УДК 615.21:616-008.9

[1]Слободенюк Т.Ф., [2]Кузнецова А.Ф.

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЧЕБНОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
[2]Краевой медицинский центр г. Читы, 5-е поликлиническое подразделение

Резюме. *Докозагексаеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая (ЭПК) кислоты – длинноцепочечные производные омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Они являются незаменимыми нутриентами для поддержания когнитивного здоровья человека. В обзоре представлены современные данные по проблеме недостаточного потребления омега-3 ПНЖК, рассмотрены результаты фундаментальных и клинических исследований, в которых показана взаимосвязь дефицита омега-3 ПНЖК со снижением интеллектуальных способностей и увеличением гиперреактивности детей, развитием болезни Альцгеймера и недементных нарушений когнитивных функций. В статье проведен анализ механизмов действия докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот: влияние на процессы нейровоспаления, апоптоза, пластичности нейрональных мембран, нейрогенеза, на метаболизм нейротрансмиттеров, выработку нейротрофического мозгового фактора (BDNF).*
Ключевые слова: *омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, когнитивные функции, нейровоспаление, мозговой нейротрофический фактор (BDNF).*

[1]Slobodenyuk T.F., [2]Kuznetsova A.F.

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND COGNITIVE DISORDERS: POTENTIAL MECHANISMS OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE ACTIONS

[1] Chita State Medical Academy, Chita, Russia
[2]Regional Medical Center, 5-th Outpatient Department

Summary. *Docosahexaenoic (DHA) and eicosapentaenoic (EPA) acids are long – chain derivatives of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA). They are essential nutrients for the maintenance of human cognitive health. The review presents current data on the problem of insufficient consumption of omega-3 PUFA as well as the results of fundamental and clinical studies, which testify to the relationship of omega-3 PUFA deficiency with a decrease in intellectual abilities and increase in hyperactivity of children, the development of Alzheimer's disease and non-enzymatic cognitive impairment. The article analyzes the mechanisms of action of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids: the impact on the processes of neuroinflammation, apoptosis, plasticity of neuronal membranes, neurogenesis, metabolism of neurotransmitters, the production of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).*
Key words: *omega-3 polyunsaturated fatty acids(PUFA), docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, cognitive functions, neuroinflammation, brain-derived neurotrophic factor (BDNF).*

В последние годы активно изучается влияние микронутриентов на интеллект человека. Получена существенная доказательная база по эффективности использования витаминов группы В, витамина D, магния, йода и др. для улучшения когнитивных функций [1]. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), принадлежащие к числу незаменимых нутриентов, стали предметом значительного внимания исследователей и врачей, как в нашей стране, так и за рубежом. За последние десятилетия накоплены данные, указывающие на важную роль этих соединений в поддержании баланса между физиологическими и патологическими процессами как в организме в целом, так и в головном мозге в частности [2].

Полиненасыщенные жирные кислоты представляют собой алифатические углеводородные цепи, содержащие 18 и более атомов углерода и две или более двойные связи. В зависимости от положения двойной связи по отношению к последнему углеродному атому ме-

тильной группы, обозначаемому греческой буквой омега (ω), различают несколько семейств полиненасыщенных жирных кислот: омега-9, омега-7, омега-6 и омега-3. К эссенциальным (незаменимым) ПНЖК относят: линолевую ($C_{18:2}$, ω-6) и α-линоленовую ($C_{18:3}$, ω-3) кислоты. Попадая в организм, эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты метаболизируются с помощью ферментной системы, представленной набором десатураз и элонгаз. Десатуразы вносят в молекулы жирных кислот дополнительные двойные связи, элонгазы удлиняют углеводородный скелет молекулы жирной кислоты на два атома углерода. Под действием этой ферментной системы в организме образуются наиболее важные в биологическом отношении их длинноцепочечные полиненасыщенные производные. Линолевая кислота превращается в арахидоновую кислоту ($C_{20:4}$, ω-6). Арахидоновая кислота является незаменимой только при недостатке линолевой кислоты в пище. Из α-линоленовой кислоты в клетках синтезируются эйкозапентаеновая кислота ($C_{20:5}$, ω-3) и докозагексаеновая кислота ($C_{22:6}$, ω-3), но с эффективностью лишь около 5%. В ряде исследований последних лет продемонстрировано, что обеспеченность докозагексаеновой кислотой (ДГК) и эйкозапентаеновой кислотой (ЭПК) зависит от генетически обусловленной активности десатуразы (ответственный ген FADS2). Полиморфизм гена FADS2 определяет у разных пациентов количество эндогенного образования ДГК и ЭПК из α-линоленовой кислоты [3]. При старении организма и некоторых хронических болезнях способность синтезировать ДГК и ЭПК полностью утрачивается. Кроме того, необходимо учитывать, что реакции элонгации и десатурации омега-3 и омега-6 ПНЖК катализируются одними и теми же ферментами, а жирные кислоты конкурируют в этих реакциях за ферменты. Поэтому избыток омега-6 ПНЖК будет подавлять синтез эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот из α-линоленовой кислоты. Этот эффект подчеркивает важность сбалансированного состава в пищевом рационе омега-3 и омега-6 ПНЖК. Многочисленные исследования говорят, что оптимальное соотношение омега-3 к омега-6 примерно один к пяти (от 1/4 до 1/10). Современный же образ жизни и рацион питания изменил расстановку сил в пользу омега-6 как 1 к 20. Преимущественно источником омега-6 является подсолнечное масло, с учетом его распространения такой перевес легко объясним. Таким образом, накопление ЭПК и ДГК в тканях является наиболее эффективным при их поступлении из экзогенных источников и при низких конкурирующих количествах омега-6 ПНЖК.

Млекопитающие организмы в значительной степени утратили способность к синтезу ряда длинноцепочечных ПНЖК. Такие полиненасыщенные жирные кислоты, как α-линоленовая, эйкозапентаеновая и декозагексаеновая, в большом количестве синтезируются фитопланктоном – пищевым субстратом для холодноводных морских рыб и других морских животных. В связи с этим морская рыба жирных и полужирных видов (лосось, макрель, сельдь, сардины, скумбрия, форель, тунец и др.) и некоторые морепродукты являются основным пищевым источником длинноцепочечных омега-3 ПНЖК для человека. В некотором количестве α-линоленовая кислота также содержится в ряде растительных масел (льняном, соевом маслах, маслах из семян крестоцветных), грецких орехах, семенах тыквы, темнозеленых листовых овощах. Омега-6 ПНЖК в достаточном количестве поступают в организм с растительной пищей. Линолевая кислота содержатся практически во всех растительных маслах и орехах. Арахидоновая и докозапентаеновая кислоты – производные линолевой кислоты, присутствуют в животных жирах, в красном мясе, мясе птиц, субпродуктах, сливочном масле, яйцах, рыбе.

Адекватное питание подразумевает под собой достаточное поступление всех макро- и микронутриентов, необходимых человеку в соответствии с его возрастом, физической активностью, функциональным состоянием органов и систем. Эпидемиологические исследования состояния фактического питания и здоровья взрослых и детей в различных регионах России, проводимые НИИ питания РАМН, у большей части населения выявляют нарушения пищевого статуса, наиболее распространенным, наряду с дефицитом животного белка, является дефицит полиненасыщенных жирных кислот на фоне избыточного поступления насыщенных животных жиров и трансгенных жиров [4]. Недостаточное потребление с пищей ПНЖК – проблема не только России. Такая ситуация характерна для западного типа питания.

Так, в недавно опубликованных результатах популяционных исследований о состоянии питания населения Великобритании показано, что, несмотря на активную пропаганду здорового питания, включая более широкое использование продуктов с высоким содержанием ПНЖК, потребление этого нутриента за последние 10 лет хоть и возросло, но все равно не достигло рекомендуемых величин [5]. Подобная ситуация отмечается также в странах с традиционно высоким потреблением продуктов морского происхождения. Оценка питания молодых здоровых мужчин и женщин в Норвегии показала, что уровень потребления насыщенных жиров у них находится на верхней границе рекомендуемой нормы, а ПНЖК – на нижней [6].

Между тем недостаток эссенциальных ПНЖК, несмотря на их небольшой в количественном выражении объем по отношению к питательным веществам рациона, может быть определяющим для здоровья человека.

История изучения омега-3 ПНЖК началась с работы профессора Х. Синклера, который еще в 1956 г. заинтересовался вопросом, почему у гренландских эскимосов практически не бывает сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, у гренландских эскимосов статистика фиксировала небывало низкую заболеваемость инфарктом миокарда – 2:100 000 населения (для сравнения, в Калифорнии в то время этот показатель составлял 280:100 000 населения). Кроме того, у них отмечались очень редкие случаи возникновения бронхиальной астмы, и практически полностью отсутствовала заболеваемость сахарным диабетом 2 типа. Х. Синклер предположил, что причиной столь удивительного парадокса является рацион эскимосов, который состоял исключительно из рыбы и тюленьего жира. В свое время работы ученого не получили должного признания, однако проведенные в дальнейшем исследования подтвердили существование «эскимосской легенды» и выявили ее причину. Полученный мультифакторный анализ показал, что причина парадокса заключалась в высоком содержании в пищевом рационе омега-3 ПНЖК, в частности эйкозапентоеновой и декозагексаеновой ПНЖК [7]. В настоящее время доказано, что длинноцепочечные омега-3 ПНЖК способствуют нормализации липидного профиля и замедляют атерогенез; предотвращают тромбообразование, защищая от раннего развития ишемической болезни сердца, инфаркта, инсульта; восстанавливают эластичность и тонус сосудов, снижают артериальное давление; оказывают лечебное действие при сахарном диабете, метаболическом синдроме [8]. В то время как роль омега-3 ПНЖК в лечении кардиологических и терапевтических заболеваний общеизвестна, применение омега-3 ПНЖК в неврологии и психиатрии имеет сравнительно недавнюю историю. Однако результаты систематического анализа показали, что как с фундаментальной, так и с практической точек зрения применение омега-3 ПНЖК, прежде всего в форме ДГК, имеет широкие перспективы в терапии и профилактике деменции, возрастного снижения когнитивных способностей, депрессии, инсульта, нарушений зрения, разнообразной неврологической патологии у детей.

Омега-3 ПНЖК и деменция.

Наиболее выраженное когнитивное снижение имеет место при разных формах деменции, среди которых значительное место занимает болезнь Альцгеймера (БА). Когнитивный дефицит при БА может нарастать в течение многих лет, что дает возможность для проведения лечебно-профилактических мероприятий. Поэтому исследование потенциально модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений, таких как диета, имеет большое значение для профилактики БА и других нейродегенеративных заболеваний. Дефицит ДГК стимулирует повреждение нейронов, а добавки ДГК в пищу значительно снижают накопление амилоидного белка, синаптический дефицит и улучшают когнитивные функции. При изучении аутопсийного мозга было выявлено, что при БА уровни ДГК были снижены в височной коре, среднефронтальной коре и мозжечке по сравнению с контрольной группой, при этом степень выраженности деменции по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) положительно коррелировала с соотношением ДГК/линоленовая кислота в височной коре и средней лобной коре [9]. L.B. Lopez и соавторы при обследовании 266 мужчин и женщин 67-100 лет определяли наличие неврологических и нейропсихологических признаков деменции, одновременно оценивая по специальному опроснику потребление рыбы и определяя содер-

жание ДГК в плазме крови. Было установлено, что высокое потребление ДГК с пищей и высокое содержанием ДГК в крови снижает риск деменции на 73%, в том числе деменции альцгеймеровского типа [10]. M. Morris и соавторы в течение 3-х лет вели наблюдение когорты из 815 участников 65-94 лет. Участники, потреблявшие рыбу один и более раз в неделю, имели на 60% меньший риск развития БА по сравнению с теми, кто употреблял рыбу реже, чем 1 раз в месяц, с учетом поправок на возраст и другие факторы риска [11]. Еще в одной работе было продемонстрировано, что у 899 обследованных мужчин и женщин (средний возраст — 76 лет), которые находились под наблюдением в течение 9 лет, деменция была диагностирована у 99 человек, в том числе БА — у 71. После поправок на возраст, пол, вариант ε4 гена APOE, гомоцистеин плазмы и уровень образования стало, очевидно, что пациенты в верхнем квартиле по содержанию ДГК в плазме крови (измерения на момент начала исследования) имели пониженный риск деменции [12]. Таким образом, клинические исследования указывают на тормозящее влияние омега-3 ПНЖК на развитие процесса нейродегенерации, приводящего к развитию деменции.

Нейродегенеративные заболевания, включая БА, являются всего лишь одной из причин деменции. Сосудистая деменция, обусловленная нарушениями церебрального кровотока, гораздо более распространена. Будучи обусловлена факторами сердечно-сосудистого риска, сосудистая деменция может быть значительно замедлена за счет нормализации макро- и микронутриентного состава диеты.

Омега-3 ПНЖК и недементные когнитивные нарушения.

Клинические и эпидемиологические исследования указывают на связь между обеспеченностью омега-3 ПНЖК и когнитивными способностями в разных возрастных группах. У пожилых достаточная обеспеченность омега-3 ПНЖК замедляет проявления когнитивного дефицита, у детей и лиц среднего возраста регулярное потребление омега-3 ПНЖК способствует лучшему выполнению когнитивных тестов. Исследование жирнокислотного состава крови у 50 пациентов 65 лет и старше с умеренными когнитивными нарушениями и 29 здоровых лиц контрольной группы показало, что у пациентов с когнитивными нарушениями уровни ЭПК были достоверно ниже, а уровни арахидоновой кислоты достоверно выше по сравнению с контрольной группой [13].

В одном из исследований были изучены 280 здоровых добровольцев 35-54 лет, не имеющих нервно-психических расстройств и не принимавших пищевые добавки, содержащие рыбий жир. Измеряли содержание ЭПК и ДГК в фосфолипидной фракции сыворотки крови. Участники заполняли психосоциальные опросники с оценкой образа жизни (нейропсихологические тесты WMS-3, WASI и еще 4 специализированных опросника когнитивных функций). Более высокое содержание ДГК в крови было связано с достоверно более высоким баллом в тестах вербальной и рабочей памяти. Найденные связи сохранялись при введении поправок на образование и недостаточный словарный запас участников [14]. Корреляция между потреблением омега-3 ПНЖК, уровнем омега-3 ПНЖК в плазме и способностью к ассоциативному мышлению было исследовано в крупно-масштабном эпидемиологическом исследовании ARIC («Athero sclerosis Risk in Communities»). В этом проспективном 6-летнем исследовании изучалась когорта из 10 065 американцев в возрасте 50-65 лет. Оценку когнитивного состояния пациентов проводили по тестам отсроченного воспроизведения слов (Delayed Word Recall), тестов шкалы Векслера для взрослых и ассоциативной беглости речи (Word Fluency Test). Одновременно оценивали диетарное потребление омега-3 ПНЖК и измеряли уровень омега-3 ПГЖК в плазме с помощью газовой хроматографии. Результаты анализа данных указали на значимую корреляцию между уровнем потребления омега-3 ПНЖК и показателями когнитивных тестов, а именно, увеличение содержания омега-3 ПНЖК в крови на 1 стандартное отклонение соответствовало снижению риска потери ассоциативной словесной беглости на 21%, особенно среди гипертоников [15].

Омега-3 ПНЖК и когнитивное здоровье детей.

Одной из самых важных областей применения препаратов омега-3 ПНЖК является педиатрия. Для здоровья мозга плода и ребенка омега-3 ПНЖК имеют еще большее значе-

ние, чем у взрослого человека. Мозг на 60% состоит из сбалансированных по составу жиров. Этот баланс принципиально необходим для формирования всех отделов мозга и сетчатки глаза. Следует отметить, что среди омега-3 ПНЖК, найденных в веществе головного мозга новорожденных, преобладает именно докозагексаеновая кислота, а среди омега-6 ПНЖК – арахидоновая кислота [16]. Однако дефицит последней наблюдается редко, так как она содержится во многих пищевых продуктах. В то же время докозагексаеновая кислота в значительных количествах обнаружена только в определенных сортах рыбы, поэтому ее восполнение в необходимых количествах затруднено. Таким образом, дефицит докозагексаеновай кислоты наблюдается гораздо чаще, чем дефицит арахидоновой кислоты. Мозг плода весьма уязвим к дисбалансу жиров. Пластичность мембран клеток мозга (а это память, внимание, абстрактное мышление и т.д.) в значительной степени определяется присутствием в них омега-3 ПНЖК [3].

Экспериментальные исследования показали, что потребление матерью эссенциальных омега-3 ПНЖК во время беременности и лактации воздействует на поведение, показатели двигательных и когнитивных функций потомства. Обеспеченность ДГК при рождении связана с точностью мелкой моторики и остротой зрения ребенка. Рандомизированное исследование 122 пар мать–ребенок продемонстрировало, что назначение женщинам 1,5 г/сут. омега-3 ПНЖК в течение 4 мес. лактации по сравнению с плацебо (оливковое масло), имеет долговременный эффект на когнитивные способности детей. Дети, рожденные от участвующих в исследовании матерей, прошли специализированное нейропсихологическое тестирование в возрасте 7 лет. Показано, что скорость правильного выполнения когнитивных тестов была тем выше, чем выше было потребление омега-3 ПНЖК матерями. Результаты мнестических тестов в возрасте 7 лет выявили значимую корреляцию с содержанием ДГК в эритроцитах в возрасте 4 месяцев [17]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 175 детей в возрасте 4 лет были рандомизированы для получения 400 мг ДГК в сутки или плацебо в течение 4 мес. Результаты регрессионного анализа указали на статистически значимую положительную корреляцию между уровнем ДГК в крови и улучшением результатов тестирования вербальной памяти и заучивания слов [18].

Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты положительно влияют на развитие мозга не только у плода и у детей раннего возраста, но и у детей старшего возраста. Омега-3 ПНЖК могут улучшать состояние детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Патология, известная как «синдром дефицита внимания с гиперактивностью» (СДВГ) — крупная медико-педагогическая проблема. Клиника этого расстройства начинается в раннем возрасте и проявляется такими симптомами, как трудность концентрации внимания, гиперактивность, плохо управляемая импульсивность и, в целом, недостатком самоконтроля над поведением в ответ на конкретные требования окружающей обстановки. Накопленные данные показывают, что дополнение диеты омега-3 ПНЖК способствует компенсации поведенческих проблем и трудностей обучения пациентов с СДВГ [19]. Особый интерес представляет изучение электромагнитной активности мозга в зависимости от приема омега-3 ПНЖК. В одном из проведенных исследований дети в возрасте 8–10 лет получали плацебо, среднюю (400 мкг/сут.) или повышенную (1200 мг/сут.) дозу докозагексаеновой кислоты в течение 8 нед. Относительные изменения в коре головного мозга во время тестов на внимание были определены посредством функциональной магнитно-резонансной томографии. На 8-й неделе исследования содержание докозагексаеновой кислоты в мембранах эритроцитов возрастало на 47% в группе со средней дозой и на 70% — в группе с высокой дозой нутриента. В группе плацебо содержание докозагексаеновой кислоты снизилось на 11%. Во время проведения тестов на внимание у детей, получавших докозагексаеновую кислоту, были отмечены значительные изменения, по сравнению с исходными данными, в активизации дорсолатеральной префронтальной коры головного мозга, чего не наблюдалось в группе плацебо. Эти изменения сопровождались улучшением контроля поведения. Кроме того, чем выше была доза докозагексаеновой кислоты, тем сильнее уменьшалась активация мозжечка, что соответствова-

ло снижению гиперактивности. Содержание докозагексаеновой кислоты в эритроцитах положительно коррелировало с активацией дорсолатеральной префронтальной коры [20].

Механизмы влияния омега-3 ПНЖК на когнитивный статус.

Структурная функция ПНЖК. Чрезвычайно важная биологическая роль ПНЖК определяется их структурной функцией. ПНЖК являются ключевыми компонентами фосфолипидов, встроенных в клеточные мембраны. Это определяет целый ряд их свойств, особенно текучесть, что в свою очередь влияет на активность всех без исключения клеток организма. Текучесть обеспечивается особыми физико-химическими свойствами ПНЖК. С увеличением длины углеводородной цепи и количества двойных связей падает температура плавления жирных кислот. Так, появление одной двойной связи в молекуле насыщенной стеариновой кислоты (18:0) и образование мононенасыщенной олеиновой кислоты (18:1) снижает температуру плавления с 60 до 16°С. Арахидоновая, эейкозапентаеновая и докозозагексаеновая кислоты при температуре тела 36-37°С становятся жидкими веществами. Текучее состояние мембран, придаваемое им ПНЖК, позволяет создавать оптимальные условия для функционирования встроенных в мембрану ферментов, клеточных насосов, ионных каналов, дает возможность поддерживать активность клеточных рецепторов и, соответственно, обеспечивает правильное распознавание ими медиаторов и сигнальных молекул [19]. Омега-3 ПНЖК, увеличивая пластичность мембран эритроцитов, повышают их деформируемость, что способствует возрастанию текучести крови и оптимизации процесса транспорта кислорода к нейронам ЦНС [21].

Омега-3 ПНЖК и нейровоспаление. Воспалительный процесс лежит в основе патогенеза практически всех болезней и патологических состояний. Нейровоспаление, сопровождающее основную долю заболеваний ЦНС, признано ключевым компонентом развития когнитивных нарушений [22]. В регуляции естественного течения воспалительной реакции участвуют молекулы различной биохимической природы. Одну из центральных позиций занимают метаболиты полиненасыщенных жирных кислот – эйкозаноиды. Эйкозаноиды – это производные омега-6 ПНЖК (арахидоновой) или омега-3-ПНЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), в основе которых находится 20-членная углеродная цепь (отсюда их название «eicosa», что по-древнегречески означает «двадцать») [23]. Наиболее известна так называемая классическая разновидность эйкозаноидов, которые образуются в каскаде «арахидоновой кислоты». К ним относятся семейства простаноидов и лейкотриенов. Появление простаноидов определяется «работой» связанных с клеточной мембраной ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) и простагландин-эндопероксид-синтетазы, которые катализируют окисление арахидоновой кислоты до неустойчивого $ПГG_2$, а затем восстанавливают его до $ПГН_2$ – предшественника всех простагландинов, простациклина и тромбоксана. Эти субстанции образуются внутриклеточно под влиянием собственных микросомальных ферментов, таких как $ПГЕ_2$-синтетазы, простациклин и тромбоксан-синтетазы [24, 25].

Как известно, ЦОГ представлена в виде двух изоформ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая является конституциональной, постоянно присутствует в тканях. Она ответственна за относительно медленный, но постоянный синтез простаноидов, выступающих в роли короткоживущих «тканевых гормонов», регулирующих многие физиологические функции организма. ЦОГ-2 является индуцируемым ферментом – ее появление на клеточной мембране происходит под влиянием механической травмы клетки или провоспалительных стимулов. Ведущую роль здесь играют ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1 и ИЛ-6. ЦОГ-2 обеспечивает появление большого количества субстрата для образования простаноидов второй серии ($ПГЕ_2$, $ПГF_{2\alpha}$, $ПГD_2$, 15d-$ПГJ_2$ и $ПГI_2$, $ТКА_2$), принимающих самое активное участие в развитии и прогрессировании воспалительной реакции. Одновременно появляются рецепторы, взаимодействие с которыми обеспечивает развитие биологических эффектов простаноидов: «подключение» внутриклеточных провоспалительных сигнальных путей, активация и привлечение в область воспаления макрофагов, нейтрофилов, активация Т-лимфоцитов, вазодилатация и увеличение проницаемости сосудов, локальный тромбоз и др. [24].

Еще одно производное арахидоновой кислоты – лейкотриены ЛТЕВ$_4$, ЛТЕС$_4$, ЛТЕD$_4$, и ЛТЕЕ$_4$. Их образование зависит от активности фермента 5-липоксигеназы (5-ЛОГ). Данный фермент, как и ЦОГ-2, является индуцируемым, экспрессия его белков происходит при активации провоспалительных сигнальных путей на фоне повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}. Лейкотриены хорошо известны как участники развития аллергических реакций и «провокаторы» бронхоспазма при бронхиальной астме. Но наряду с этим, лейкотриены также выступают в роли мощных хемоаттрактантов, привлекающих в область воспаления и активирующих моноциты, нейтрофилы и эозинофилы [25].

Как известно, омега-3 ПНЖК и их метаболиты обладают противовоспалительными свойствами. Их рассматривают в качестве потенциальных средств профилактики и лечения неврологических заболеваний, сопровождающихся реакцией нейровоспаления. Первоначальные гипотезы о механизмах противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК основывались на идее о том, что воспаление является самоограничивающим процессом, который начинается с выработки провоспалительных медиаторов, способствующих притоку полиморфоядерных лейкоцитов, фагоцитов и макрофагов, и продолжается до тех пор, пока продукция медиаторов не прекратится. В подобной модели воспаления омега-3 ПНЖК лишь сокращали продукцию провоспалительных простаноидов и лейкотриенов, замещая арахидоновую кислоту в фосфолипидах клеточных мембран и конкурентно вытесняя ее из метаболических реакций, катализируемых ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. Позже стало известно, что разрешение воспаления является активным процессом, в котором также участвует определенный набор медиаторов. Профессор C.N. Serhan и его исследовательская группа открыли и охарактеризовали эти медиаторы, являющиеся окисленными производными ЭПК и ДГК, которые активно синтезируются при воспалении и обладают потенциальными противовоспалительными свойствами [26]. В «каскаде арахидоновой кислоты» из эйкозапентаеновой кислоты образуются простаноиды третей серии с вазоактивными, антиагрегантными и противовоспалительными эффектами (простагландины ПГЕ$_3$, ПГD$_3$, простациклин ПГI$_3$, ТКА$_3$) и лейкотриены пятой серии (ЛТЕВ$_5$, ЛТЕС$_5$, ЛТЕD$_5$, ЛТЕЕ$_5$), обладающие противоположными свойствами к эйкозаноидам, образующимся из омега-6 ПНЖК. Из эйкозапентаеновой и декозагексаеной кислот также образуются резольвины, а из декозагексаеной кислоты – протектины [27]. В то время как синтез провоспалительных простагландинов и лейкотриенов происходит на начальной стадии воспалительного процесса, продукция противовоспалительных медиаторов начинается на стадии разрешения воспаления.

Центральную позицию среди гуморальных факторов, способствующих разрешению воспаления, занимают резольвины. Термин «резольвины» (от англ. resolution phase interaction products) отражает их роль в качестве медиаторов фазы разрешения воспаления. Резольвины подразделяют на 2 типа в зависимости от кислоты-предшественника: резольвины Е-серии (РЕ), синтезируемые из эйкозапентаеновой кислоты и резольвины D-серии, синтезируемые из докозагексаеновой кислоты. К резольвинам Е-серии относят резольвин Е1 (РЕ1), резольвин Е2 (РЕ2) и резольвин Е3 [28, 29]. К резолвинам D-серии шесть различных производных (PD1-6). Синтез резольвинов происходит в эпителиальных и эндотелиальных клетках при взаимодействии последних с макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Эти соединения чрезвычайно активны. Они проявляют свое действие в дозах, определяемых в пико- и нанограммах [24, 25]. Резольвины характеризуются различными биологическими эффектами, направленными на прекращение агрессии клеток воспалительного ответа и прогрессирования воспалительной реакции. Они предотвращают хемотаксис и миграцию макрофагов и нейтрофилов в область воспаления; блокируют внутриклеточные апоптотические сигнальные пути, в частности, связанные с активацией ядерного фактора каппа В (NF-κB) и продолжение синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, ИНФ-γ) и хемокинов (CXCL2, CXCL5, CXCL8), в том числе и в микроглиоцитах; способствуют выработке противовоспалительных цитокинов (ИЛ10); блокируют провоспалительные эффекты простагландинов второй серии и лейкотриенов четвертой серии; способствуют апоптозу «отра-

ботавших» нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и лимфоцитов; стимулируют фагоцитоз подвергшихся апоптозу клеток «воспалительного ответа» (эфферoцитоз) [26].

Недавно изучены биологические эффекты еще одного производного ДГК – нейропротектина D1 (ПТD1). Нейропротектин D1 синтезируется с помощью индуцируемого фермента 15-липоксигеназы (15-ЛОГ) во многих клетках, в частности в клетках мозга, Т-хелперах, эпителии сетчатки, активированных нейтрофилах и др. Это вещество обладает противовоспалительным и нейропротекторным потенциалом, который реализуется путем блокады внутриклеточных сигнальных путей (NF-κB), снижения экспрессии ЦОГ-2 и подавления синтеза провоспалительных ПГ. ПТD1 участвует в регуляции синтеза белков семейства B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), расположенных на поверхности митохондрий и оказывающих мощное антиапоптотическое действие, связанное, в частности, с ингибицией ферментов каспаз [26]. Имеются данные, что снижение синтеза ПТD1 может играть важную роль в развитии таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера [30].

ПD1 обнаруживают в гиппокампе в первые 24 часа после реперфузии, которой предшествовала окклюзия средней мозговой артерии. На фоне интрацеребровентрикулярного введения ПD1 при ишемии-реперфузии, наблюдалось существенное снижение лейкоцитарной инфильтрации в саиппокампе и коре, а также значительное уменьшение пораженной области и снижение гиппокампальной экспрессии генов NF-κB и ЦОГ-2 [31]. На клеточной линии нейронов человека показано, что ПD1 снижает высвобождение бета-амилоидных пептидов Aβ40 и Aβ42, а также Aβ42-индуцированную экспрессию провоспалительных генов. Исследование жирнокислотного состава гиппокампов людей, страдавших болезнью Альцгеймера, демонстрировало двукратное снижение содержание неэтерифицированной ДГК и двадцатикратное снижение содержания ПD1 по сравнению с контролем. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение содержания ДГК и ее производных является потенциальной терапевтической мишенью при лечении нейродегенеративных патологий [30].

Клетки микроглии являются основными иммунными клетками головного мозга. Показано, что внесение в культуральную среду BV-2-микроглиальных клеток от 3 до 30 μM ДГК или ЭПК снижает вызванное интерфероном-γ (ИФН-γ) повышение экспрессии генов маркеров воспаления (iNOS, ЦОГ-2, ФНО-α). Клетки линии BV-2 после стимуляции бактериальными липополисахаридами (ЛПС) экспрессируют высокие уровни мРНК и белков iNOS, ЦОГ-2 и ФНО-α, которые снижаются дозозависимым образом при добавлении 10, 20, или 30 μM ЭПК [32]. M.M. Rogero et al., продемонстрировали, что добавление 30 μM ДГК после стимуляции ЛПС существенно снижает экспрессию CD-14 и толл-подобных рецепторов 4 (TLR-4) на поверхности клеток, подавляя, таким образом, иммунный ответ и воспаление [33]. Кроме того, в данной ситуации наблюдалось уменьшение экспрессии ФНО-α, ИЛ-1β и NFκB. На культуре клеток глиомы C6 показано, что добавление ЭПК в концентрациях от 25 до 100 μM дозозависимым образом снижает ИЛ-1β-индуцированную экспрессию гена ИЛ-6. Подобный эффект наблюдается и при добавлении 50 μM ДГК. Антагонисты рецепторов PPARγ и PPARα, блокируя влияние ЭПК на экспрессию ИЛ-6, подтверждают участие PPAR в реализации противовоспалительного действия ЭПК [34].

Омега-3 ПНЖК и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF). В последнее время выявлен еще один важный механизм воздействия докозагексаеновой кислоты на ЦНС и когнитивные функции, заключающийся в регуляции уровня нейротрофического фактора головного мозга BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor). Уменьшение концентрации ДГК в головном мозге плода и новорожденного коррелирует с падением экспрессии нейротрофического фактора — BDNF. Напротив, при оптимальном поступлении в организм препаратов докозагексаеновой кислоты повышается уровень мРНК BDNF и самого нейротрофического фактора в коре головного мозга и гиппокампе [31]. BDNF обеспечивают рост и развитие головного мозга в эмбриогенезе. Достаточный уровень нейротрофического фактора особенно важен в период структурного и функционального развития лобной коры и гиппокампа [2, 4]. Установлено, что нарушение выработки BDNF в гиппокампе в пренатальном периоде способствует последующей когнитивной дисфункции у взрослых [35]. BDNF обес-

печивает также образование и функционирование нейронных сетей в постнатальном периоде. Многочисленные данные указывают на то, что нарушения сигнализации BDNF являются звеньями патогенеза многих заболеваний, включая хорею Хантингтона, болезнь Альцгеймера, депрессию и др. [36, 37]. Кроме того, установлена роль BDNF в восстановлении функций при травматических и сосудистых поражениях нервной системы.

BDNF – это высокомолекулярный димерный полипептид, имеющий молекулярную массу 27,2 кДа. Результаты целого ряда исследований показывают, что BDNF экспрессируется многими типами клеток: нейронами различного фенотипа и локализации, астроцитами, нейронами в очагах повреждения ЦНС, фибробластами, шванновскими клетками, мегакариоцитами/тромбоцитами, клетками гладкой мускулатуры. Особенно высокий уровень экспрессии BDNF был обнаружен в области гиппокампа и коры головного мозга, что предполагает наиболее полное выполнение белком своих основных функций в данных отделах ЦНС. В настоящее время известны по меньшей мере 2 типа рецепторов к BDNF: низкоафинные рецептор $p75^{NTR}$ и высокоафинный тирозинкиназный рецептор тип B (TrkB). Активация TrkB-рецептора инициирует каскады фосфорилирования, что в свою очередь, приводит к синтезу белка в нейронах, росту аксонов, созреванию дендритов, увеличивая синаптическую пластичность. В соответствии с локализацией TrkB-рецептора в аксональных терминалях и дендритных шипиках, BDNF влияет на пресинаптическую и постсинаптическую передачу сигнала в коре головного мозга и гиппокампе [38]. Установлено, что BDNF участвует в процессах формирования синаптической пластичности, влияя на некоторые формы долговременной потенциации синаптической передачи (long-term potentiation, LTP) и долговременной депрессии (long-term depression, LTD), лежащие в основе процессов обучения и памяти [36]. Накопленные знания позволяют утверждать, что центральную роль в процессах обучения и памяти, процессах консолидации (перехода кратковременной памяти в долговременную) играет отдел лимбической системы головного мозга – гиппокамп. В исследованиях in vivo установлено, что у мышей с повышенной экспрессией укороченных форм рецептора TrkB, с нокаутом гена BDNF ослабляется пространственное обучение. Такой же эффект наблюдался в экспериментах с применением антител, блокирующих функции BDNF.

Для развития нейрофизиологического коррелята памяти – долговременной потенциации синаптической передачи (LTP) – важное значение имеет активность NMDA-рецепторов мембран клеток (N-метил-D-аспартат) в гиппокампе и нейронах коры. Данные первых экспериментов, связывающих системы глутамата и BDNF, были опубликованы около 20 лет назад. C.R. Jarvis et al. предположили, что BDNF может служить подобным глицину лигандом для NMDA-рецептора [39]. D.K. Song и соавторы продемонстрировали, что BDNF усиливает синаптическую трансмиссию между нейронами гиппокампа через NMDA-рецепторы [40]. В настоящее время установлено, что BDNF повышает активность фосфорилирования NR1- и NR2B-субъединиц NMDA-рецепторов и увеличивает количество открытых NMDA-рецепторами каналов [41].

Кодирование синаптических событий, как и формирование долговременной памяти, требует стабилизации и поддержания активного состояния AMPA-рецепторов. Спорным вопросом остается действие BDNF на ионотропные трансмембранные AMPA-рецепторы глутамата (рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), активация которых опосредует быструю синаптическую передачу в ЦНС. В ряде работ с культурами нейронов гиппокампа было показано, что применение BDNF приводит к подавлению пропускной способности AMPA-рецепторов, зависящей от тирозин-киназной активности, что связано с активацией BDNF/TrkB-FL-сигнальных механизмов. С другой стороны, существуют данные о повышении уровня поверхностной экспрессии AMPA-рецепторов, опосредованной действием BDNF, включая движение субъединиц AMPA-рецептора в синапсе [42]. H. Jourdi et al. выявили новую роль BDNF в долговременном поддержании активности субъединиц AMPA-рецепторов и связанных с ними скаффолд-белков в синапсах, что подтверждает роль BDNF в качестве ключевого регулятора синаптической консолидации [43].

BDNF регулирует баланс возбуждающих (глутамат) и тормозных (ГАМК) медиаторных реакций в мозге. BDNF модулирует постсинаптическое торможение ГАМК-ергической нейротрансмиссии за счет увеличения активности $ГАМК_A$ рецепторов [44], что является важным механизмом, так как для нормального функционирования центральной нервной системы (ЦНС) необходимо поддержание баланса между торможением и возбуждением.

Содержание ацетилхолина также регулируется BDNF. Среди нейромедиаторов едва ли не основным когнитивным метаболитом считается ацетилхолин, а холинергическим механизмам мозга, обеспечивающим преимущественно информационную составляющую процесса обучения, отводится главное место в процессах памяти. Считают, что BDNF повышает активность холинацетилтрансферазы в структурах переднего мозга. С другой стороны, срезы базального ядра Мейнерта, помещенные в среду с низким содержанием BDNF, демонстрируют быструю дегенерацию холинергических нейронов. Значение этого механизма регуляции холинергической системы для когнитивной деятельности подтверждается моделированием холинергического дефицита путем введения антисыворотки BDNF прямо в зубчатую извилину гиппокампа. Нейтрализация BDNF приводит к нарушению выработки следа памяти при решении когнитивных задач. Для понимания роли нейромедиаторов глутамата и ацетилхолина в процессах научения и памяти важен их синергичный характер взаимодействия на уровне афферентов в неокортексе и гиппокампе. В гиппокампе ацетилхолин, вызывая деполяризацию мембран клеток зубчатой извилины, повышает чувствительность NMDA-рецепторов к глутамату, что усиливает синаптическую пластичность [36]. В патогенезе деменции альцгеймеровского типа ключевым событием считают нарушение синаптической передачи в холинергических и глутаматергических синапсах, что влечет появление серьезных расстройств внимания и памяти и отражается на патохимических и патоморфолических изменениях нервной ткани мозга. Потеря части холинергических нейронов ведет к экспрессии генов воспалительного ответа и нейроапоптоза.

BDNF тесно связан с серотонинергической (5-HT) системой мозга. Огромным числом исследований установлено участие 5-HT в регуляции разнообразных форм поведения, мотивации, в выработке адаптивных навыков и организации процесса консолидации следа памяти [45]. Тесная связь BDNF и 5-HT продемонстрирована многочисленными исследованиями и не вызывает сомнения. Отчетливое влияние BDNF на 5-HT-систему выявлено в опытах на культуре клеток ядер шва 14-дневного эмбриона крысы - было установлено, что 18-часового воздействия BDNF оказалось достаточно, чтобы почти вдвое увеличить число 5-HT-нейронов и рост аксонов. Этот эффект сочетался с увеличением уровня мРНК генов, кодирующих 5-HT-транспортер (SERT), 5-HT1A и 5-HT1B – рецепторы, и осуществлялся через TrkB-рецепторы BDNF, поскольку предотвращался блокатором тирозинкиназы – генистеином [46]. BDNF, введенный в средний мозг или интравентрикулярно, повышал уровень серотонина и его основного метаболита – 5- гидроксииндолуксусной кислоты Также было отмечено и повышение уровня дофамина, но оно было более локальным и ограничивалось стриатумом. BDNF оказывал защитное действие при повреждении 5-HT-нейронов нейротоксином, главным образом увеличивая число 5-HT-аксонов. Значительное, длительно сохраняющееся повышение экспрессии ключевого гена синтеза серотонина в мозге – триптофангидроксилазы-2, а также генов 5-HT1A- и 5-HT2A-рецепторов было отмечено и после однократного центрального введения BDNF [47].

В настоящее время считается доказанным тот факт, что нейробиологические субстраты памяти связаны с управляемым контролем синаптической активности, ремоделированием нейронных сетей и формированием новых нейрональных структур в процессе нейрогенеза. Трансформация нейрональных предшественников и образование новых клеток осуществляется при содействии множества химических факторов, среди которых особое место принадлежит нейротрансмиттерам (дофамину, серотонину, ГАМК, ацетилхолину), а также нейротрофическому фактору мозга (BDNF). BDNF выполняет дивергентную функцию в контроле нейрогенеза в течение всей жизни индивидуума. В первичных исследованиях было установлено, что его введение в субвентрикулярную зону стимулирует образование нейробластов и

способствует последующей селекции клеток [48]. Инфузия BDNF в боковые желудочки мозга взрослых крыс приводила к удвоению числа новых нейронов в ольфакторной зоне. Важным оказалось наблюдение, что BDNF стимулировал новообразование нейронов не только в классических зонах (субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине), но и в полосатом теле, таламусе и перегородке мозга. Опыты на генетически модифицированных мышах с пониженной экспрессией BDNF выявили уменьшение числа новых клеток в ольфакторной зоне вследствие сниженной пролиферации прогениторов. Установлено также, что у животных с трансгенным дефицитом нейротрофического рецептора TrkB выявляется ограниченное выживание новообразованных нейронов, и основная часть популяции погибает в процессе миграции. Из этих экспериментов можно заключить, что BDNF играет важную роль в селекции и миграции нейробластов в процессе трансформации [49, 50].

Выявление значимой роли BDNF в регуляции когнитивных функций, стимуляции нейропластичности открывает перед исследователями новые возможности в лечении и профилактике сосудистых, травматических, нейродегенеративных заболеваний, нарушений памяти и внимания у детей различного возраста. Однако доставка больших белковых молекул к различным структурам нервной системы остается трудно преодолимым препятствием. В связи с этим открытие BDNF-стимулирующих эффектов у омега-3 ПНЖК и, в частности, у докозагексаеновой кислоты является весьма перспективным.

Таким образом, омега-3 ПНЖК являются важнейшими эссенциальными нутриентами. В литературе накоплено достаточное количество данных о возможных механизмах действия омега-3 ПНЖК на ЦНС, что объясняет целесообразность их применения для полноценного развития центральной нервной системы ребенка во все возрастные периоды, для профилактики синдрома гиперреактивности с дефицитом внимания у детей, для профилактики и лечения деменций и недементных нарушений когнитивных функций.

Литература:

1. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Влияние микронутриентов на когнитивное развитие детей. Consilium Medicum Педиатрия (Прил.). 2014. 2. 16-20.
2. Бережной В.В., Корнева В.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты - важнейший вектор в сохранении здоровья детей. Современная педиатрия. 2016. 7 (79). 12-9. doi: 10.15574/SP.2016.79.12.
3. Lattka E., Koletzko B., Zellinger S. Umbilical cord PYFA are determined by maternal and child fatty acid desaturase (FADS) genetic variants in the Avon Longitudinal Study of Parents and children (ALSPAC). Br J Nutr. 2013. 14. 109 (7). 1196-210. doi: 10.1017/S0007114512003108.
4. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω-3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства. Педиатрическая фармакология. 2013. 10(4). 80-8.
5. Pot G.K., Prynne C.J., Roberts C. National diet and nutrition survey: fat and fatty acid intakes from the first year of the rolling programmer and comparison with previous surveys. Br J Nutr. 2012. 107 (3). 405-15. doi: 10.1017/S0007114511002911.
6. Min Y., Blois A., Geppert J., Khalil F., Ghebremeskel K., Holmsen H. Dietary fat intake, circulating and membrane fatty acid composition of healthy Norwegian men and women. J Hum Nutr Diet. 2014. 27 (1). 69-75. doi: 10.1111/jhn.12105.
7. Bjerraggrd P., Mulvad G. The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health. Int J Circumpolar Health. 2012. 71 (1). 18588. doi: 10.3402/ijch.v71i0.18588.
8. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные заболевания: реалии и перспективы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. 11 (3). 309-16.
9. Astarita G., Jung K.M., Berchtold N.C., Nguyen V.Q., Gillen D.L., Head E., Cotman C.W., Piomelli D. Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive im-

pairment in Alzheimer's disease. PLoS One. 2010. 5 (9). e12538. doi: 10.1371/journal.pone.0012538.
10. Lopez L.B., Kritz-Silverstein D., Barrett Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. J Nutr Health Aging. 2011. 15 (1). 25-31.
11. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003. 60 (7). 940-6. doi: 10.1001/archneur.60.7.940.
12. Schaefer E.J., Bongard V., Beiser A.S., Lamon-Fava S., Robins S.J., Au R., Tucker K.L., Kyle D.J., Wilson P.W., Wolf P.A. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the framingham heart study. Arch Neurol. 2006. 63 (11). 1545-50. doi: 10.1001/archneur.63.11.1545.
13. Cederholm T., Salem N.Jr., Palmblad J. ω-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. Adv Nutr. 2013. 4 (6). 672–6. doi: 10.3945/an.113.004556.
14. Leckie R.L., Manuck S.B., Bhattacharjee N., Muldoon M.F., Flory J.M., Erickson K.I. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. Neuropsychologia. 2014. 59. 103-11. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.018.
15. Beydoun M.A., Kaufman J.S., Sloane P.D. N-3 fatty acids, hypertension and risk of cognitive decline among older adults in the ARIC study. Public Health Nutr. 2008. 11 (1). 17-29. doi: 10.1017/S1368980007000080.
16. Ивардава М.И. Омега-3 в детской практике. Педиатрическая фармакология. 2012. 9 (6). 92–4.
17. Cheatham C.L., Nerhammer A.S., Asserhøj M., Michaelsen K.F., Lauritzen L. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age. Lipids. 2011. 46 (7). 637–45. doi: 10.1007/s11745-011-3557-x.
18. Ryan A.S., Nelson E.B. Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Pediatr (Phila). 2008. 47 (4). 355–62. doi: 10.1177/0009922807311730.
19. Шилина Н.М. Экспертный взгляд на роль жиров в детском питании. Педиатрическая фармакология. 2014. 11 (1). 38-42.
20. McNamara R.K., Asch R.H., Lindquist D.M., Krikorian R. Role of polyunsaturated fatty acids in human brain structure and function across the lifespan: An update on neuroimaging findings. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2017. 9. pii: S0952-3278(16)30219-8. doi: 10.1016/j.plefa.2017.05.001.
21. Wang J., Shi Y., Zhang L., Zhang F., Hu X., Zhang W., Leak R.K., Gao Y., Chen L., Chen J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids enhance cerebral angiogenesis and provide long-term protection after stroke. Neurobiol Dis. 2014. 68. 91-103. doi: 10.1016/j.nbd.2014.04.014.
22. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Пожиленкова Е.А., Горина Я.В., Гасымлы Э.Д., Панина Ю.А., Моргун А.В., Малиновская Н.А. Воспаление и старение мозга. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. 70 (1). 17-25. doi: http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1227.
23. Weylandt K.H. Docosapentaenoic acid derived metabolites and mediators – The new world of lipid mediator medicine in a nutshell. Eur J Pharmacol. 2016. 785. 108-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.002.
24. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid stormin infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 2015. 15 (8). 511-23. doi: 10.1038/nri3859.
25. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. Acta Biochim Pol. 2014. 61 (4). 639-49.
26. Serhan C.N., Dalli J., Colas R.A. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. Biochim Biophys Acta. 2015. 1851 (4). 397-413. doi:10.1016/j.bbalip.2014.08.006.
27. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. Современная ревматология. 2016. 4. 73-86. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86.

28. Куликов В.А., Гребенников И.Н. Резольвины, протектины и марезины: новые медиаторы воспаления. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. 11 (1). 25-30.
29. Headland S.E., Norling L.V. The resolution of inflammation: principles and challenges. Semin Immunol. 2015. 27 (3). 149-60. doi:10.1016/j.smim.2015.03.014.
30. Zhao Y., Calon F., Julien C., Winkler J.W., Petasis N.A., Lukiw W.J., Bazan N.G. Docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 induces neuronal survival via secretase- and PPARγ-mediated mechanisms in Alzheimer's disease models. PLoS One. 2011. 6 (1). e15816. doi: 10.1371/journal.pone.0015816.
31. Blondeau N., Lipsky R.H, Bourourou M., Duncan M.W., Gorelick P.B., Marini A.M. Alpha-linolenic acid: an omega-3 fatty acid with neuroprotective properties-ready for use in the stroke clinic? Biomed Res Int. 2015. 2015:519830. doi: 10.1155/2015/519830.
32. Lu D.Y., Tsao Y.Y., Leung Y.M., Su K.P. Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces hemeoxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for ω-3 fatty acids. Neuropsychopharmacology. 2010. 35(11). 2238-48. doi: 10.1038/npp.2010.98.
33. Rogero M.M., Calder P.C. Obesity inflammation toll-like receptor 4 and fatty acids. Nutrients. 2018. 10 (4). 431-21. doi: 10.3390/nu10040432.
34. Kawashima A., Harada T., Imada K., Yano T., Mizuguchi K. Eicosapentaenoic acid inhibits interleukin-6 production in interleukin-1β-stimulated C6 glioma cells through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. Prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids. – 2008. 79 (1-2). 59-65. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.002.
35. Иванов А.Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014. 64 (2). 137–46. doi: 10.7868/S0044467714020099.
36. Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.А., Ширшов Ю.А. Лекарственная коррекция мнестических расстройств при болезни Альцгеймера. Чита: РИЦ ЧГМА. 2015.
37. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synapticity, cognitive function and dysfunction. Handb. Exp. Pharmacol. 2014. 220. 223-50. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_9.
38. Benarroch E.E. Brain-derived neurotrophic factor: regulation, effects and potential clinical relevance. Neurology. 2015. 84 (16). 1693-1704. doi: 10.1212/WNL.0000000000001507.
39. Jarvis C.R., Xiong Z.G., Plant J.R., Churchill D., Lu W.Y., MacVicar B.A., MacDonald J.F. Neurotrophin modulation of NMDA receptors in cultured murine and isolated rat neurons. J Neurophysiol. 1997. 78 (5). 2363-71. doi: 10.1152/jn.1997.78.5.2363.
40. Song D.K., Choe B., Bae J.H., Park W.K., Han I.S., Ho W.K. Earm Y.E. Brain-derived neurotrophic factor rapidly potentiates synaptic transmission through NMDA, but suppresses it through non-NMDA receptors in rat hippocampal neuron. Brain Res. 1998. 799. 176-9.
41. Бородинова А.А., Саложин С.В. Различия биологических функций BDNF и proBDNF в центральной нервной системе. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2016. 66 (1). 3–23.
42. Гуляева Н.В. Взаимодействие системы BDNF и глутаматергической системы в мозге: краткий обзор и связь с патогенезом депрессии. Биохимия. 2017. 82 (3). 441-8.
43. Jourdi H., Kabbaj M. Acute BDNF treatment upregulates GluR1-SAP97 and GluR2-GRIP1 interactions: implications for sustained AMPA receptor expression. PLoS One. 2013. 8 (2). 571-84. doi: 10.1371/journal.pone.0057124.
44. Розов А.В., Валиуллина Ф.Ф., Большаков А.П. Механизмы долговременной синаптической пластичности в гамкергических синапсах гиппокампа. Биохимия. 2017. 82 (3). 389-96.
45. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. Биохимия. 2017. 82 (3). 449-59.

46. Adachi M1, Autry AE1, Mahgoub M1, Suzuki K1, Monteggia LM1. TrkB Signaling in Dorsal Raphe Nucleus is Essential for Antidepressant Efficacy and Normal Aggression Behavior. Neuropsychopharmacology. 2017. 42 (4). 886-94. doi: 10.1038/npp.2016.201.
47. Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Bazovkina D.V., Tsybko A.S., Tikhonova M.A., Kulikov A.V., Popova N.K. Effect of brain derived neurotrophic factor on behavior and key members of brain serotonin system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains. Neuroscience. 2012. 214. 59-67. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.031.
48. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная. Биохимия. 2017. 82 (3). 365-71.
49. Гомазков О.А. Сигнальные молекулы и нарушения когнитивных функций при заболеваниях мозга. Нейрохимия. 2015. 32 (3). 192–205. doi: 10.7868/S1027813315020065.
50. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. Neuropharmacology. 2014. 76. 639–56. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005.

References

1. Zakharova I.N., Machneva E.B. The influence of micronutrients on the cognitive development of children. Consilium Medicum Pediatriya (Pril.). 2014. 2. 16-20. in Russian.
2. Berezhnoy V.V., Korneva V.V. Omega-3 polyunsaturated fatty acids — a key vector in prevention of the children's health. Sovremennaya pediatriya. 2016. 7 (79). 12-9. doi: 10.15574/SP.2016.79.12. in Russian.
3. Lattka E., Koletzko B., Zellinger S. Umbilical cord PYFA are determined by maternal and child fatty acid desaturase (FADS) genetic variants in the Avon Longitudinal Study of Parents and children (ALSPAC). Br J Nutr. 2013. 14. 109 (7). 1196-210. doi: 10.1017/S0007114512003108.
4. Makarova S.G., Vishneva E.A. Long-Chain Polyunsaturated ω-3 and ω-6 Fatty Acids as Essential Nutrients in Different Periods of Childhood. Pediatricheskaya farmakologiya. 2013. 10(4). 80-8. in Russian.
5. Pot G.K., Prynne C.J., Roberts C. National diet and nutrition survey: fat and fatty acid intakes from the first year of the rolling programmer and comparison with previous surveys. Br J Nutr. 2012. 107 (3). 405-15. doi: 10.1017/S0007114511002911.
6. Min Y., Blois A., Geppert J., Khalil F., Ghebremeskel K., Holmsen H. Dietary fat intake, circulating and membrane fatty acid composition of healthy Norwegian men and women. J Hum Nutr Diet. 2014. 27 (1). 69-75. doi: 10.1111/jhn.12105.
7. Bjerraggrd P., Mulvad G. The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health. Int J Circumpolar Health. 2012. 71 (1). 18588. doi: 10.3402/ijch.v71i0.18588.
8. Drapkina O.M., Shepel' R.N. Omega-3 fatty acids and age-related diseases: realities and prospects. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2015. 11 (3). 309-16. in Russian.
9. Astarita G., Jung K.M., Berchtold N.C., Nguyen V.Q., Gillen D.L., Head E., Cotman C.W., Piomelli D. Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. PLoS One. 2010. 5 (9). e12538. doi: 10.1371/journal.pone.0012538.
10. Lopez L.B., Kritz-Silverstein D., Barrett Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. J Nutr Health Aging. 2011. 15 (1). 25-31.
11. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003. 60 (7). 940-6. doi: 10.1001/archneur.60.7.940.
12. Schaefer E.J., Bongard V., Beiser A.S., Lamon-Fava S., Robins S.J., Au R., Tucker K.L., Kyle D.J., Wilson P.W., Wolf P.A. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the framingham heart study. Arch Neurol. 2006. 63 (11). 1545-50. doi: 10.1001/archneur.63.11.1545.
13. Cederholm T., Salem N.Jr., Palmblad J. ω-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. Adv Nutr. 2013. 4 (6). 672–6. doi: 10.3945/an.113.004556.

14. Leckie R.L., Manuck S.B., Bhattacharjee N., Muldoon M.F., Flory J.M., Erickson K.I. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. Neuropsychologia. 2014. 59. 103-11. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.018.
15. Beydoun M.A., Kaufman J.S., Sloane P.D. N-3 fatty acids, hypertension and risk of cognitive decline among older adults in the ARIC study. Public Health Nutr. 2008. 11 (1). 17-29. doi: 10.1017/S1368980007000080.
16. Ivardava M.I. Omega-3 in pediatric practice. Pediatricheskaya farmakologiya. 2012. 9 (6). 92–4. in Russian.
17. Cheatham C.L., Nerhammer A.S., Asserhøj M., Michaelsen K.F., Lauritzen L. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age. Lipids. 2011. 46 (7). 637–45. doi: 10.1007/s11745-011-3557-x.
18. Ryan A.S., Nelson E.B. Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Pediatr (Phila). 2008. 47 (4). 355–62. doi: 10.1177/0009922807311730.
19. Shilina N.M. Expert view of the role of fats in pediatric nutrition. Pediatricheskaya farmakologiya. 2014. 11 (1). 38-42. in Russian.
20. McNamara R.K., Asch R.H., Lindquist D.M., Krikorian R. Role of polyunsaturated fatty acids in human brain structure and function across the lifespan: An update on neuroimaging findings. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2017. 9. pii: S0952-3278(16)30219-8. doi: 10.1016/j.plefa.2017.05.001.
21. Wang J., Shi Y., Zhang L., Zhang F., Hu X., Zhang W., Leak R.K., Gao Y., Chen L., Chen J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids enhance cerebral angiogenesis and provide long-term protection after stroke. Neurobiol Dis. 2014. 68. 91-103. doi: 10.1016/j.nbd.2014.04.014.
22. Salmina A.B., Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L., Pozhilenkova E.A., Gorina Ya.V., Gasymly E.D., Panina Yu.A., Morgun A.V., Malinovskaya N.A. Inflammation and Brain Aging. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2015. 70 (1). 17-25. doi: http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1227. in Russian.
23. Weylandt K.H. Docosapentaenoic acid derived metabolites and mediators – The new world of lipid mediator medicine in a nutshell. Eur J Pharmacol. 2016. 785. 108-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.002.
24. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid stormin infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 2015. 15 (8). 511-23. doi: 10.1038/nri3859.
25. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. Acta Biochim Pol. 2014. 61 (4). 639-49.
26. Serhan C.N., Dalli J., Colas R.A. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. Biochim Biophys Acta. 2015. 1851 (4). 397-413. doi:10.1016/j.bbalip.2014.08.006.
27. Karateyev A.E., Aleynikova T.L. Eicosanoids and inflammation. Sovpemennaya revmatologiya. 2016. 4. 73-86. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86. in Russian.
28. Kulikov V.A., Grebennikov I.N. Resolvins, protectins and maresins: new inflammatory mediators. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012. 11 (1). 25-30. in Russian.
29. Headland S.E., Norling L.V. The resolution of inflammation: principles and challenges. Semin Immunol. 2015. 27 (3). 149-60. doi:10.1016/j.smim.2015.03.014.
30. Zhao Y., Calon F., Julien C., Winkler J.W., Petasis N.A., Lukiw W.J., Bazan N.G. Docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 induces neuronal survival via secretase- and PPARγ-mediated mechanisms in Alzheimer's disease models. PLoS One. 2011. 6 (1). e15816. doi: 10.1371/journal.pone.0015816.
31. Blondeau N., Lipsky R.H, Bourourou M., Duncan M.W., Gorelick P.B., Marini A.M. Alpha-linolenic acid: an omega-3 fatty acid with neuroprotective properties-ready for use in the stroke clinic? Biomed Res Int. 2015. 2015:519830. doi: 10.1155/2015/519830.

32. Lu D.Y., Tsao Y.Y., Leung Y.M., Su K.P. Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces hemeoxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for ω-3 fatty acids. Neuropsychopharmacology. 2010. 35 (11). 2238-48. doi: 10.1038/npp.2010.98.
33. Rogero M.M., Calder P.C. Obesity inflammation toll-like receptor 4 and fatty acids. Nutrients. 2018. 10(4). 431-21. doi: 10.3390/nu10040432.
34. Kawashima A., Harada T., Imada K., Yano T., Mizuguchi K. Eicosapentaenoic acid inhibits interleukin-6 production in interleukin-1β-stimulated C6 glioma cells through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. Prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids. – 2008. 79(1-2). 59-65. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.002.
35. Ivanov A.D. The Role of NGF and BDNF in Mature Brain Activity Regulation. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova. 2014. 64 (2). 137–46. doi: 10.7868/S0044467714020099. in Russian.
36. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.A., Shirshov Yu.A. Drug correction of mnestic disorders in Alzheimer's disease. Chita: CHGMA. 2015. in Russian.
37. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synapticity, cognitive function and dysfunction. Handb. Exp. Pharmacol. 2014. 220. 223-50. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_9.
38. Benarroch E.E. Brain-derived neurotrophic factor: regulation, effects and potential clinical relevance. Neurology. 2015. 84 (16). 1693-1704. doi: 10.1212/WNL.0000000000001507.
39. Jarvis C.R., Xiong Z.G., Plant J.R., Churchill D., Lu W.Y., MacVicar B.A., MacDonald J.F. Neurotrophin modulation of NMDA receptors in cultured murine and isolated rat neurons. J Neurophysiol. 1997. 78 (5). 2363-71. doi: 10.1152/jn.1997.78.5.2363.
40. Song D.K., Choe B., Bae J.H., Park W.K., Han I.S., Ho W.K. Earm Y.E. Brain-derived neurotrophic factor rapidly potentiates synaptic transmission through NMDA, but suppresses it through non-NMDA receptors in rat hippocampal neuron. Brain Res. 1998. 799. 176-9.
41. Borodinova A.A., Salozhin S.V. Diversity of proBDNF and mBDNF functionsin the central nervous system. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova. 2016. 66. 3–23. in Russian.
42. Gulyayeva N.V. Interplay between brain bdnfand glutamatergic systems: a brief state of the evidence and review of association with pathogenesis of depression. Biokhimiya. 2017. 82 (3). 441-8. in Russian.
43. Jourdi H., Kabbaj M. Acute BDNF treatment upregulates GluR1-SAP97 and GluR2-GRIP1 interactions: implications for sustained AMPA receptor expression. PLoS One. 2013. 8 (2). 571-84. doi: 10.1371/journal.pone.0057124.
44. Rozov A.V., Valiullina F.F., Bolshakov A.P. Mechanisms of long-term plasticity of hippocampal GABAergic synapses. Biokhimiya. 2017. 82 (3). 389-96. in Russian.
45. Popova N.K., Il'chibayeva T.V., Naumenko V.S. Neurotrophic factors (BDNF, GDNF) and the serotonergic system. Biokhimiya. 2017. 82 (3). 449-59. in Russian.
46. Adachi M1, Autry AE1, Mahgoub M1, Suzuki K1, Monteggia LM1. TrkB Signaling in Dorsal Raphe Nucleus is Essential for Antidepressant Efficacy and Normal Aggression Behavior. Neuropsychopharmacology. 2017. 42 (4). 886-94. doi: 10.1038/npp.2016.201.
47. Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Bazovkina D.V., Tsybko A.S., Tikhonova M.A., Kulikov A.V., Popova N.K. Effect of brain derived neurotrophic factor on behavior and key members of brain serotonin system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains. Neuroscience. 2012. 214. 59-67. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.031.
48. Gulyayeva N.V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. Biokhimiya. 2017. 82(3). 365-71. in Russian.
49. Gomazkov O.A. Signaling molecules and disturbances of cognitive functions in brain diseases. Neyrokhimiya. 2015. 32 (3). 192–205. doi: 10.7868/S1027813315020065. in Russian.
50. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. Neuropharmacology. 2014. 76. 639–56. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005.