

УДК 612.017.1-053.2:577.115.3

**Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко,  
Н.В. Жихарева, И.В. Самохин, А.В. Кряжев**

## **Полиненасыщенные жирные кислоты: влияние на иммунитет и возможности клинического применения**

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):45-49; doi10.15574/SP.2015.72.45

*В обзоре литературы приведены данные современных исследований об иммуномодулирующих характеристиках полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) и перспективах их клинического применения. Практическое использование  $\omega$ -3 ПНЖК позволяет решать важные тактические и стратегические задачи терапии и профилактики воспалительных заболеваний различного генеза (инфекционного, аллергического, аутоиммунного) у детей, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммуномодулирующего влияния — защитным и противовоспалительным, в зависимости от исходного состояния иммунной активности. Данные эффекты открывают реальные перспективы безопасного иммуномодулирующего воздействия в педиатрии через метаболические механизмы регуляции синтеза и функционирования иммунных клеток.*

**Ключевые слова:** дети, полиненасыщенные жирные кислоты, иммунитет, профилактика.

Клеточные мембраны всех про- и эукариотов обладают множеством сложных функций, необходимых для полноценной жизнедеятельности клеток. Модуляция физических свойств биологических мембран осуществляется с помощью изменения состава липидного бислоя, в котором ведущую роль играют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), определяющие большинство физиологических процессов, в том числе в клетках иммунной системы.

Исходя из биохимических позиций, жирные кислоты являются основными компонентами всех видов липидов, различаясь по длине углеродной цепи (короткоцепочечные, среднецепочечные, длинноцепочечные) и наличию двойных связей (насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные). В зависимости от расположения первой двойной связи у 3, 6, 7 или 9-го атома углерода относительно метильного конца молекулы ПНЖК делятся на семейства  $\omega$ -3,  $\omega$ -6,  $\omega$ -7 и  $\omega$ -9 соответственно. К семейству  $\omega$ -6 относят производные линолевой кислоты (арахидоновая кислота), к семейству  $\omega$ -3 —  $\alpha$ -линоленовой кислоты (докозогексаеновая (ДГК) и эйкозопентаеновая (ЭПК) кислоты).

Линолевая и  $\alpha$ -линоленовая кислоты являются незаменимыми для организма человека и поэтому обязательно должны поступать с пищей. Естественными пищевыми источниками ПНЖК семейства  $\omega$ -6 являются преимущественно различные растительные масла, тогда как  $\omega$ -3 ПНЖК в больших количествах сконцентрированы в рыбе, морепродуктах, яичном желтке.

В клинической иммунологии интерес к  $\omega$ -3 ПНЖК возник в связи с их способностью выступать в качестве предшественников различных классов физиологически активных эйкозаноидов (простаглицлинов I<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, тромбоксанов TXA<sub>2</sub>, простаглицлинов PGI<sub>3</sub>), которые лежат в основе иммуноактивных и противовоспалительных свойств данных субстанций. Существуют доказательства того, что практическое применение  $\omega$ -3 ПНЖК потенциально способно предотвращать развитие острых инфекционных заболеваний и аллергических состояний [1].

Биологическая роль нутритивного поступления длинноцепочечных ПНЖК прежде всего заключается в четкой направленности на развитие нервной системы ребенка, благодаря своему накоплению в сером веществе мозга в первые два года жизни и выступая в качестве важных компонентов клеточных мембран и предшественников множества биологических медиаторов, участвующих

в регуляции системы иммунитета и воспаления [3]. Эти свойства длинноцепочечных ПНЖК обуславливают необходимость постоянного обеспечения достаточного экзогенного поступления  $\omega$ -3 кислот в детский организм, одновременно способствуя снижению заболеваемости аллергической патологией и инфекционными воспалительными заболеваниями [2, 25].

Принимая во внимание выявленные в исследованиях иммуномодулирующие характеристики  $\omega$ -3 ПНЖК, потенциальная возможность их использования с целью влияния на общую заболеваемость воспалительной патологией, не опасаясь излишней активации или супрессии иммунных процессов, побудила ученых всего мира к проведению экспериментальных и клинических работ в данном направлении, крайне важному для поддержания высокого защитного потенциала у детей, иммунные реакции которых еще недостаточно зрелые.

### **Влияние $\omega$ -ПНЖК на врожденный иммунитет**

При исследовании влияния  $\omega$ -3 ПНЖК на функционирование врожденного иммунитета было установлено, что данные вещества способны усиливать антиоксидантные процессы в аспекте антиперекисной защиты, таким образом, сдерживая чрезмерную активность нейтрофилов в отношении «кислородного взрыва» и повреждения тканей в очаге воспаления.

В то же время добавление  $\omega$ -3 ПНЖК к нестимулированным неактивным макрофагам приводит к увеличению синтеза свободных радикалов, повышая их бактерицидную способность. И наоборот, насыщение  $\omega$ -3 ПНЖК активных макрофагов, стимулированных *P. aeruginosa*, уменьшает патоген-опосредованный синтез промежуточных продуктов реактивных форм азота и кислорода. Кроме того,  $\omega$ -3 ПНЖК препятствуют экспрессии гена миелопероксидазы у нейтрофилов и приводят к снижению активности данного фермента, ослабляя чрезмерную интенсивность так называемого «респираторного взрыва», предохраняя ткани шокового органа от повреждения, демонстрируют регулирующие способности в отношении функционирования химических механизмов неспецифической защиты [50].

Данный эффект подтверждается тем, что у пациентов с ослабленным иммунитетом, страдающих от хронических инфекций, применение  $\omega$ -3 ПНЖК комплексно улучшает и фагоцитарную, и бактерицидную активность макрофагов.

В рандомизированном контролируемом исследовании J.K. Kiecolt-Glaser и соавт. (2013) было установлено, что добавление  $\omega$ -3 ПНЖК снижало концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, окислительный стресс и старение иммунных клеток [35]. Следует учитывать, что при окислении  $\omega$ -3 ПНЖК образуются потенциально вредные 4-гидрокси-2-алкены, которые после абсорбции в ЖКТ способны локально индуцировать окислительный стресс и воспаление в верхней части кишечника.

В работе Н. Teague и соавт. (2013) было доказано, что  $\omega$ -3 ПНЖК подавляют функцию дендритных клеток *in vitro*, однако *in vivo* введение  $\omega$ -3 ПНЖК уменьшает поверхностную экспрессию CD80, CD11c, CD69 фагоцитоз и секрецию ФНО- $\alpha$ , не влияя на дендритные клетки [7].

Таким образом, длинноцепочечные  $\omega$ -3 ПНЖК (ЭПК, ДГК) являются важными регуляторами воспалительных иммунных реакций, реализуя свои эффекты через три общих механизма [8]:

- первый заключается в модуляции активации ядерных рецепторов, в частности снижении образования ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), нарушение регуляции которого вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и онкологических заболеваний;
- второй механизм обеспечивает подавление синтеза арахидоновой кислоты, циклооксигеназо-производных эйкозаноидов, преимущественно простагландин-E2-зависимых, что способно существенно ограничивать воспалительный процесс;
- реализация третьего противовоспалительного механизма связана с изменением организации липидов плазмалеммы, в частности сигнальных молекул Т-лимфоцитов и функционирования Toll-like рецепторов. Вероятно, что липидные частицы плазмалеммы являются мишенями для реализации эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК, которые обеспечивают контроль воспалительных и иммунных реакций в процессе терапии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний.

Аналогичные изменения в составе липидов мембран и трансмембранных сигнальных функций в макрофагах и Т-лимфоцитах при использовании  $\omega$ -3 ПНЖК определяют функциональную связь между врожденным и адаптивным иммунным ответом, регулируя которую можно добиваться положительных эффектов (например, противовоспалительного) или негативных (например, ослабление противомикробного иммунитета). Такое воздействие на различные звенья врожденного иммунитета обуславливает прямые и косвенные эффекты  $\omega$ -3 ПНЖК на функционирование адаптивного иммунного ответа.

#### **Влияние $\omega$ -ПНЖК на клеточное звено адаптивного иммунитета**

Изучая клинические аспекты применения ДГК беременными женщинами, Е. Granot и соавт. (2011) установили, что у детей, рожденных от данных матерей, отмечалось снижение количества CD4 и CD8, что связывалось с влиянием  $\omega$ -3 ПНЖК на клеточное звено адаптивного иммунитета [12].

Подтверждением этих эффектов стали результаты экспериментальных работ, в которых были доказаны механизмы влияния  $\omega$ -3 ПНЖК на клеточное звено адаптивного иммунитета в виде снижения количества CD4+IL-17A и CD4+ROR $\gamma$ t клеток, при этом увеличение содержания в диете  $\omega$ -3 ПНЖК уменьшало поверхностную экспрессию IL-6R и IL-23R на поляризованных Th17-клетках. В совокупности эти данные продемонстрировали, что  $\omega$ -3

ПНЖК оказывали непосредственное влияние на развитие Th17-клеток. При этом формировался новый,  $\omega$ -3 ПНЖК-зависимый, противовоспалительный механизм действия путем ингибирования начальных этапов созревания провоспалительного семейства Th17-клеток, биологической функцией которых является защита от внеклеточных патогенов (которые не могли эффективно элиминироваться Т-хелперами 1-го и 2-го типов), участие в аутоиммунных процессах (в том числе в аллергических реакциях) и регуляция противоопухолевого иммунного ответа [32].

Изменения клеточных мембран, инициированные  $\omega$ -3 ПНЖК, влияли на активность Т-клеток CD4+ путем динамического регулирования сигналов, получаемых от дендритных клеток. В условиях накопления  $\omega$ -3 ПНЖК активация CD4+ дендритными клетками снижалась или подавлялась, что обеспечивало регулирование функции CD4+ при помощи  $\omega$ -3 ПНЖК [9].

С иммунофизиологических позиций активация CD4+ Т-клеток является основополагающим моментом для эффективного запуска и прогрессирования приобретенных иммунных реакций. Клетки с высоким содержанием  $\omega$ -3 ПНЖК демонстрируют снижение способности реагировать на стимуляцию CD28, тем самым влияя на формирование и активность приобретенного иммунитета [5].

Подобная тенденция наблюдается и при подавлении неадекватной активации лимфоцитов, следовательно про- и противовоспалительные эффекты  $\omega$ -3 ПНЖК четко демонстрируют их иммуносупрессивный потенциал в отношении Т-клеток [28].

Таким образом,  $\omega$ -3 ПНЖК являются подлинными иммуносупрессорами и, по-видимому, способны оказывать благоприятное воздействие на течение некоторых иммуно-опосредованных заболеваний за счет индукции апоптоза Th1 клеток [40]. Однако, в зависимости от различных условий,  $\omega$ -3 ПНЖК регулируют активацию, дифференциацию и пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов, что создает возможности для проектирования и разработки терапевтических стратегий, направленных на регулирование функции Т-клеток при воспалительных заболеваниях различного генеза [38].

#### **Влияние $\omega$ -ПНЖК на гуморальное звено адаптивного иммунитета**

В работе Н. Teague и соавт. (2013) было показано, что в условиях дополнительного введения  $\omega$ -3 ПНЖК увеличивается пространство фолликулярной, премаргинальной и маргинальных В-клеточных зон селезенки с увеличением циркулирующих сывороточных IgM за счет стимуляции В-клеточных иммунных реакций [30]. По мнению В.Д. Roskett и соавт. (2010), диета с повышенным содержанием  $\omega$ -3 ПНЖК, как минимум, не подавляет активацию В-клеток (как, например, Т-клеток), повышает экспрессию CD69, IL-6 и секрецию IFN- $\gamma$  [31], усиливая LPS-индуцированный синтез В-клеток, IgA, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, и ФНО- $\alpha$  [11].

При применении  $\omega$ -3 ПНЖК уменьшается накопление воспалительных клеток в дыхательных путях, синтез в сыворотке крови специфического IgE и цитокинов Th2-профиля [17], увеличивается содержание IgM без влияния на IgG, что потенциально способно приводить к улучшению защиты от вторичной инфекции [10], повышается содержание секреторного IgA в фекалиях [13]. В исследовании W. Yao и соавт. (2012) было показано, что  $\omega$ -3 ПНЖК усиливают синтез IgA, IgM, IgG [16].

#### **Влияние $\omega$ -ПНЖК на регуляцию синтеза и активности цитокинов**

Данные современных исследований свидетельствуют, что  $\omega$ -3 ПНЖК оказывают существенное влияние на

цитокиновую регуляцию воспаления, подавляя воспалительный процесс и уменьшая негативные эффекты острой активной фазы.

Так, ДГК подавляет некротические и дегенеративные процессы, обусловленные действием ФНО- $\alpha$ , при этом сывороточные концентрации этих веществ обратно пропорциональны [19]. Добавление ДГК в диету приводило к снижению содержания ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка в сыворотке крови [14].

Достаточное содержание ДГК в повседневном питании способно уменьшать клиническую симптоматику остро и хронического вирусного воспалительного процесса, обусловленного эндогенными или экзогенными интерферонами — депрессию, повышенную утомляемость, раздражительность, слабость, вялость [34]. Увеличение потребления ЭПК приводит к снижению повышенного уровня ИФН- $\gamma$ , способствуя затуханию воспалительного процесса [21].

Доказано ингибирующее действие  $\omega$ -3 ПНЖК на синтез провоспалительных цитокинов, в частности ФНО [18], ИФН- $\gamma$  [33], обратно пропорционально связанное с уровнем ИЛ-12 [20].

Добавление  $\omega$ -3 ПНЖК во время беременности способно модулировать баланс цитокинов Th1/Th2 у новорожденных детей [29]. А у детей раннего возраста применение ДГК и ЭПК уменьшало проаллергенную активность Th2, включая более низкое сывороточное содержание ИЛ-13 и ИЛ-5, что способствовало подавлению аллерген-специфических реакций и повышению противоаллергических поликлональных Th1-ответов [24].

В своем исследовании J.J. Pestka и соавт. (2014) показали, что диетическое потребление  $\omega$ -3 ПНЖК было связано со снижением экспрессии CD80, ИЛ-10, ИЛ-18, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и генов, которые в настоящее время рассматриваются в качестве биомаркеров при аутоиммунных заболеваниях и/или биотерапевтических мишеней для их лечения [6].

При клиническом определении влияния  $\omega$ -3 ПНЖК на иммунную функцию здоровых доношенных новорожденных в возрасте двух недель было установлено, что у детей, получавших молочные смеси для кормления с дополнительным содержанием ЭПК и ДГК в составе, через две и шесть недель имело место увеличение числа CD44 и CD28, снижение содержания ФНО после антигенной стимуляции [15].

#### **Влияние $\omega$ -ПНЖК на инфекционную заболеваемость детей**

Учитывая иммуногенную направленность эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, в настоящее время сложилось представление, что данные вещества обладают иммуносупрессивным действием и могут выступать в качестве кандидатов для терапии воспалительных процессов. В то же время обусловленная  $\omega$ -3 ПНЖК иммуносупрессия теоретически способна увеличить восприимчивость к бактериальным и вирусным инфекциям [44]. По мнению M. Rae et al. (2012), повышенное потребление  $\omega$ -3 ПНЖК способствует облегчению контроля воспалительных и аутоиммунных заболеваний, но обладает иммунодепрессивным эффектом на функции Т-клеток [37]. Вероятность развития таких событий определила проведение целого массива клинических исследований влияния использования  $\omega$ -3 ПНЖК на частоту инфекционной заболеваемости, которые проводятся во многих странах мира.

У 1342 детей в возрасте 5–9 месяцев с повторными острыми бронхитами и бронхиолитами дополнительно к питанию был назначен 0,32% раствор ДГК, что привело к снижению заболеваемости в сравнении с детьми, не получавшими ДГК [26]. У детей в возрасте трех лет,

которые получали ДГК, отмечалось снижение частоты инфекций верхних дыхательных путей [46]. У детей первого года жизни добавление ДГК приводило к снижению частоты общей заболеваемости респираторной патологией и эпизодов диареи [29].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у детей 18–36 месяцев в результате применения 43–130 мг ДГК в течение двух месяцев был выявлен более низкий уровень респираторных заболеваний, включая фарингит, бронхит и пневмонию [48].

Другое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, проведенное у детей 9–12 лет, показало, что добавление в диету рыбьего жира (200 мг ЭПК и 1 г ДГК ежедневно, 5 дней в неделю на протяжении 6 месяцев) приводит к снижению числа заболеваний верхних дыхательных путей и эпизодов гриппа с укорочением их продолжительности [23]. Использование  $\omega$ -3 ПНЖК снижало заболеваемость инфекционной бронхолегочной патологией [43], в том числе хронической [24]. При эндотоксемии применение ЭПК и ДГК в дозе 3600 мг/день способствовало уменьшению температуры тела и снижению плазменной концентрации маркеров воспаления [36].

В случае дополнительного ежедневного введения беременным женщинам 400 мг ДГК у родившихся детей в возрасте от 1, 3 и 6 месяцев было установлено снижение длительности симптомов простуды, продолжительности лихорадки, назальной секреции, затруднения дыхания, кашля и хрипов, отделения мокроты, с уменьшением продолжительности кожных высыпаний различного генеза. Авторы исследования заключили, что диетические добавки ДГК во время беременности способствуют снижению возникновения простудных заболеваний у детей в возрасте одного месяца и уменьшают продолжительность клинической симптоматики простудных заболеваний в возрасте 1, 3 и 6 месяцев [39].

Повышенное диетическое потребление  $\omega$ -3 ПНЖК во время беременности продемонстрировало потенциальную защитную роль данных веществ в развитии респираторных заболеваний у новорожденных детей [42], снижая заболеваемость респираторной патологией [48].

В то же время у 657 недоношенных новорожденных, со сроком гестации менее 33 недель, применение ДГК статистически значимо не влияло на частоту последующих госпитализаций в связи с респираторной патологией [41].

В исследовании T. Carlo, B.D. Levy (2010) была обнаружена прямая корреляция между увеличением потребления  $\omega$ -3 ПНЖК и снижением риска развития пневмонии [4]. Более того, использование противовоспалительных свойств  $\omega$ -3 ПНЖК при тяжелых пневмониях способно уменьшать повреждение тканей шокового органа [49].

Таким образом,  $\omega$ -3 ПНЖК ферментативно участвуют в обеспечении функционирования различных биологически активных медиаторов. Эти посредники противовоспалительной направленности, которые включают в себя резольвины, протектины и марезины, особенно важны в разрешении острого воспаления, а также, вероятно, играют важную роль в повышении защиты организма хозяина. Выявление этих новых семей липидных медиаторов дало представление о защитных свойствах  $\omega$ -3 ПНЖК и может привести к развитию совершенно нового класса терапевтических средств, направленных на регуляцию воспаления и иммунную защиту [45].

Практическое использование  $\omega$ -3 ПНЖК позволяет решать важные тактические и стратегические задачи терапии и профилактики воспалительных заболеваний различного генеза (инфекционного, аллергического, аутоим-



мунного) у детей, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммунотропного влияния – защитным и противовоспалительным, в зависимости от исходного состояния иммунной активности. Данные эффекты

открывают реальные перспективы безопасного иммуномодулирующего воздействия в педиатрии через метаболические механизмы регуляции синтеза и функционирования иммунных клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

- Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans / J. T. Brenna, N. Salem Jr, A. J. Sinclair, S. C. Cunnane // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids.* — 2009. — Vol. 80. — P. 85–91.
- Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review / L. S. Kremmyda, M. Vlachava, P.S. Noakes [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 41. — P. 36–66.
- Calder P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? / P. C. Calder // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 75 (3). — P. 645–662.
- Carlo T. Molecular Circuits of Resolution in Airway Inflammation / T. Carlo, B. D. Levy // *ScientificWorldJournal.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1386–1399.
- CD4+ T-cell activation is differentially modulated by bacteria-primed dendritic cells, but is generally down-regulated by n-3 polyunsaturated fatty acids / S. Brix, P. Lund, T. M. R. Kjaer [et al.] // *Immunology.* — 2010. — Vol. 129 (3). — P. 338–350.
- Comparative effects of n-3, n-6 and n-9 unsaturated fatty acid-rich diet consumption on lupus nephritis, autoantibody production and CD4+ T cell-related gene responses in the autoimmune NZBWF1 mouse / J. J. Pestka, L. L. Vines, M. A. Bates [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (6). — P. e100255.
- Dendritic cell activation, phagocytosis and CD69 expression on cognate T cells are suppressed by n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids / H. Teague, B. D. Rockett, M. Harris [et al.] // *Immunology.* — 2013. — Vol. 139 (3). — P. 386–394.
- Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: Emerging mediators of inflammation / R. S. Chapkin, W. Kim, J. R. Lupton, D. N. McMurray // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 2009. — Vol. 81 (2–3). — P. 187–191.
- Dietary fish oil and DHA down-regulate antigen-activated CD4+ T-cells while promoting the formation of liquid-ordered mesodomains / W. Kim, R. Barhoumi, D. N. McMurray, R. S. Chapkin // *Br. J. Nutr.* — 2014. — Vol. 111 (2). — P. 254–260.
- Dietary omega-3 fatty acids enhance the B1 but not the B2 cell immune response in mice with antigen-induced peritonitis / V. Tomasdottir, S. Thorleifsdottir, A. Vikingsson [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* — 2014. — Vol. 25 (2). — P. 111–117.
- DHA-enriched fish oil targets B cell lipid microdomains and enhances ex vivo and in vivo B cell function / E. A. Gurzell, H. Teague, M. Harris [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — Vol. 93 (4). — P. 463–470.
- DHA supplementation during pregnancy and lactation affects infants' cellular but not humoral immune response / E. Granot, E. Jakobovich, R. Rabinowitz [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2011. — Vol. 49. — P. 392–395.
- Docosahexaenoic acid-enriched fish oil consumption modulates immunoglobulin responses to and clearance of enteric reovirus infection in mice / E. Beli, M. Li, C. Cuff, J. J. Pestka // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138 (4). — P. 813–819.
- Effects of dietary ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids on immunoglobulins, cytokines, fatty acid composition, and performance of lactating sows and suckling piglets / W. Yao, J. Li, J. Jun Wang [et al.] // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 3 (1). — P. 43.
- Effects of leflunomide on inflammation and fibrosis in bleomycin induced pulmonary fibrosis in wistar albino rats / S. Kayhan, A. Guzel, L. Duran [et al.] // *J. Thorac. Dis.* — 2013. — Vol. 5 (5). — P. 641–649.
- Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor  $\alpha$ : a meta-analysis / K. Li, T. Huang, J. Zheng [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (2). — P. e88103.
- Effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on human placental cytokine production / S. M. Melody, R. Vincent, T. A. Mori [et al.] // *Placenta.* — 2015. — Vol. 36 (1). — P. 34–40.
- Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates / C. J. Field, J. E. Van Aerde, L. E. Robinson, M. T. Clandinin // *Br. J. Nutr.* — 2008. — Vol. 99 (1). — P. 91–99.
- Effects of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and erythrocyte membrane fatty acid content on circulating inflammatory markers in a randomized controlled trial of healthy adults / M. R. Flock, A. C. Skulas-Ray, W. S. Harris [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 2014. — Vol. 91 (4). — P. 161–168.
- Fatty acids intake and immune parameters in the elderly / S. Gonzalez, P. Lopez, A. Margolles [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2013. — Vol. 28 (2). — P. 474–478.
- Fatty acids modulate cytokine and chemokine secretion of stimulated human whole blood cultures in diabetes / M. C. Simon, S. Bilan, B. Nowotny [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2013. — Vol. 172 (3). — P. 383–393.
- Feasibility of omega-3 fatty acid supplementation as an adjunct therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial / A. S. Fulton, A. M. Hill, M. T. Williams [et al.] // *Trials.* — 2012. — Vol. 14. — P. 10–17.
- Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized double-blind, placebo-controlled intervention trial / A. Thienprasert, S. Samuhaseneetoo, K. Popplesone [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 154. — P. 391–395.
- Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses / N. D'Vaz, S. J. Meldrum, J. A. Dunstan [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2012. — Vol. 42 (8). — P. 1206–1216.
- Galli C. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review / C. Galli, P. C. Calder // *Ann. Nutr. Metab.* — 2009. — Vol. 55. — P. 123–139.
- Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchitis/bronchitis the first year of life / N. Pastor, B. Soler, S. H. Mitterer [et al.] // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2006. — Vol. 45 (9). — P. 850–855.
- Infants fed formula with added long chain polyunsaturated fatty acids have reduced incidence of respiratory illnesses and diarrhea during the first year of life / A. Lapillonne, N. Pastor, W. Zhuang, D. M. F. Scalabrin // *BMC Pediatrics.* — 2014. — Vol. 14. — P. 168.
- Metabolic and immunomodulatory effects of n-3 fatty acids are different in mesenteric and epididymal adipose tissue of diet-induced obese mice / T. Ludwig, S. Worsch, M. Heikenwalder [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 304 (11). — P. 1140–1156.
- Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with  $\omega$ -3 PUFA during pregnancy in an intervention study / H.-S. Lee, A. Barraza-Villarreal, H. Hernandez-Vargas [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 98 (2). — P. 480–487.
- n-3 PUFAs enhance the frequency of murine B-cell subsets and restore the impairment of antibody production to a T-independent antigen in obesity / H. Teague, C. J. Fhaner, M. Harris [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2013. — Vol. 54 (11). — P. 3130–3138.
- n-3 PUFA improves fatty acid composition, prevents palmitate-induced apoptosis, and differentially modifies B cell cytokine secretion in vitro and ex vivo / B. D. Rockett, M. Salameh, K. Carraway [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 51 (6). — P. 1284–1297.
- n3 PUFAs reduce mouse CD4+ T-cell ex vivo polarization into Th17 cells / J. M. Monk, T. Y. Hou, H. F. Turk [et al.] // *J. Nutr.* — 2013. — Vol. 143 (9). — P. 1501–1508.
- n-3 PUFA supplementation benefits microglial responses to myelin pathology / S. Chen, H. Zhang, H. Pu [et al.] // *Sci. Rep.* — 2014. — Vol. 4. — P. 7458.

34. Omega-3 Fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial / K. P. Su, H. C. Lai, H. T. Yang [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 2014. — Vol. 76 (7). — P. 559–566.
35. Omega-3 Fatty Acids, Oxidative Stress, and Leukocyte Telomere Length: A Randomized Controlled Trial / J. K. Kiecolt-Glaser, E. S. Epel, M. A. Belury [et al.] // *Brain Behav. Immun.* — 2013. — Vol. 28. — P. 16–24.
36. Omega-3 PUFA supplementation and the response to evoked endotoxemia in healthy volunteers / J. F. Ferguson, C. K. Mulvey, P. N. Patel [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2014. — Vol. 58 (3). — P. 601–613.
37. Pae M. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. / M. Pae, S. N. Meydani, D. Wu // *Aging Dis.* — 2012. — Vol. 3 (1). — P. 91–129.
38. Polyunsaturated Fatty Acid-Derived Lipid Mediators and T Cell Function / A. Nicolaou, C. Mauro, P. Urquhart, F. Marelli-Berg // *Front. Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 75.
39. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Infant Morbidity: Randomized Controlled Trial / B. Imhoff-Kunsch, A. D. Stein, R. Martorell [et al.] // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 128 (3). — P. 505–512.
40. Regulatory Activity of Polyunsaturated Fatty Acids in T-Cell Signaling / W. Kim, N. A. Khan, D. N. McMurray [et al.] // *Prog. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 49 (3). — P. 250–261.
41. Respiratory hospitalisation of infants supplemented with docosahexaenoic acid as preterm neonates / K. Atwell, C. T. Collins, T. R. Sullivan [et al.] // *J. Paediatr. Child Health.* — 2013. — Vol. 49 (1). — P. E17–22.
42. Role of Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Infant Allergies and Respiratory Diseases / L. P. Shek, M. F.-F. Chong, J. Y. Lim [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 730-568.
43. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease / J. Schwartz // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71 (1 Suppl). — P. 393–366.
44. Shaikh S. R. Polyunsaturated fatty acids and membrane organization: The balance between immunotherapy and susceptibility to infection / S. R. Shaikh, M. Edidin // *Chem. Phys. Lipids.* — 2008. — Vol. 153 (1). — P. 24–33.
45. Spite M. Deciphering the role of omega-3 polyunsaturated fatty acid-derived lipid mediators in health and disease / M. Spite // *Proc. Nutr. Soc.* — 2013. — Vol. 72 (4). — P. 441–450.
46. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children / E. E. Birch, J. C. Khoury, C. L. Berseth [et al.] // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 156 (6). — P. 902–906.
47. The Impact of Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids on Respiratory Illness in Infants and Children / J. H. J. Hageman, P. Hooyenga, D. A. Diersen-Schade [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2012. — Vol. 12 (6). — P. 564–573.
48. Toddler formula supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) improves DHA status and respiratory health in a randomized, double-blind, controlled trial of US children less than 3 years of age / L. M. Minns, E. H. Kerling, M. R. Neely [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids.* — 2010. — Vol. 82. — P. 287–293.
49. Uddin M. Resolvins: Natural Agonists for Resolution of Pulmonary Inflammation / M. Uddin, B. D. Levy // *Prog. Lipid Res.* — 2011. — Vol. 50 (1). — P. 75–88.
50. Unsaturated fatty acids as modulators of macrophage respiratory burst in the immune response against *Rhodococcus equi* and *Pseudomonas aeruginosa* / S. Adolph, A. Schoeniger, H. Fuhrmann, J. Schumann // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52 (11–12). — P. 2246–2253.

#### Поліненасичені жирні кислоти: вплив на імунітет та можливості клінічного застосування

*Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андриєнко, Н.В. Жихарева, І.В. Самохін, О.В. Кряжев*

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

В огляді літератури наведені дані сучасних досліджень про імунотропні характеристики поліненасичених жирних кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) і перспективи їх клінічного застосування. Практичне використання  $\omega$ -3 ПНЖК дає можливість вирішувати важливі тактичні та стратегічні завдання терапії та профілактики запальних захворювань різного генезу (інфекційного, алергічного, аутоімунного) у дітей, що пов'язано з універсальним регулюючим механізмом імунотропного впливу — захисним і протизапальним, залежно від вихідного стану імунної активності. Дані ефекти відкривають реальні перспективи безпечного імунорегуляторного впливу в педіатрії через метаболічні механізми регуляції синтезу і функціонування імунних клітин.

**Ключові слова:** діти, поліненасичені жирні кислоти, імунітет, профілактика.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):45-49; doi10.15574/SP.2015.72.45

#### **Polyunsaturated fatty acids: effects on immunity and clinical applications**

*L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel, T.G. Andrienko, N.V. Zhikhareva, I.V. Samohin, A.V. Kryazhev*

SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»

The current research provides data about immunotropic characteristics of polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 PUFAs) and their prospects for clinical application in a literature review was presented. Practical use of  $\omega$ -3 PUFA allows to solve important tactical and strategic goals of various genesis (infectious, allergic, autoimmune) inflammatory diseases therapy and prophylaxis in children is associated with a universal regulatory mechanism immunotropic influence — protective and anti-inflammatory, depending on the initial state of the immune activity. These effects open up real prospects for safe immunomodulatory effects in pediatrics through metabolic mechanisms of regulation of the synthesis and function of immune cells.

**Key words:** children, polyunsaturated fatty acids, immunity, prevention.

#### Сведения об авторах:

**Овчаренко Леонид Сергеевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

**Вертегел Андрей Александрович** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

**Андриєнко Татьяна Германовна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

**Жихарева Наталья Владимировна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

**Самохін Ігорь Владимирович** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

**Кряжев Александр Владимирович** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Статья поступила в редакцию 7.12.2015 г.