects on nitrogen and fat balance and body composition changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 15:1992; 34.
90. Sulkers EJ, Lafeber HN and Degenhart HJ, et al.: Comparison of two preterm formulas with or without addition of medium-chain triglycerides (MCTs). II. Effects on mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 15:1992; 42.
91. Sulkers EJ, Lafeber HN and Sauer PJ: Quantitation of oxidation of medium-chain triglycerides in preterm infants. *Pediatr Res.* 26:1989; 294.
92. Sulkers EJ, Lafeber HN and van Goudoever JB, et al.: Decreased glucose oxidation in preterm infants fed a formula containing medium-chain triglycerides. *Pediatr Res.* 33:1993; 101.
93. Carnielli VP, Rossi K and Badon T, et al.: Medium-chain triacylglycerols in formulas for preterm infants: effect on plasma lipids, circulating concentrations of medium-chain fatty acids, and essential fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 64:1996; 152.
94. Rodriguez A, Raederstorff D and Sarda P, et al.: Preterm infant formula supplementation with alpha linolenic acid and docosahexaenoic acid. *Eur J Clin Nutr.* 57:2003; 727.
95. Telliez F, Bach V and Leke A, et al.: Feeding behavior in neonates whose diet contained medium-chain triacylglycerols: short-term effects on thermoregulation and sleep. *Am J Clin Nutr.* 76:2002; 1091.
96. Baumgart S, Pereira GR and Bennett MJ: Excretion of dicarboxylic acids in preterm infants fed medium- or long-chain triglycerides. *J Pediatr.* 125:1994; 509.
97. Henderson MJ and Dear PR: Dicarboxylic aciduria and medium chain triglyceride supplemented milk. *Arch Dis Child.* 61:1986; 610.
98. Whyte RK, Whelan D and Hill R, et al.: Excretion of dicarboxylic and omega-1 hydroxy fatty acids by low birth weight infants fed with medium-chain triglycerides. *Pediatr Res.* 20:1986; 122.
99. Wu PY, Edmond J and Auestad N, et al.: Medium-chain triglycerides in infant formulas and their relation to plasma ketone body concentrations. *Pediatr Res.* 20:1986; 338.
100. Wu PY, Edmond J and Morrow JW, et al.: Gastrointestinal tolerance, fat absorption, plasma ketone and urinary dicarboxylic acid levels in low-birth-weight infants fed different amounts of medium-chain triglycerides in formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 17:1993; 145.
101. Klenoff-Brumberg HL, Genen LH. High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short term growth of preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002777.
102. Klein CJ: Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr.* 132:2002; 1395S.

103. Carlson SE: Arachidonic acid status of human infants: influence of gestational age at birth and diets with very long chain $n-3$ and $n-6$ fatty acids. *J Nutr.* 126:1996; 1092S.
104. Carlson SE, Werkman SH and Tolley EA: Effect of long-chain $n-3$ fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr.* 63:1996; 687.
105. Carlson SE, Cooke RJ and Werkman SH, et al.: First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil $n-3$ supplemented formula. *Lipids.* 27:1992; 901.
106. Carlson SE, Werkman SH and Peeples JM, et al.: Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 90:1993; 1073.
107. Ryan AS, Montalto MB and Groh-Wargo S, et al.: Effect of DHA-containing formula on growth of preterm infants to 59 weeks postmenstrual age. *Am J Human Biol.* 11:1999; 457.
108. Vanderhoof J, Gross S and Hegyi T: A multicenter long-term safety and efficacy trial of preterm formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 31:2000; 121.
109. Innis SM, Adamkin DH and Hall RT, et al.: Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J Pediatr.* 140:2002; 547.
110. Clandinin MT, Van Aerde JE and Merkel KL, et al.: Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr.* 146:2005; 461.
111. O'Connor DL, Hall R and Adamkin D, et al.: Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics.* 108:2001; 359.
112. Groh-Wargo S, Jacobs J and Auestad N, et al.: Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Res.* 57:2005; 712.
113. Farquharson J, Cockburn F and Patrick WA, et al.: Effect of diet on infant subcutaneous tissue triglyceride fatty acids. *Arch Dis Child.* 69:1993; 589.
114. Fleith M and Clandinin MT: Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 45:2005; 205.
115. Alessandri JM, Guesnet P and Vancassel S, et al.: Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev.* 44:2004; 509.
116. Heird WC: Biochemical homeostasis and body growth are reliable end points in clinical nutrition trials. *Proc Nutr Soc.* 64:2005; 297.
117. Heird WC and Lapillonne A: The role of essential fatty acids in development. *Annu Rev Nutr.* 25:2005; 549.
118. Innis SM: Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol.* 554:2004; 27.
119. Makrides M, Gibson RA and Udell T, et al.: Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr.* 81:2005; 1094.
120. McCann JC and Ames BN: Is docosahexaenoic acid, an $n-3$ long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr.* 82:2005; 281.
121. SanGiovanni JP and Chew EY: The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 24:2005; 87.
122. Simmer K, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000375.
123. Smithers LG, McPhee AJ and Gibson RA, et al.: Visual development of preterm infants fed high dose docosahexaenoic acid. *Asia Pac J Clin Nutr.* 13:2004; S50.
124. Carlson SE, Werkman SH and Peeples JM, et al.: Long-chain fatty acids and early visual and cognitive development of preterm infants. *Eur J Clin Nutr.* 48 Suppl 2:1994; S27.
125. Carlson SE, Werkman SH and Rhodes PG, et al.: Visual-acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation. *Am J Clin Nutr.* 58:1993; 35.
126. O'Connor AR, Stephenson TJ and Johnson A, et al.: Visual function in low birthweight children. *Br J Ophthalmol.* 88:2004; 1149.
127. O'Connor DL, Jacobs J and Hall R, et al.: Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 37:2003; 437.
128. Calder PC and Grimble RF: Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 56 Suppl 3:2002; S14.

129. Harbige LS: Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of $n-6$ essentiality and the balance between $n-6$ and $n-3$. *Lipids*. 38:2003; 323.
130. Field CJ, Clandinin MT and Van Aerde JE: Polyunsaturated fatty acids and T-cell function: implications for the neonate. *Lipids*. 36:2001; 1025.
131. Jensi LJ, Bowker GM and Johnson MA, et al.: Docosahexaenoic acid-induced alteration of Thy-1 and CD8 expression on murine splenocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1236:1995; 39.
132. Field CJ, Thomson CA and Van Aerde JE, et al.: Lower proportion of CD45R0 + cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 31:2000; 291.
133. Cerbulo-Vazquez A, Valdes-Ramos R and Santos-Argumedo L: Activated umbilical cord blood cells from pre-term and term neonates express CD69 and synthesize IL-2 but are unable to produce IFN-gamma. *Arch Med Res*. 34:2003; 100.
134. Gasparoni A, Ciardelli L and Avanzini A, et al.: Age-related changes in intracellular TH1/TH2 cytokine production, immunoproliferative T lymphocyte response and natural killer cell activity in newborns, children and adults. *Biol Neonate*. 84:2003; 297.
135. Juretic E, Juretic A and Uzarevic B, et al.: Alterations in lymphocyte phenotype of infected preterm newborns. *Biol Neonate*. 80:2001; 223.
136. Juretic E, Uzarevic B and Petrovec M, et al.: Two-color flow cytometric analysis of preterm and term newborn lymphocytes. *Immunobiology*. 202:2000; 421.
137. Herz U and Petschow B: Perinatal events affecting the onset of allergic diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 4:2005; 523.
138. Satwani P, Morris E and van de Ven C, et al.: Dysregulation of expression of immunoregulatory and cytokine genes and its association with the immaturity in neonatal phagocytic and cellular immunity. *Biol Neonate*. 88:2005; 214.
139. Thornton CA, Upham JW and Wikstrom ME, et al.: Functional maturation of CD4 + CD25 + CTLA4 + CD45RA + T regulatory cells in human neonatal T cell responses to environmental antigens/allergens. *J Immunol*. 173:2004; 3084.
140. Holt PG: Programming for responsiveness to environmental antigens that trigger allergic respiratory disease in adulthood is initiated during the perinatal period. *Environ Health Perspect*. 106(Suppl 3):1998; 795.
141. Prescott SL, Macaubas C and Holt BJ, et al.: Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*. 160:1998; 4730.
142. Steffensen FH, Sorensen HT and Gillman MW, et al.: Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology*. 11:2000; 185.
143. Prescott SL and Calder PC: $n-3$ polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 7:2004; 123.
144. Nafstad P, Nystad W and Magnus P, et al.: Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma*. 40:2003; 343.
145. Dunstan JA, Mori TA and Barden A, et al.: Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 112:2003; 1178.
146. Miharshahi S, Peat JK and Marks GB, et al.: Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol*. 111:2003; 162.
147. Miharshahi S, Peat JK and Webb K, et al.: Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 15:2004; 517.
148. Miharshahi S, Vukasin N and Forbes S, et al.: Are you busy for the next 5 years? Recruitment in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *Respirology*. 7:2002; 147.
149. Peat JK, Miharshahi S and Kemp AS, et al.: Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 114:2004; 807.
150. Kidd P: Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*. 8:2003; 223.
151. Klein TW, Newton C and Larsen K, et al.: The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol*. 74:2003; 486.
152. Jump DB and Clarke SD: Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr*. 19:1999; 63.
153. Fan YY, McMurray DN and Ly LH, et al.: Dietary ($n-3$) polyunsaturated fatty acids remodel mouse T-cell lipid rafts. *J Nutr*. 133:2003; 1913.

154. De Caterina R and Massaro M: Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J Membr Biol.* 206:2005; 103.
155. Eschen O, Christensen JH and De Caterina R, et al.: Soluble adhesion molecules in healthy subjects: a dose-response study using *n*-3 fatty acids. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 14:2004; 180.
156. Wessel J: Feeding methodologies. In: Groh-Wargo S, Thompson M and Cox J, eds. *Nutritional care for high-risk neonates*. 3rd edn. Los Angeles: Bonus Books; 2000:321.
157. Connor WE, Lowensohn R and Hatcher L: Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids.* 31(Suppl):1996; S183.
158. Malcolm CA, Hamilton R and McCulloch DL, et al.: Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44:2003; 3685.
159. Helland IB, Saarem K and Saugstad OD, et al.: Fatty acid composition in maternal milk and plasma during supplementation with cod liver oil. *Eur J Clin Nutr.* 52:1998; 839.