

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, Т.Р. Гришина<sup>3</sup>, С.И. Малявская<sup>4</sup>, А.Н. Галустян<sup>5</sup>

## ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ НА ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ: РОЛЬ ДОКОЗАГЕКСАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup>ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, <sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, г. Москва;  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская Государственная Медицинская Академия» МЗ РФ, г. Иваново;  
<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северный Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, г. Архангельск;  
<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,  
г. Санкт-Петербург, РФ

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, а именно докозагексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), принципиально важны для нормализации процессов воспаления и предотвращения развития гиперчувствительности организма ребенка к тем или иным аллергенам. В работе представлены результаты систематического анализа проблемы обеспеченности беременной/кормящей ДГК и развитием аллергических реакций у детей в их дальнейшей жизни. Рассмотрены важность поддержания адекватных уровней ДГК в материнском молоке, взаимосвязи между ДГК/ЭПК и формированием аллергических реакций. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, указывающих на важность дотаций ДГК во время беременности и лактации для профилактики аллергических расстройств и респираторных инфекций у детей.

**Ключевые слова:** докозагексаеновая кислота, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, состав материнского молока, новорожденные.

**Цит.:** О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина, С.И. Малявская, А.Н. Галустян. Профилактика аллергических заболеваний у детей на грудном вскармливании: роль докозагексаеновой кислоты. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 133–143.

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, I.Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, T.R. Grishina<sup>3</sup>, S.I. Malyvskaya<sup>4</sup>, A.N. Galustyan<sup>5</sup>

## PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES IN BREASTFED CHILDREN: THE ROLE OF DOCOSAHEXAENOIC ACID

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics; <sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University, Moscow;  
<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; <sup>4</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk;  
<sup>5</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Such omega-3 polyunsaturated fatty acids, such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), are fundamentally important for normalizing inflammation and preventing the development of a child's hypersensitivity to certain allergens. The article presents the results of a systematic analysis of the problem of providing pregnant/lactating women with DHA and the development of allergic reactions in children in their future life. The importance of maintaining adequate levels of DHA in breast milk, the relationship between DHA/EPA and the formation of allergic reactions are examined. The article provides results of experimental and clinical studies

### Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., проф.,  
в.н.с., научный руководитель Института  
Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика  
и Управление» РАН  
Адрес: Россия, 119333, г. Москва, ул. Вавилова, 42  
Тел.: (916) 108-09-03,  
E-mail: unesco.gromova@gmail.com  
Статья поступила 12.12.19,  
принята к печати 25.03.20.

### Contact Information:

Gromova Olga Alekseevna – MD., prof., senior  
researcher, scientific director if the Institute of  
Pharmacoinformatics, Federal Research Center  
«Informatics and Management», RAS  
Address: Russia, 119333, Moscow, ul. Vavilova, 42  
Tel.: (916) 108-09-03,  
E-mail: unesco.gromova@gmail.com  
Received on Dec. 12, 2019,  
submitted for publication on Mar. 25, 2020.

showing the importance of DHA subsidies during pregnancy and lactation for the prevention of allergic disorders and respiratory infections in children.

**Keywords:** *prostaglandin acid, omega-3 polyunsaturated fatty acids, composition of breast milk, newborns.*

**Quote:** *O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, T.R. Grishina, S.I. Malyvskaya, A.N. Galustyan. Prevention of allergic diseases in breastfed children: the role of docosahexaenoic acid, PEDIATRIA n.a. G.N. SPERANSKY. 2020; 99 (2): 133–143.*

Потребность организма беременной в омега-3 полиненасыщенных жирных кислотах (ПНЖК), и особенно в докозагексаеновой кислоте (ДГК), нарастает от первого к третьему триместру, так как в это время происходит активное перемещение ДГК из эритроцитов беременной к тканям плода. Поэтому при недостаточном потреблении ДГК концентрация ДГК в крови беременной достигает критически низких значений к моменту родов. Без компенсации формирующегося дефицита ДГК в первые месяцы кормления грудью недостаточность ДГК у матери продолжает усугубляться. В результате грудное молоко (ГМ) содержит мало ДГК и, у ребенка также формируется недостаточность ДГК.

Снижение уровня ДГК в материнском молоке может привести к нарушениям формирования иммунитета и развитию аллергических заболеваний и у матери, и у ребенка. Вскармливание новорожденных грудью – идеал питания, достижение которого необходимо для нормального физиологического развития [1]. У здоровой женщины при условии рационального питания молоко имеет оптимальную питательную ценность, защищает грудного ребенка от вирусно-бактериальных инфекций. Дети на грудном вскармливании значительно реже страдают аллергическими заболеваниями, имеют более высокие показатели нервно-психического развития по сравнению со сверстниками, у которых кормление ГМ было прекращено рано (в 1–2 месяца) [2].

При нерациональном питании матери во время беременности к родам развивается выраженный дефицит омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), и женщине требуется усиленная их компенсация, прежде всего ДГК. Необходима персонализированная работа по ведению кормящих женщин с чрезвычайно низким уровнем ДГК (менее 0,3% от общего количества жирных кислот) в течение всего периода лактации. Кроме рационального питания в период лактации женщине необходимо принимать витаминно-минеральные комплексы (ВМК), содержащие необходимое количество ДГК.

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа проблемы взаимосвязи между обеспеченностью беременной/кормящей ДГК и развитием аллергических реакций у детей в их дальнейшей жизни. Рассмотрены важность поддержания адекватных уровней ДГК в материнском молоке для развития ребенка, взаимосвязи между ДГК/эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), формированием иммунитета и развитием аллергических реакций. Приведены результаты

экспериментальных и клинических исследований, в которых обоснована важность дотаций ДГК во время беременности и лактации для профилактики аллергических расстройств у детей.

### **ДГК в материнском молоке и развитие ребенка**

ДГК и ЭПК – естественные компоненты ГМ. Содержание ДГК в ГМ обычно составляет 0,2–0,3%, что недостаточно для обеспечения ДГК растущего организма ребенка. Достижение адекватных уровней ДГК в ГМ (0,9% и более) требует долгосрочного потребления ДГК (недели) и не может быть достигнуто за несколько дней. Кормящим требуется не менее 1000 мг/сут ДГК+ЭПК для достижения содержания ДГК/ЭПК 1 г/дл через 4 недели после родов [4].

Нормальная обеспеченность омега-3 ПНЖК необходима для развития нервной системы ребенка и для формирования иммунитета [3]. Дети с очень низкой массой тела при рождении отстают от своих сверстников по темпам зрительного и когнитивного развития. Вскармливание этих детей ГМ с достаточно высоким содержанием ДГК способствует оптимизации темпов зрительного и когнитивного развития, а также профилактике бронхолегочной дисплазии, некротического энтероколита и аллергии [5]. Согласно результатам недавних нутригенетических исследований (т.е. анализу взаимодействий генов с диетой [6]) грудное вскармливание, обеспечивающее организм ребенка ДГК, улучшает когнитивное развитие [7] и снижает риск развития астмы в школьном возрасте [8]. Эффекты использования ДГК во время беременности и лактации на риск аллергических состояний у детей рассмотрены в последнем разделе настоящей статьи. Здесь мы приводим результаты исследований по влиянию обеспеченности ДГК во время лактации на физическое и когнитивное развитие в последующей жизни.

Обеспечение недоношенных младенцев молоком с более высокой дозой ДГК (1% от общего количества жирных кислот, контроль – 0,3%) достоверно улучшило формирование зрительной функции и заметно снизило риск нарушений нервно-психического развития у детей 18 месяцев. При вскармливании детей молоком, содержащим не менее 1% ДГК, установлено достоверное повышение остроты зрения (+1,4 балла по сравнению с контролем,  $p=0,025$ ) и повышение индекса умственного развития MDI (+4,7 балла,  $p=0,03$ ) [9].

Более высокое содержание омега-3 ПНЖК в материнском молоке способствует оптимизации

физического развития и нормализации индекса массы тела (ИМТ) у детей. В исследовании кормящих ( $n=281$ ) установлена ассоциация между более высокими концентрациями ДГК в ГМ и ИМТ детей в возрасте от 2 до 7 лет [10]. Более высокое содержание ДГК в ГМ во время вскармливания было ассоциировано с лучшей успеваемостью у девочек к возрасту 12 лет. Девочки, которые во время вскармливания получали ГМ с относительно высоким содержанием ДГК (выше среднего), имели более высокий балл по результатам тестов, проведенных в конце периода начального обучения в школе ( $+2,96$  балла,  $95\%$  ДИ  $0,24-5,69$ ,  $n=157$ ) [11].

#### **Защитная роль омега-3 ПНЖК и их производных при аллергических состояниях**

Аллергия – гиперчувствительная реакция иммунной системы, возникающая при повторном контакте с причинно-значимым аллергеном, сопровождаемая развитием аллергического воспаления, приводящего к нарушениям функционирования различных органов и систем [12]. Факторы, способствующие формированию аллергических реакций у ребенка, начинают действовать с первых недель беременности. Иммунная система женщины во время беременности претерпевает сложнейшие изменения под воздействием как всевозможных иммунных реакций организма на инфекцию (в т.ч. бактериальный вагиноз), на ткани растущего плода, так и на различные изменения в образе жизни и в питании. В каждом из этих случаев активируются процессы воспаления. ДГК и ЭПК снижают аллергическое воспаление посредством модуляции метаболизма лейкотриенов и необходимы для синтеза важнейших противовоспалительных производных омега-3 ПНЖК – резолвинов и протектинов [13].

К аллергическим реакциям прежде всего относятся иммунные реакции, при которых в организме человека вырабатываются антитела в форме иммуноглобулинов E (IgE). IgE-зависимая аллергия характеризуется чрезмерной активацией тучных клеток (мастоцитов) и базофилов иммуноглобулинами E, переходящей в общий воспалительный ответ. Аллергическая гиперчувствительность развивается при связывании первично секретированных IgE с рецепторами Fc на поверхности мастоцитов и базофилов. Последующий контакт с тем же специфическим аллергеном приводит к реактивации IgE, что служит сигналом к дегрануляции мастоцитов и базофилов. Гранулы этих клеток выделяют гистамин и другие медиаторы воспаления (цитокины, интерлейкины, лейкотриены и простагландины) в окружающие ткани, что стимулирует развитие соответствующей симптоматики (резь в глазах, отеки, насморк, зуд, крапивница, чихание, кашель и др.).

По данным экспериментальных и клинических исследований, омега-3 ПНЖК (в форме ЭПК и ДГК) оказывают противоаллергическое воздействие на многие из перечисленных выше

стадий аллергического ответа. Омега-3 ПНЖК уменьшают связанное с аллергией высвобождение медиаторов тучных клеток человека. В то время как арахидоновая омега-6 ПНЖК (АРК) стимулирует секрецию провоспалительных простагландинов и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ЭПК и ДГК ингибируют синтез/секрецию IL3, IL4 на фоне снижения синтеза активных форм кислорода (АФК), тормозя формирование аллергических реакций [14].

ЭПК тормозит синтез простагландина D<sub>2</sub> в тучных клетках путем ингибирования ЦОГ-2 [15]. Омега-3 ПНЖК регулируют синтез/секрецию цитокинов и простагландина PGE<sub>2</sub> в дыхательном эпителии в ответ на медиаторы тучных клеток, участвующие в патофизиологии аллергических заболеваний (гистамин, ФНО $\alpha$ , IL4, IL5). Обработка клеток ДГК значительно сократила секрецию IL8 в ответ на стимуляцию ФНО $\alpha$  ( $2907 \pm 970$  пг/мл – ДГК,  $12287 \pm 2309$  пг/мл – контроль,  $p=0,05$ ). Также отмечено снижение секреции простагландина E<sub>2</sub> в ответ на гистамин ( $406 \pm 73$  пг/мл – ЭПК,  $265 \pm 32$  пг/мл – ДГК,  $9324 \pm 3672$  пг/мл – контроль,  $p=0,05$ ) [16]. Противовоспалительное воздействие ДГК и ЭПК при аллергии развивается и по ряду других механизмов, включая (1) активацию биосинтеза резолвинов и протектинов, (2) снижение экспрессии провоспалительных интерлейкинов и (3) поддержку фолат-зависимого метилирования геномной ДНК.

#### **Молекулярные механизмы противоаллергического действия ДГК и ЭПК, осуществляемые через синтез резолвинов и протектинов**

Синтезируемые из омега-3 ПНЖК резолвины и протектины снижают интенсивность проявления аллергических реакций и способствуют разрешению воспаления при аллергии. Резолвины способствуют снижению активности провоспалительных лимфоцитов и снижению их цитокинеза к очагам воспаления [17]. Протектины, синтезируемые преимущественно из ДГК, образуются при возрастании окислительного стресса и обладают значительным противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротективным потенциалом [18].

Резолвины и протектины регулируют активность клеток Т-хелперов через снижение синтеза провоспалительных цитокинов, ингибирование синтеза IgE и снижения клеточной дифференцировки Т-хелперов 2-го типа (Th2), снижая воспаление в дыхательных путях и предотвращая патологические изменения в структуре и функции дыхательных путей [19]. Резолвин E1 (RvE1) уже в очень малых количествах (нанogramмы) содействует миграции фагоцитов из очага острого воспаления посредством регуляции инфильтрации лейкоцитов и увеличения поглощения макрофагами апоптотирующих нейтрофилов [17].

Резолвины RvE1 и RvD1, синтезируемые из ЭПК и ДГК [20], оказывают противовоспа-

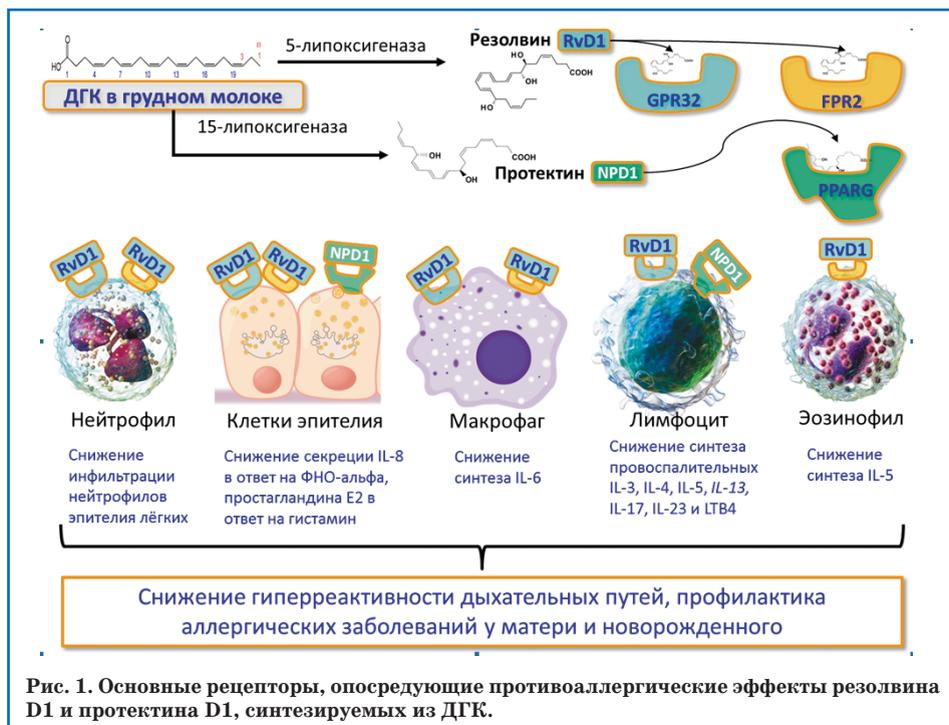


Рис. 1. Основные рецепторы, опосредующие противоаллергические эффекты резолвина D1 и протектина D1, синтезируемых из ДГК.

лительные эффекты на течение аллергических реакций посредством взаимодействия со специфическими рецепторами. Эффекты резолвина RvE1 осуществляются через рецепторы CMKLR1, GPR32. Хемокин-подобный рецептор CMKLR1 (ChemR23) присутствует в макрофагах, дендритных и эндотелиальных клетках. Активируя рецептор CMKLR1, резолвин E1 подавляет синтез и секрецию цитокинов через сигнальные пути MAPK1/3 (ERK1/2) и NF-каппа-B. Рецептор лейкотриена B<sub>4</sub> LTВ4R отвечает за инфильтрацию и хемотаксис нейтрофилов, рекрутирование эозинофильных и эффекторных Т-клеток в эпителии дыхательных путей, синтез интерлейкина 13 и IgE, адгезию гранулоцитов к эндотелию, дегрануляцию тучных клеток и продукцию АФК. Резолвин RvE1, ингибируя рецептор LTВ4R, модулирует активность сигнального пути PI3K/PKB.

Эффекты резолвина RvD1, синтезируемого из ДГК, осуществляются через рецепторы GPR32 и FPR2/ALXR, расположенные на поверхности соответствующих целевых клеток (рис. 1). G-белок-связанный рецептор GPR32 найден в нейтрофилах, лимфоцитах CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, Th-17, макрофагах и эпителии дыхательных путей. Резолвин D1 снижает инфильтрацию нейтрофилами эпителия легких при воздействии бактериальных липополисахаридов [21]. Резолвин D1, активируя рецептор GPR32, подавляет активность сигнального пути NFκB/SHP2, в результате чего происходит разрешение воспаления.

Липоксиновый рецептор FPR2/ALXR найден на поверхности нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов, гранулоцитов и клеток эпителия дыхательных путей. Синтезируемый из ДГК резолвин D1, активируя рецептор FPR2/ALXR, снижает фосфорилирование сигнального p38-MAPK, тем самым способствуя разрешению аллергического воспаления в эпите-

лии дыхательных путей, кишечника и в коже [22]. Выступая в качестве агонистов перечисленных выше рецепторов, резолвины и протектины подают сигналы, тормозящие избыточное скопление нейтрофилов, снижающие производство/секрецию провоспалительных цитокинов и др. [18]. Противовоспалительные эффекты резолвинов и протектинов развиваются уже при очень низких концентрациях этих молекул. Например, дозозависимая активация рецептора GPR32 резолвином RvD1, синтезируемым из ДГК, наблюдалась при чрезвычайно низких, субнаномолярных концентрациях RvD1 (0,03 нмоль/л) [23]. Заметим, что столь низкого порога биологической активности, соответствующего разведению активного вещества в триллионы (!) раз, не наблюдается ни у одного из известных ксенобиотических синтетических препаратов, используемых для терапии аллергии.

Таким образом, резолвины и протектины уменьшают миграцию эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов в процессе адаптивной иммунной реакции, снижая аллергические реакции в дыхательных путях и др. [24]. Регуляция этих и других процессов синтезируемыми из омега-3 ПНЖК резолвинами важна для разрешения воспалительного процесса при аллергии (см. таблицу).

Резолвин E1, синтезируемый из омега-3 ПНЖК, снижал тяжесть атопического дерматита (АтД), индуцированного 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ) в эксперименте у мышей. Внутривентральное введение RvE1 в течение одной недели после отравления ДНФБ значительно улучшало состояние пораженных участков кожи на спине и, кроме того, снижало аллергический отек уха. При оценке тяжести АтД по балльной шкале SCORAD указано на существенное снижение симптоматики («ДНФБ» – 9±0,4 балла, «ДНФБ+100 нг резолвина, 5 инъекций» – 5,8±0,4 балла, p=0,05). RvE1 существенно

Таблица

**Эффекты резолвинов на различные молекулярно-клеточные компоненты воспалительного процесса при аллергии**

Резолвин	RvE1	RvD1
<b>Рецепторы</b>		
Рецептор	CMKLR1/BLT1	ALX/FPR2
<b>Бронхиальный ответ при аллергии</b>		
Эозинофилы	↓	↓
Лимфоциты	↓	↓
НК-лимфоциты	↑	↔
Макрофаги	↓	↑
<b>Цитокины</b>		
IL5	↔	↓
IL6	↓	↔
IL17	↓	↓
IL23	↓	↓
IL27	↓	↔
Интерферон $\gamma$	↑	↔
<b>Хемокины</b>		
Эотаксин	↓	↔
TARC	↓	↔
<b>Лейкотриены и липоксины</b>		
LTV <sub>4</sub>	↓	↓
LXA <sub>4</sub>	↑	↔

Эффекты: ↑ – повышение, ↓ – снижение; ↔ – не влияет.

подавлял синтез IL4 и IgE сыворотки, снижая инфильтрацию эозинофилов, тучных клеток, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток в поврежденные участки кожи и улучшал гистологические показатели (рис. 2) [25].

Усиление синтеза протектина D1 (NPD1) из ДГК способствует снижению воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. Уровни NPD1 в конденсате выдыхаемого воздуха значительно ниже у пациентов с обострением астмы. В эксперименте инъекция PD1 внутривенно сенсибилизированным животным перед проведением провокации аэрозольным аллергеном приводило к снижению в дыхательных путях эозинофилов и Т-лимфоцитов, были снижены уровни специфических провоспалительных медиаторов (в т.ч. IL13, цистеиновых лейкотриенов и простагландин D<sub>2</sub>) и гиперчувствительность дыхательных путей на метахолин. Инъекции протектина NPD1 после провокации аллергеном заметно ускоряли разрешение воспаления дыхательных путей [26].

**Противоаллергические механизмы действия ДГК и ЭПК посредством модуляции уровней лейкотриенов и снижение экспрессии провоспалительных интерлейкинов**

ДГК и ЭПК, воздействуя на каскад арахидоновой кислоты, модулируют активность лейкотриенов (ЛТ), синтезируемых 5-липоксигеназой (5-ЛОГ). Биосинтез ЛТ существенно изменяется во время беременности, что связано с необходимостью одновременного поддержания толерантности к тканям плода и иммунной защиты беременной [27].

В процессе клинических наблюдений было показано, что прием омега-3 ПНЖК во время беременности способствует снижению избыточного синтеза провоспалительных ЛТ в нейтрофилах. Группа беременных с аллергическими заболеваниями (n=98) была рандомизирована на получение 3,7 г/сут омега-3 ПНЖК или плацебо в течение последних 20 недель беременности. Синтез LTV<sub>4</sub> в нейтрофилах, взятых из пуповинной крови, был значительно снижен при приеме омега-3 ПНЖК во время беременности (коэффициент корреляции r=0,35, p=0,005) [28].

Модуляция метаболизма ЛТ молекулами ДГК и ЭПК оказывает комплексное воздействие на процессы синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и интерлейкинов. Повышенное потребление ЭПК/ДГК в эксперименте приводит к снижению экспрессии в тучных клетках генов цитокинов, стимулирующих Т-хелперные Th2-клетки. ЭПК и ДГК показали дозозависимый эффект снижения синтеза IL4, IL5 и IL13, что сопровождалось снижением тяжести течения дерматита, утолщением эпидермиса в модели атопии и уменьшением инфильтрации провоспалительных клеток [29].

В эксперименте пероральный прием ДГК снижает экспрессию, синтез и секрецию провоспалительных IL4 и IL13 (рис. 3), уровни которых повышаются при развитии аллергических реакций. Снижение экспрессии происходит за счет торможения связывания транскрипционных факторов типа CREB, связывающихся с определенными участками хромосомной ДНК (англ. CRE, в переводе «цАМФ-отвечающие элементы») в промоторах генов этих интерлейкинов [30].

Интересно отметить, что потребление омега-3 ПНЖК модулирует фолат-зависимое метили-

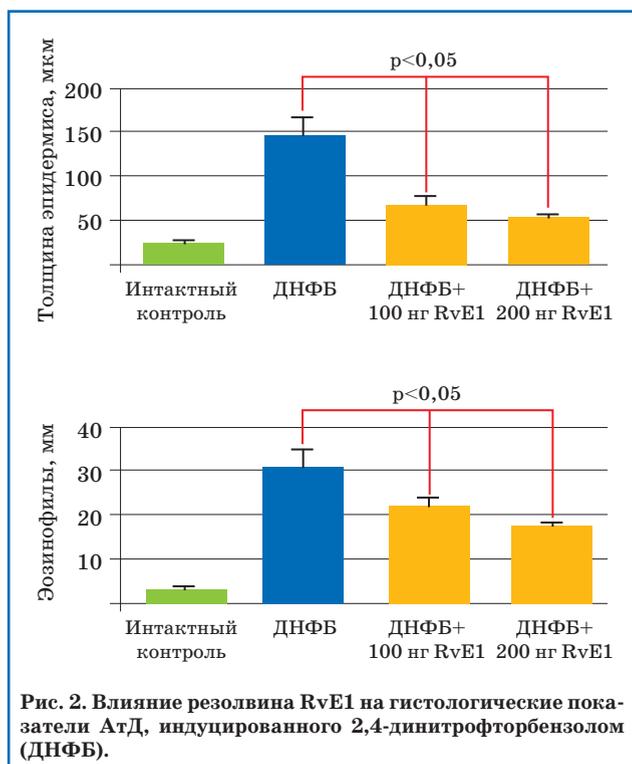
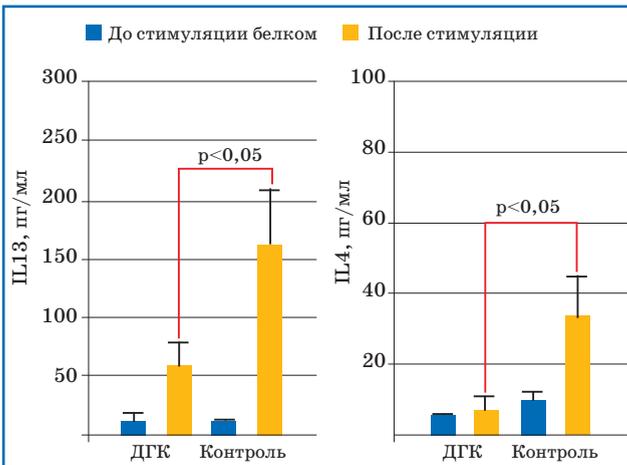


Рис. 2. Влияние резолвина RvE1 на гистологические показатели АД, индуцированного 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ).



**Рис. 3.** Диета, обогащенная ДГК, способствует снижению синтеза/секреции цитокинов, необходимых для активации Т-хелперов 2-го типа.

Спленциты были получены от мышей, сенсибилизированных альбумином куриного яйца, которые получали либо ДГК (1% по калорийности), либо контрольную диету. Спленциты от мышей, которых кормили ДГК, показали более низкие уровни провоспалительных IL13 и IL4.

рование ДНК, посредством чего регулируется иммунитет плода во время беременности. Прием беременными ДГК (400 мг/сут) с 18-й недели беременности до родов приводил к модулированию метилирования промоторов генов интерферона  $\gamma$  и IL13 ( $p=0,05$ ) [31], что необходимо для сохранения беременности и поддержания противовирусного иммунитета беременных.

#### Дотации ДГК и ЭПК во время беременности и лактации способствуют снижению риска развития аллергических состояний у детей: экспериментальные и клинические данные

Беременные должны получать дотации ДГК не менее 200 мг/сут, чтобы достичь содержания ДГК в ГМ хотя бы 0,3%. Наличие более высоких уровней общего омега-3 ПНЖК в ГМ кормящих женщин ( $n=78$ ) ассоциировано с пониженным риском возникновения бронхиальной астмы у детей в течение первых 12 месяцев жизни [32].

ДГК ингибирует формирование аллергии на яичный белок [33]. В эксперименте крыс рандомизировали на прием контрольной диеты ( $n=12\%$  ДГК) или диеты с ДГК ( $n=8, 0,9\%$  ДГК) в течение 3 недель. Дотации ДГК во время лактации приводили к увеличению выработки противоспалительного IL10 в спленоцитах (на 40–60%) при стимуляции конканавалином А, липополисахаридом (ЛПС) или овальбумином и к повышению выработки интерферона  $\gamma$  на 100% при стимуляции ЛПС ( $p<0,05$  по сравнению с контрольной диетой) [34].

Дотации ЭПК/ДГК во время беременности и кормления снижают риск развития IgE-зависимой аллергии у детей. Более высокие уровни ЭПК и ДГК в ГМ от кормящих ( $n=95$ ), которые получали 2,6 г омега-3 ПНЖК или плацебо с 25-й недели беременности до 3 месяцев лактации, были ассоциированы с отсутствием IgE-ассоциированной аллергии у детей раннего

возраста [35]. Беременные, страдающие аллергией или родившие предыдущего ребенка с аллергическими заболеваниями ( $n=145$ ), получали 1,6 г/сут ЭПК + 1,1 г/сут ДГК или плацебо с 25-й недели беременности и до 4-го месяца грудного вскармливания. Встречаемость пищевой аллергии среди детей была ниже в группе, рожденных от матерей, получавших ЭПК+ДГК (1/52, 2%), по сравнению с группой плацебо (10/65, 15%,  $p<0,05$ ). Также отмечено снижение частоты возникновения IgE-ассоциированной экземы у детей (ЭПК+ДГК: 8%, плацебо: 24%,  $p<0,05$ ) [36]. Более того, частота IgE-зависимой аллергии к 2-летнему возрасту была достоверно ниже в группе детей, вскормленных молоком с высоким содержанием омега-3 (13%, плацебо – 30%,  $p=0,01$ ) [37]. Также важно отметить, что дотации омега-3 ПНЖК женщинам с атопией (3,7 г/сут,  $n=40$ ) с 20-й недели беременности до родов способствует повышению IgA в ГМ ( $p=0,046$ ) и уровней цитокинов, участвующих в синтезе IgA (IL10 и IL6) по сравнению с плацебо ( $n=43$ ) [38], что соответствует усилению барьерного иммунитета против вирусных и бактериальных инфекций у ребенка.

Прием ДГК кормящими матерями, родившими недоношенных детей, снижает частоту бронхолегочной дисплазии и септической лихорадки у детей в 12-месячном и в 18-месячном возрасте. В ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования в когорте 657 недоношенных детей (до 33-й нед, масса тела при рождении <1250 г) показано, что при приеме матерью ДГК риск бронхолегочной дисплазии снижался на 25% (ОШ 0,75, 95% ДИ 0,57–0,98,  $p=0,04$ ). Риск септической лихорадки в среднем по когорте снижался на 59% (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,18–0,91,  $p=0,03$ ), а у мальчиков – на 85% (ОШ 0,15, 95% ДИ 0,03–0,64,  $p=0,01$ ) [39].

Прием омега-3 ПНЖК во время беременности способствует снижению аллергического ответа при проведении скарификационной пробы на белок куриного яйца. В результате метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований ( $n=949$ ) показано, что при приеме добавок омега-3 ПНЖК во время беременности снижалась частота встречаемости положительной скарификационной пробы на белок куриного яйца в возрасте 12 месяцев на 67% (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,16–0,7), риск бронхиальной астмы – на 65% (ОШ 0,35, 95% ДИ 0,154–0,79). Противоаллергический эффект омега-3 ПНЖК коррелировал со снижением уровней IL13 в пуповинной крови [40].

Дети, которые после завершения лактации были переведены на вскармливание коровьим молоком с повышенным содержанием ДГК, реже страдали аллергическими заболеваниями и заболеваниями верхних дыхательных путей. Прием детьми 1–4 лет коровьего молока, содержащего ДГК и пребиотика галактоолигосахариды ( $n=125$ ), был ассоциирован с меньшим количе-

ством эпизодов аллергии (аллергический ринит или конъюнктивит, одышка, аллергический кашель, экзема и крапивница) по сравнению с контрольной группой (только молоко,  $n=131$ , ОР 0,64; 95% ДИ 0,47–0,89;  $p=0,007$ ) [41]. Дотации ДГК (1000 мг/сут) и ЭПК (200 мг/сут) в молоке школьникам 9–12 лет ( $n=94$ ) 5 дней в неделю в течение 6 месяцев способствуют снижению частоты эпизодов заболевания верхних дыхательных путей ( $p=0-014$ ) и продолжительности заболевания ( $p=0,024$ ) по сравнению с плацебо (соевое масло,  $n=86$ ) [42].

В России зарегистрирован специальный витаминно-минеральный комплекс (ВМК) с ДГК для кормящих женщин. В одной капсуле ВМК Элевит® Кормление содержатся 200 мг ДГК (29% от суточной потребности), витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, D, Е, Н, железо (в виде органической соли, фумарата), йод, цинк, селен и лютеин (5 мг). Заметим, что комбинация ДГК и лютеина не только способствует улучшению функции зрения [43, 44], но и синергидно действует на снижение воспалительных процессов, стимулируемых ЛПС или интерфероном  $\gamma$  через сигнальный каскад NF- $\kappa$ B [45]. Кормящим женщинам рекомендуют принимать ВМК Элевит® Кормление по 1 капс/сут сразу после рождения ребенка и на протяжении всего периода кормления. ДГК в Элевит Кормление входит в состав очищенной фармацевтической субстанции высокого качества, разрешенной к применению беременными и кормящими женщинами. В сравнительном анализе по уровню ДГК в капсуле Элевит Кормление занял лидирующее положение среди препаратов сравнения [46].

## Заключение

Из представленных в настоящей работе результатов экспериментальных и клинических исследований очевидно, что ДГК и ЭПК обладают широким спектром противовоспалительного действия, поэтому их использование весьма перспективно в профилактике и терапии аллергии на протяжении всей беременности и лактации. При попадании ДГК в организм матери часть ДГК расходуется на нужды материнского организма и одновременно претерпевает преобразования в резолвин D1 и протектин D1, инициирующих физиологическое разрешение воспаления. Остальная часть ДГК, наряду с синтезированными из ДГК резолвином и протектином, поступает с молоком матери в организм ребенка и осуществляет противовоспалительное действие (в т.ч. посредством модулирования синтеза простагландинов и ЛТ). Эти эффекты ДГК способствуют повышению барьерного иммунитета и снижению риска пищевой аллергии, АТД и бронхиальной астмы у детей, находящихся на грудном вскармливании.

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-07-01022.

**Конфликт интересов:** авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Funding:** the work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 180701022.

**Conflict of interest:** authors declared no conflict of interest.

Gromova O.A.  0000-0002-7663-710X

Torshin I.Yu.  0000-0002-2659-7998

Grishina T.R.  0000-0002-1665-1188

Malyvskaya S.I.  0000-0003-2521-0824

## Литература

1. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. СПб.: Фолиант, 1998: 72–81.
2. Воронцов И.М. Диетология развития важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства. Педиатрия. 1997; 3: 57–61.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 672. ISBN 978-5-9704-5149-6
4. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501898/PMID:30000958>.
5. Koletzko B. Should Women Providing Milk to Their Preterm Infants Take Docosahexaenoic Acid Supplements? Clin Perinatol. 2017 Mar; 44 (1): 85–93. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.002. PubMed ID:28159211
6. Torshin IYu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In: «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN 1-60692-217-0.
7. Carlson SE, Colombo J. Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Nutrition in Early Development. Adv. Pediatr. 2016 Aug; 63 (1): 453–471. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.011. Epub 2016 Jun 3. PubMed ID:27426911
8. Koletzko B. Human Milk Lipids. Ann Nutr. Metab. 2016; 69 (Suppl. 2): 28–40. doi: 10.1159/000452819. Epub 2017 Jan 20. PubMed ID:28103608
9. Mahrdes M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, Simmer K, Colditz PB, Morris S, Smithers LG, Willson K, Ryan P. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. JAMA. 2009 Jan 14; 301 (2): 175–182. doi: 10.1001/jama.2008.945. PubMed ID:19141765
10. Pedersen L, Lauritzen L, Brasholt M, Buhl T, Bisgaard H. Polyunsaturated fatty acid content of mother's milk is associated with childhood body composition. Pediatr. Res. 2012 Dec; 72 (6): 631–636. doi: 10.1038/pr.2012.127. Epub 2012 Sep 24. PubMed ID:23007033
11. Dalmeijer GW, Wijga AH, Gehring U, Renders CM, Koppelman GH, Smit HA, van Rossem L. Fatty acid composition in breastfeeding and school performance in children aged 12 years. Eur. J. Nutr. 2016 Oct; 55 (7): 2199–2207. doi: 10.1007/s00394-015-1030-y. Epub 2015 Sep 7. PubMed ID:26347247
12. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГэотарМед, 2014. ISBN: 978-5-9704-1974-8.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Томилова И.К., Галустян А.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике. Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение». 2019; 11 (2): 836–842.
14. van den Elsen LW, Nusse Y, Balvers M, Redegeld FA, Knol EF, Garssen J, Willemsen LE. n-3 Long-chain PUFA reduce allergy-related mediator release by human mast cells in vitro via inhibition of reactive oxygen species. Br. J. Nutr. 2013 May 28; 109 (10): 1821–1831. doi: 10.1017/S0007114512003959. Epub 2012 Oct 1. PubMed ID:23021516
15. Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. Clin. Exp. Allergy. 1999 Aug; 29 (8):

1129–1135. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00604.x. PubMed ID:10457118

16. *Bryan DL, Forsyth KD, Hart PH, Gibson RA.* Polyunsaturated fatty acids regulate cytokine and prostaglandin E2 production by respiratory cells in response to mast cell mediators. *Lipids.* 2006 Dec; 41 (12): 1101–1107. doi: 10.1007/s11745-006-5059-9. PubMed ID:17269555

17. *Jouvene CC, Shay AE, Soens MA, Norris PC, Haegström JZ, Serhan CN.* Biosynthetic metabolites of cysteinyl-containing immunoresolvents. *FASEB J.* 2019 Dec; 33 (12): 13794–13807. doi: 10.1096/fj.201902003R. PMID: 31589826

18. *Hansen TV, Vik A, Serhan CN.* The Protectin Family of Specialized Pro-resolving Mediators: Potent Immunoresolvents Enabling Innovative Approaches to Target Obesity and Diabetes. *Front. Pharmacol.* 2019 Jan 17; 9: 1582. doi: 10.3389/fphar.2018.01582. PMID: 30705632

19. *Shek LP, Chong MF, Lim JY, Soh SE, Chong YS.* Role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids in infant allergies and respiratory diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 730568. doi: 10.1155/2012/730568. Epub 2012 Aug 28. PubMed ID:23049602

20. *Silva JD, Lopes-Pacheco M, de Castro LL, Kitoko JZ, Trivelin SA, Amorim NR, Capelozzi VL, Moraes MM, Gutfilen B, de Souza SAL, Weiss DJ, Diaz BL, Rocco PRM.* Eicosapentaenoic acid potentiates the therapeutic effects of adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells on lung and distal organ injury in experimental sepsis. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Aug 23; 10 (1): 264. doi: 10.1186/s13287-019-1365-z. PMID: 31443678.

21. *Zhang HW, Wang Q, Mei HX, Zheng SX, Ali AM, Wu QX, Ye Y, Xu HR, Xiang SY, Jin SW.* RvD1 ameliorates LPS-induced acute lung injury via the suppression of neutrophil infiltration by reducing CXCL2 expression and release from resident alveolar macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2019 Nov; 76: 105877. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105877. PMID: 31522017.

22. *Choi S (ed).* Encyclopedia of signaling molecules. Springer-Verlag, 2018. ISBN: 978-3-319-67199-4.

23. *Duffield JS, Hong S, Vaidya VS, Lu Y, Fredman G, Serhan CN, Bonventre JV.* Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J. Immunology.* 2006 Nov 1; 177 (9): 5902–5911. doi: 10.4049/jimmunol.177.9.5902. PubMed ID:17056514

24. *Levy BD.* Resolvin D1 and Resolvin E1 Promote the Resolution of Allergic Airway Inflammation via Shared and Distinct Molecular Counter-Regulatory Pathways. *Front Immunol.* 2012 Dec 28; 3: 390. doi: 10.3389/fimmu.2012.00390. eCollection 2012. PubMed ID:23293638

25. *Kim TH, Kim GD, Jin YH, Park YS, Park CS.* Omega-3 fatty acid-derived mediator, Resolvin E1, ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int. Immunopharmacol.* 2012 Dec; 14 (4): 384–391. doi: 10.1016/j.intimp.2012.08.005. Epub 2012 Aug 27. PubMed ID:22951188

26. *Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, Hong S, Kazani S, Israel E, Haley KJ, Serhan CN.* Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 2007 Jan 1; 178 (1): 496–502. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.496. PubMed ID:17182589

27. *Jian F, Ma Y, Liu Z, Wang L, Zhang Y.* The change of LTB4 and 5-LO during pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013 Oct; 288 (4): 769–773. doi: 10.1007/s00404-013-2823-y. Epub 2013 Apr 10. PubMed ID:23572152

28. *Prescott SL, Barden AE, Mori TA, Dunstan JA.* Maternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils. *Clin. Sci. (Lond).* 2007 Nov; 113 (10): 409–416. doi: 10.1042/CS20070111. PubMed ID:17596121

29. *MacLean E, Madsen N, Vliagoftis H, Field C, Cameron L.* n-3 Fatty acids inhibit transcription of human IL13: implications for development of T helper type 2 immune responses. *Br. J. Nutr.* 2013 Mar 28; 109 (6): 990–1000. doi: 10.1017/S0007114512002917. Epub 2012 Jul 31. PubMed ID:22849952

30. *Klemens CM, Berman DR, Mozurkewich EL.* The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG.* 2011 Jul; 118 (8): 916–925. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02846.x. PubMed ID:21658192

31. *Lee HS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Vargas H, Sly PD, Biessy C, Ramakrishnan U, Romieu I, Herceg Z.* Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with omega-3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013

Aug; 98 (2): 480–487. doi: 10.3945/ajcn.112.052241. Epub 2013 Jun 12. PubMed ID:23761484

32. *Soto-Ramirez N, Karmaus W, Zhang H, Liu J, Billings D, Gangur V, Amrol D, da Costa KA, Davis S, Goetzl L.* Fatty acids in breast milk associated with asthma-like symptoms and atopy in infancy: a longitudinal study. *J. Asthma.* 2012 Nov; 49 (9): 926–934. doi: 10.3109/02770903.2012.719251. Epub 2012 Sep 19. PubMed ID:22991928

33. *Richard C, Lewis ED, Goruk S, Field CJ.* Feeding a Diet Enriched in Docosahexaenoic Acid to Lactating Dams Improves the Tolerance Response to Egg Protein in Suckled Pups. *Nutrients.* 2016 Feb 19; 8 (2): 103. doi: 10.3390/nu8020103. PubMed ID:26907333

34. *Richard C, Lewis ED, Goruk S, Field CJ.* A Dietary Supply of Docosahexaenoic Acid Early in Life Is Essential for Immune Development and the Establishment of Oral Tolerance in Female Rat Offspring. *J. Nutr.* 2016 Nov; 146 (11): 2398–2406. doi: 10.3945/jn.116.237149. Epub 2016 Sep 28. PubMed ID:27683871

35. *Warstedt K, Furuholm C, Falth-Magnusson K, Fageras M, Duchon K.* High levels of omega-3 fatty acids in milk from omega-3 fatty acid-supplemented mothers are related to less immunoglobulin E-associated disease in infancy. *Acta Paediatr.* 2016 Nov; 105 (11): 1337–1347. doi: 10.1111/apa.13395. Epub 2016 Apr 8. PubMed ID:26970335

36. *Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Bottcher MF, Falth-Magnusson K, Duchon K.* Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr.* 2009 Sep; 98 (9): 1461–1467. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01355.x. Epub 2009 Jun 1. PubMed ID:19489765

37. *Furuholm C, Warstedt K, Fageras M, Falth-Magnusson K, Larsson J, Fredriksson M, Duchon K.* Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011 Aug; 22 (5): 505–514. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01096.x. Epub 2011 Feb 20. PubMed ID:21332799

38. *Dunstan JA, Roper J, Mitoulas L, Hartmann PE, Simmer K, Prescott SL.* The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine levels and fatty acid composition. *Clin. Exp. Allergy.* 2004 Aug; 34 (8): 1237–1242. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02028.x. PubMed ID:15298564

39. *Manley BJ, Mahrdes M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, Sullivan TR, Davis PG.* High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics.* 2011 Jul; 128 (1): e71–77. doi: 10.1542/peds.2010-2405. Epub 2011 Jun 27. PubMed ID:21708809

41. *Pontes MV, Ribeiro TC, Ribeiro H, de Mattos AP, Almeida IR, Leal VM, Cabral GN, Stolz S, Zhuang W, Scalabrini DM.* Cow's milk-based beverage consumption in 1- to 4-year-olds and allergic manifestations: an RCT. *Nutr. J.* 2016 Feb 27; 15: 19. doi: 10.1186/s12937-016-0138-0. PubMed ID:26920136

42. *Thienprasert A, Samuhaseneetoo S, Popplestone K, West AL, Miles EA, Calder PC.* 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. *J. Pediatr.* 2009 Mar; 154 (3): 391–395. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.09.014. Epub 2008 Oct 18. PubMed ID:18930251

43. *Егорова Е.Ю., Юдина Н.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Слышалова Н.Н., Хватова Н.В.* Эффективность сочетанной микронутриентной коррекции с использованием препарата фокус. Случай из практики. *Офтальмология.* 2011; 8 (3): 57–61.

44. *Егорова Е.Ю., Юдина Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Слышалова Н.Н.* Исследование эффективности и безопасности использования витаминно-минерального комплекса «Фокус Форте» в терапии миопии. *Офтальмология.* 2012; 9 (1): 92–99. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-1-92-99>

45. *Hadad N, Levy R.* Combination of EPA with Carotenoids and Polyphenol Synergistically Attenuated the Transformation of Microglia to M1 Phenotype Via Inhibition of NF-κB. *Neuromolecular Med.* 2017 Sep; 19 (2–3): 436–451. doi: 10.1007/s12017-017-8459-5. PMID: 28779377.

46. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О.* Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов. *Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология».* 2019; 33 (408): 15–24.