

РАННЕЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НУТРИЦЕВТИКОВ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ: ФОКУС НА РЫБИЙ ЖИР. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 2

БЕЛЯЕВА Л.Е., ПАВЛЮКЕВИЧ А.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №5. – С. 12-25.

THE EARLY PROGRAMMING OF HUMAN DISEASES AND THE APPLICATION OF NUTRACEUTICALS FOR THEIR PREVENTION: FOCUS ON FISH OIL. LITERATURE REVIEW. PART 2

BELYAEVA L.E., PAULIUKEVICH A.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(5):12-25.

Резюме.

Во второй части обзора проанализированы и обсуждены результаты многочисленных экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований, посвященных изучению влияния нутрицевтиков, которые в своем составе содержат длинноцепочечные ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК), на характер и особенности внутриутробного развития, а также эффекты, наблюдающиеся в разные периоды постнатального развития у организмов, родившихся у матерей, беременность которых протекала в неблагоприятных условиях. Рассматриваются также основные механизмы действия длинноцепочечных ω -3 ПНЖК, направленные на минимизацию последствий, обусловленных воздействием стрессоров в пренатальном периоде, посредством влияния этих нутрицевтиков на процесс воспаления, окислительный стресс, организацию структурных компонентов клетки, а также участия в эпигенетической регуляции экспрессии генов и программировании различных форм патологии в целом.

Ключевые слова: *омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, пренатальный стресс, окислительный стресс, системное воспаление низкой интенсивности, липидные «рафты», кавеолы, эпигенетические механизмы.*

Abstract.

In the second part of this review the results of numerous experimental, clinical and epidemiological studies devoted to the influence of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA)-containing nutraceuticals on the characteristic and peculiarities of intrauterine development and also the effects observed in different periods of postnatal development in organisms born by mothers whose pregnancy proceeded in adverse conditions have been analyzed and discussed. The main mechanisms of prenatal stress outcomes minimization with ω -3 PUFA by their influence on the inflammatory process, oxidative stress, organization of structural cell components as well as participation in epigenetic regulation of gene expression and various disorders programming as a whole are discussed.

Key words: *omega-3 polyunsaturated fatty acids, prenatal stress, oxidative stress, systemic low grade inflammation, lipid «rafts», caveolae, epigenetic mechanisms.*

1. Пренатальный стресс и противовоспалительное действие ω -3 ПНЖК, содержащихся в рыбьем жире

В настоящее время имеются убедительные

данные, свидетельствующие о том, что развитие беременности в неблагоприятных условиях (при нарушении баланса макронутриентов в пищевом рационе беременных, действии различных

стрессоров на материнский организм, заболеваний беременных и других влияниях, при которых нарушается постоянство внутренней среды организма беременной и развивается т.н. «алло-статическая нагрузка») сопровождается не только повышением уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в материнском организме, но и увеличением содержания этих веществ в крови новорожденных [1, 2]. При беременности провоспалительные цитокины могут образовываться не только в материнском организме и организме плода, но и в плаценте [3]. Более высокая, чем при нормально протекающей беременности, интенсивность системного воспаления в материнском организме при ее развитии в неблагоприятных условиях способствует рождению маловесных детей [4] с высокой вероятностью развития у них различных форм патологии многих органов и систем организма [5-7]. Более того, развитие беременности в неблагоприятных условиях предрасполагает к стойкому нарушению регуляции интенсивности воспалительной реакции у организмов, перенесших пренатальный стресс. Так, в ходе масштабного и продолжительного исследования, выполненного на Филиппинах, было установлено, что каждый из нижеперечисленных факторов (низкий социально-экономический статус семьи в период планирования и рождения ребенка, рождение ребенка в неполной семье, проживание беременных в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях, рождение ребенка в сезон засухи, а, следовательно, в условиях неполного голодания матери во время беременности, непродолжительное грудное вскармливание) ассоциируется со специфическим, уникальным для каждого из факторов, изменением характера метилирования, по меньшей мере, десяти CpG-«островков» ДНК (в составе 9 генов), выделенной из лейкоцитов периферической крови у 20-22-летних детей этих матерей [8]. Продукты этих генов кодируют образование С1 компонента комплемента; веществ, вовлеченных в различные внутриклеточные сигнальные пути; регуляторов пролиферации клеток; провоспалительных цитокинов, Toll-like рецепторов, а также предшественника белка амилоида [8]. Таким образом, поиск способов снижения интенсивности воспаления в организме беременной женщины и ее ребенка при развитии беременности в неблагоприятных условиях представляется крайне актуальным.

Как известно, одну из ключевых ролей в образовании медиаторов воспаления играет ара-

хидоновая кислота – омега-6 полиненасыщенная жирная кислота (ω -6 ПНЖК). При метаболизме арахидоновой кислоты циклооксигеназами (ЦОГ) образуются простагоиды 2-го класса и лейкотриены 4-го класса, обладающие провоспалительным и протромбогенным потенциалом. Так, простагландины (Pg) E_2 и $E_{2\alpha}$ увеличивают продукцию интерлейкина-6 и хемоаттрактантов, активируют нейтрофилы и стимулируют продукцию активных форм кислорода (АФК). Тромбоксан A_2 , образующийся из арахидоновой кислоты при участии ЦОГ, обладает вазоконстрикторным и проагрегантным действием. Кроме этого, арахидоновая кислота активирует NADPH-оксидазный комплекс нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, что сопровождается образованием супероксидного радикала; вызывает активацию ядерного фактора транскрипции NF-kB, инициирующего и поддерживающего развитие воспаления. В организме эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты могут вступать в конкурентные взаимоотношения с арахидоновой кислотой и при их метаболизме по циклооксигеназному пути с участием ацетилированной ЦОГ-2 образуются метаболиты со слабым провоспалительным и вазоконстрикторным потенциалом (простагоиды 3-го класса и лейкотриены 5-го класса). Противовоспалительное действие ω -3 ПНЖК, в том числе, опосредовано подавлением экспрессии NF-kB [9], что сопровождается уменьшением выработки провоспалительных цитокинов, например, ФНО- α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 [10]. Образованные с участием липоксигеназы метаболиты ЭПК и ДГК – резолвины, марезины, протектины – стимулируют разрешение воспаления: снижают инфильтрацию ткани нейтрофилами и дендритными клетками, уменьшают выработку хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов, ингибируют образование АФК, стимулируют эффероцитоз [11]. Помимо этого, ЭПК и ДГК способны активировать PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptors), которые подавляют экспрессию генов, кодирующих многие медиаторы воспаления. Кроме того, в этих условиях снижается образование АФК, предотвращается развитие дисфункции эндотелия и тромбоза [12]. Вполне обоснована рекомендация увеличения соотношения ω -3 ПНЖК к ω -6 ПНЖК в рационе (оптимально 5/1 или 10/1, соответственно [13]), так как преобладание ω -6 ПНЖК в диете способствует поддержанию в организме системного воспаления низкой интенсивности, которое при-

нято считать своеобразной «болезнью цивилизации» [14].

Имеются доказательства того, что введение рыбьего жира, содержащего ЭПК и ДГК, в организм беременной может снижать интенсивность системного воспаления в материнском организме и в организме плода. Так, в ряде экспериментальных исследований было показано, что ПНЖК, содержащиеся в рыбьем жире, способны подавлять воспаление в плаценте [15] и в организме потомства, в том числе и в постнатальном периоде [16]. В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, выполненного в Австралии, было обнаружено, что концентрация резолвинов, медиаторов, способствующих разрешению воспаления (RvE1, RvE2, RvE3, RvD1, 17-RRvD1, RvD2), выше в мембранах эритроцитов, выделенных из пуповинной крови новорожденных, матери которых с 20-й недели беременности до родов принимали ежедневно 1 капсулу, содержащую 4 г рыбьего жира (или 3,7 г ω -3 ПНЖК, в т.ч. 56,0% ДГК и 27,7% ЭПК), по сравнению с таковой, обнаруженной в эритроцитах новорожденных, матери которых во время беременности получали плацебо [17]. Однако к 12-летнему возрасту таких различий в содержании резолвинов в мембранах эритроцитов, полученных из периферической крови детей, родившихся у матерей, получавших рыбий жир или плацебо, уже не было обнаружено, что вполне объяснимо. Опубликованные еще ранее результаты мультицентрового рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что потребление беременными рыбьего жира в гораздо меньших количествах (0,5 г ДГК+0,15 ЭПК/сут.) во второй половине беременности сопровождается уменьшением содержания в пуповинной крови новорожденных мРНК ИЛ-4, ИЛ-13 и ССR4, т.е. цитокинов и рецептора к хемокину, усиление образования которых наблюдается при поляризации иммунного ответа, обусловленного доминированием Th2 [18], что обосновывает целесообразность приема беременными женщинами рыбьего жира для предотвращения развития атопии и подавления аллергического воспаления у их детей, особенно с генетической предрасположенностью к развитию атопических заболеваний.

2. Окислительный стресс, пренатальное программирование и ω -3 ПНЖК

Кратко охарактеризуем роль АФК, образующихся в организме в пренатальном периоде

[19]. В ранние сроки онтогенеза эмбрион особо чувствителен к действию оксидантов, поскольку до начала формирования плаценты зародыш находится в среде с относительно невысоким содержанием кислорода. Развитие плаценты сопровождается повышением образования АФК, выполняющих функцию сигнальных молекул и регулирующих экспрессию генов, продукты которых необходимы для функционирования хеморецепторов, а также для регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток. Повышение продукции АФК сопровождается изменением редокс-состояния клеток организма плода. Более того, при нарушении развития беременности в организме беременной и плода развивается окислительный стресс, характеризующийся нарушением баланса между оксидантами и антиоксидантами [20]. Факт наличия окислительного стресса в этих условиях подтверждается обнаружением повышенных концентраций продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением содержания ферментных и неферментных антиоксидантов в крови и клетках матери и плода [21, 22]. Доказано, что АФК вовлечены в механизмы раннего программирования различных форм патологии, главным образом, благодаря их влиянию на редокс-состояние клеток и эпигенетические механизмы регуляции активности генов [19].

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях показано, что ω -3 ПНЖК, содержащиеся в рыбьем жире, потенциально способны уменьшить выраженность окислительного стресса как в материнском организме, так и в организме плода и нивелировать тем самым негативные последствия действия неблагоприятных факторов. Так, введение рыбьего жира в организм крыс с экспериментальной дислипидемией во время беременности и лактации сопровождалось восстановлением сниженной активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы) у их потомства, наряду со снижением содержания в крови их потомства маркеров окислительного стресса [23]. Ежедневное потребление беременными женщинами 400 мг смеси ДГК+ЭПК, которой были обогащены напитки на основе молока, приводило к уменьшению содержания гидроперекисей липидов не только в их организме, но и в пуповинной крови новорожденных. Во время лактации женщины продолжали прием этих ω -3 ПНЖК. Не только у новорожденных, но и у этих детей в возрасте

2,5 месяцев в крови было обнаружено статистически значимое снижение уровня гидроперексидов липидов, наряду с повышением содержания витамина Е, коэнзима Q10, СОД и каталазы, по сравнению с показателями, зарегистрированными у детей аналогичного возраста, родившихся у женщин контрольной группы, которые получали эквивалентное количество молочного напитка без добавления этих ω -3 ПНЖК [24]. Ежедневное потребление беременными женщинами, страдающими атопическими заболеваниями, 4 г рыбьего жира, начиная с 20-й недели беременности и до ее завершения, приводило к достоверному уменьшению содержания F2-изопростанов в пуповинной крови их новорожденных детей [25], что подтверждает способность рыбьего жира, поступающего в материнский организм, подавлять интенсивность ПОЛ в организме их детей.

3. ω -3 ПНЖК как структурные элементы клеток

В последние десятилетия представления о биологических мембранах, имеющих двойной фосфолипидный слой со встроенными белками, способными перемещаться в пределах латеральной диффузии [26], были дополнены концепцией о компартиментализации липидных компонентов мембраны в микродомены, или липидные «рафты», или «плоты» (lipid rafts, англ.) [27]. В составе липидных «плотов» выделяются участки, устойчивые к действию детергентов в силу сосредоточения в них липидов с гидрофобными свойствами, в частности гликофинголипидов и холестерина. Качественный и количественный состав липидных «рафт» регулирует жидкостные свойства мембран, процессы перемещения белков в мембранах; «рафты» являются местом скопления внутриклеточных сигнальных молекул, которые при активации существенным образом влияют на фенотипические свойства клеток [28]. В клеточных мембранах имеются плоскостные липидные «рафты» и кавеолы – углубления клеточной мембраны диаметром 50-100 нм, в состав которых, помимо липидов, входят белки семейства кавеолинов. Эти белки участвуют в процессах эндоцитоза и транцитоза; распознавания действующих на клетки механических сигналов; ремоделирования внеклеточного матрикса; синтеза холестерина; регуляции миграции клеток при органогенезе; передачи внутриклеточных биохимических сигналов; регенерации клеток и поддержания численности клеточных популяций [29].

В процессе эмбрионального и фетального развития, пожалуй, наиболее хорошо изучены липидные «рафты» в нейронах. Высокая скорость пролиферации нейрональных стволовых клеток, их последующая дифференцировка в нейроны требует высокой пластичности мембран этих клеток и их координированного ответа на действие факторов роста, гормонов и многочисленных биологически активных веществ, регулирующих нейрогенез. В развивающихся стволовых клетках в липидных «рафтах» мембран нейронов обнаруживается преимущественно гликофинголипид ганглиозид GD3, который обеспечивает оптимальный ответ нейрональных стволовых клеток на действие эпидермального фактора роста. Впоследствии ганглиозид GD3 заменяется ганглиозидами группы GM1, что совпадает по времени с процессами дифференцировки нервных клеток и ростом нейритов под действием фактора роста нервов. Доказано, что эти специфические ганглиозиды посредством изменения степени ацетилирования гистонов влияют на активность целого ряда генов, продукты которых вовлечены в процессы нейрогенеза [30]. К сожалению, экспериментальных работ, посвященных изучению особенностей липидных «рафт» в мембранах клеток потомства, матери которых перенесли действие стрессоров во время беременности, крайне мало, однако приведем результаты некоторых из них. Показано, что низкое потребление ω -3 ПНЖК с пищей беременными крысами изменяет соотношение фосфолипидов 20:4n-6 и 22:6n-3 в синаптических мембранах их потомства в возрасте 5 недель [31]. При содержании беременных крыс на высокожировой диете у их потомства в мембранах гепатоцитов увеличивается содержание церамидов [32].

В контексте сказанного использование ДГК и ЭПК в качестве средства, изменяющего состав липидных «рафт» в мембранах потомства, родившегося от матерей с нарушениями содержания жирных кислот в рационе, а возможно, и при влиянии на организм беременных и других неблагоприятных факторов, весьма перспективно, так как эти ω -3 ПНЖК способны встраиваться в мембраны клеток. Так, было показано, что добавление ω -3 ПНЖК в рацион беременных хомьяков-самок предупреждает изменения в организме их потомства-самцов, обусловленные их содержанием на высокожировой диете в течение 4 месяцев: в мембранах гепатоцитов снижается содержание C20 церамида и лактозилцерамида,

а также уменьшается концентрация сфинганина и лактозилцерамида в мышцах, наряду с уменьшением выраженности у таких животных гипертриглицеридемии и гипергликемии [33]. В другой экспериментальной модели было показано, что потребление беременными крысами пищи, обогащенной ω -3 ПНЖК, начиная со 2-го дня беременности, способствует повышению устойчивости нейронов их плодов к ишемическому повреждению благодаря увеличению содержания в мембранах нейронов фосфатидилсерина с последующей активацией фосфатидил-инозитол-3-киназы, протеинкиназы Akt и связанных с ней киназ, благодаря чему и реализуется нейротекторный эффект ω -3 ПНЖК [34]. Кроме того, в эксперименте, выполненном *in vitro*, выявлено уменьшение неврологического дефицита после экспериментального ишемического повреждения мозга у 7-дневных крысят, матери которых получали пищу с повышенным содержанием в ней ω -3 ПНЖК. Сравнительно недавно раскрыт еще один важный механизм действия ДГК на фенотипические свойства клеток. Взаимодействуя со сфингомиелином в составе липидных «рафт», ДГК образует 1-пальмитоил-2-докозагексаеноилфосфатилхолин, который увеличивает размеры рафтподобных доменов в клеточных мембранах с последующим изменением компарментализации регуляторных белков в составе этих «плотов» [35].

Белкам кавеолинам также принадлежит важная роль в эмбриогенезе. Экспрессия м-РНК кавеолинов у эмбрионов мышей появляется, начиная с 7-го дня эмбрионального развития [29]. При развитии беременности в неблагоприятных условиях в мембранах клеток плодов содержание этих белков изменяется. В частности, воздействие на организм беременных крыс токсичного нитрофена приводит к рождению потомства с врожденной диафрагмальной грыжей и легочной артериальной гипертензией, обусловленными нарушением экспрессии гена кавеолина-1 в легких [36]. Содержание беременных мышцей на высокожировой диете приводит к развитию ожирения у потомства, при котором повышается экспрессия генов, кодирующих белки кавеол адипоцитов [37]. Описаны также различные посттрансляционные модификации кавеолина-1, например, фосфорилирование, в эндотелиальных клетках плацентарных артерий под воздействием пероксида водорода, с последующей дезорганизацией филаментов актина в эндотелиальных клетках

[38]. Поскольку активность эндотелиальной NO-синтазы зависит от связи с кавеолином-1, можно полагать, что изменение структуры и функции кавеолина-1 в условиях окислительного стресса может способствовать нарушению маточно-плацентарного кровотока, которое в настоящее время считается важным механизмом раннего программирования различных форм патологии при развитии беременности в неблагоприятных условиях. Несмотря на то, что способность ω -3 ПНЖК модулировать свойства кавеолина-1 и связанных с ним ферментов хорошо известна [39], исследований, демонстрирующих подобные изменения у потомства, матери которых получали эти ПНЖК во время беременности, нет.

Обсуждая вопросы структурной организации мембран, нельзя обойти вниманием внеклеточные везикулы, которые обнаружены во всех биологических жидкостях. К внеклеточным везикулам относятся экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, отличающиеся размерами, механизмами образования и свойствами. Показано, что при беременности экзосомы и микровезикулы образуются как клетками эндометрия, так и клетками зародыша, причем липидные «рафты», богатые холестерином, – наилучшие места для формирования микровезикул и их «слищивания» с поверхности клеточных мембран. В процессе внутриутробного развития внеклеточные везикулы выполняют транспортную функцию, выступают в роли вторичных мессенджеров при передаче биохимических сигналов, благодаря наличию в них микро-РНК участвуют в «переносе» генетической информации (от матери к зародышу и обратно), участвуют в процессе ремоделирования спиральных артерий и плацентации, поддерживают фазовый характер провоспалительного и противовоспалительного микроокружения в эндометрии в процессе развития беременности [40].

При патологии развития беременности количество микрочастиц и их активность существенно изменяются. Так, в крови беременных женщин с диагностированным синдромом задержки внутриутробного развития плода повышается общее количество микрочастиц [41], а в крови женщин с преэклампсией – количество микрочастиц лейкоцитарного и эндотелиоцитарного происхождения [42]. Установлено, что экзосомы, выделяющиеся клетками жировой ткани у матерей с ожирением и гестационным сахарным диабетом, способны изменять экспрессию генов,

кодирующих гликолитические ферменты и ферменты глюконеогенеза в клетках плаценты [43], а значит, влиять на доступность макронутриентов для организма плода, нарушение которой может выступить в качестве одной из причин раннего программирования различных форм патологии.

Несмотря на то, что отсутствуют данные о влиянии компонентов рыбьего жира, вводимого в организм беременных при ее развитии в неблагоприятных условиях, на количество и активность микрочастиц, логично предположить, что дополнительное введение в материнский организм длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот будет способствовать изменению образования внеклеточных везикул в организме матери и плода. Такое предположение основано на следующих фактах: (1) потребление 1,5 г в сутки длинноцепочечных ω -3 ПНЖК пациентами с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в течение 2 месяцев сопровождалось уменьшением содержания в их крови микрочастиц эндотелиоцитарного происхождения [44], что свидетельствует об уменьшении интенсивности активации эндотелиоцитов под влиянием этих ПНЖК; (2) под влиянием даже однократного приема преимущественно ЭПК, но не ДГК выявлено снижение активности микрочастиц тромбоцитарного происхождения у здоровых добровольцев, причем выраженность снижения этой активности была большей у женщин, по сравнению с таковой у мужчин [45].

4. Влияние ω -3 ПНЖК на эпигенетические механизмы

Дополнительное введение рыбьего жира в организм во время беременности способно индуцировать появление «эпигенетических меток» у потомства (табл. 1).

5. Эффекты ω -3 ПНЖК, вводимых в организм беременных, выявляемые на организменном уровне у потомства

Анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований показал, что прием ω -3 ПНЖК беременными женщинами приводит к уменьшению количества преждевременных родов, в т.ч. ранних преждевременных родов; у беременных реже развивалась преэклампсия, уменьшался процент рождения маловесных детей и снижалась перинатальная смертность [53]. Увеличение содержания ω -3 ПНЖК в крови женщин с субфертильностью всего на 1% способствует повышению вероятности наступления

беременности и рождения живого ребенка на 8% [54]. Особенно эффективное влияние ЭПК и ДГК оказывают на ЦНС и сердечно-сосудистую систему потомства.

Доказано, что потребность плода в ДГК возрастает на протяжении третьего триместра внутриутробного развития, так как в это время происходит быстрое развитие мозга, а также сетчатки глаза [55]. Выявлена важная роль ДГК в процессах синаптогенеза и миелинизации [56], нейрогенеза и олигодендрогенеза [57]. Дефицит ДГК в рационе самок во время беременности отражается на поведении их потомства, что проявляется повышенной тревожностью, нарушением обучения и снижением исследовательской активности на новой местности такого потомства [58]. Следствиями недостаточного потребления ω -3 ПНЖК женщинами во время беременности являются: преждевременные роды, рождение детей с массой тела менее 2,5 кг, нарушения когнитивных функций и развития сетчатки, а также признаки иммунодефицита у их детей [59].

В контексте сказанного не могут не вызывать опасения данные о низком потреблении ω -3 ПНЖК беременными женщинами. Исследование, выполненное в Польше, свидетельствует о крайне низком уровне потребления рыбы беременными женщинами (в среднем 15 г/сут.). В результате 92% опрошенных беременных женщин потребляют ДГК в дозе менее 200 мг/сут., причемнутрицевтические препараты, содержащие ДГК, принимает лишь 28% беременных женщин [60]. Сходные результаты были получены и во Франции [61]: беременные женщины получали ДГК в 4 раза ниже рекомендуемой суточной дозы – 200-300 мг /сут. ДГК или 500 мг/сут. ЭПК+ДГК [62].

В эксперименте показано, что введение ДГК в организм беременных мышей-гетерозигот с нокаутированным геном, кодирующим белок-переносчик серотонина, и вследствие этого высокочувствительных к стрессу, существенным образом снижало повышенное содержание дофамина в полосатом теле потомства и предупреждало аутистично-подобное поведение такого пренатально стрессированного потомства-самцов [63]. Еще одной моделью для изучения раннего программирования нарушений поведения у потомства, кстати, в результате нарушения эпигенетических механизмов, является введение беременным самкам животных вальпроата натрия, ингибитора гистоновой деацетилазы 4 (HDAC4), что приводит к нарушению поведения потомства.

Таблица 1 – Сведения о характере влияния ω -3 ПНЖК на степень метилирования ДНК, модификации белков-гистонов и количество специфических микро-РНК в клетках потомства, матери которых получали эти жирные кислоты во время беременности

Механизмы эпигенетической регуляции активности генов	Влияние употребления ω -3 ПНЖК беременными на «эпигенетические метки» их потомства
Метилирование ДНК	<p>При увеличении содержания в рационе беременных мышей ω-3 ПНЖК наблюдается гиперметилирование ДНК в промоторной зоне гена PPARα2, что коррелирует со снижением активности этого гена и уменьшением развития жировой ткани 14-дневного потомства [46].</p> <p>Дефицит ω-3 ПНЖК в рационе беременных мышей ассоциируется с гипометилированием ДНК в области специфических CpG-островков и низким уровнем экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в клетках гиппокампа их 2-месячного потомства, причем добавление ω-3 ПНЖК в рацион потомства не устраняет следствий дефицита этих жирных кислот в пренатальном периоде [47].</p> <p>Обогащение рациона беременных свиней ЭПК и ДГК сопровождается гипометилированием ДНК 4-й хромосомы и гиперметилированием ДНК межгенных пространств, в которых сосредоточены регуляторные элементы ДНК, 4-й и 12-й хромосом в лейкоцитах, выделенных из крови их 8-недельного потомства [48].</p> <p>Введение 400 мг/сут. ДГК с 18-22 нед. беременности женщинам до рождения ребенка приводит к увеличению метилирования ДНК в промоторной области 3 гена инсулиноподобного фактора роста-2 (ИФР-2, IGF2 R3) и снижению метилирования дифференциально метилированных регионов ДНК в области кластера IGF2/H19 в мононуклеарных клетках, выделенных из пуповинной крови новорожденных [49]. Эти изменения могут привести к снижению концентрации ИФР-2 как в организме беременных, так и их детей, что может предупредить развитие макросомии у детей, снизить риск развития у них не только сахарного диабета 2-го типа, но и злокачественных новообразований различных локализаций.</p> <p>Потребление 800 мг в сутки ДГК и 100 мг ЭПК женщинами с 20-й недели беременности и до родов не приводит к глобальному, статистически значимому изменению степени метилирования ДНК лейкоцитов, выделенных из пуповинной крови новорожденных и лейкоцитов периферической крови их детей в 5-летнем возрасте. В лейкоцитах новорожденных детей, матери которых получали ДГК, выявлено наличие 21 участка дифференциально метилированной ДНК, причем некоторая часть этих изменений выявляется и у 5-летних детей, преимущественно мальчиков [50].</p>
Химические модификации белков-гистонов	<p>Введение рыбьего жира женщинам во время беременности приводит к повышению степени ацетилирования гистона H3 в промоторной области гена протеинкиназы C-ζ (PKCζ) и, наоборот, снижению ацетилирования гистонов H3 и H4 в промоторной области гена ИЛ-13 в Т-лимфоцитах, выделенных из пуповинной крови новорожденных [51]. Повышение активности гена PKCζ и увеличение образования в лимфоцитах этого фермента являются ключевым механизмом, определяющим смену поляризации иммунного ответа от преобладания Th2 у плодов и новорожденных в пользу преобладания Th1 в постнатальном периоде, что, наряду с уменьшением активности гена ИЛ-13, объясняет снижение риска развития atopических заболеваний у детей, матери которых употребляли рекомендуемое количество ω-3 ПНЖК во время беременности.</p>
Содержание малых некодирующих РНК	<p>Введение рыбьего жира в организм беременных крыс с 1-го по 12-й дни беременности приводит к увеличению содержания в клетках печени 1-дневного потомства miR-215 и снижению содержания miR-192, miR-10b-5p, miR-377-3p в гепатоцитах 12-месячного потомства [52], причем последние 3 из них регулируют образование ингибитора активатора плазминогена-1 и инсулиноподобного фактора роста-2. Данные свидетельствуют о возможном снижении риска развития инсулинорезистентности у половозрелых крыс, матери которых получали рыбий жир во время беременности.</p>

Под влиянием ДГК, которую получали крысы в течение всей беременности на фоне введения вальпроата натрия, у их потомства не только повышалась способность к обучению и запоминанию стереотипных действий, но также снижалась выраженность окислительного стресса в гипоталамусе, с последующим уменьшением в нем количества клеток, погибающих в результате апоптоза [64].

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких клинических исследований, посвященных изучению эффективности использования рыбьего жира или его важнейших компонентов – ДГК и ЭПК во время беременности на показатели нервно-психического развития детей этих матерей. В одном из них, включавшем 341 женщину, часть из которых, начиная с 18-й недели беременности и в течение 3 месяцев грудного вскармливания получали либо 10 г/сут. рыбьего жира, либо 10 г/сут. кукурузного масла, богатого олеиновой кислотой, было показано, что в 4-летнем возрасте IQ детей, матери которых получали рыбий жир, составил 106,4 пункта против 102,3 пунктов у детей, матери которых употребляли кукурузное масло ($p < 0,05$) [65], причем к 7-летнему возрасту таких отличий уже не было зарегистрировано. Заслуживают интереса результаты еще одного рандомизированного исследования, участниками которого стали 64 беременные женщины-афроамериканки, срок беременности которых составлял 16-21 нед., с низким уровнем дохода, проживающих в Питтсбурге. В течение 6 недель часть из них ежедневно получала капсулы, содержащие ω -3 ПНЖК (в т.ч. 450 мг ДГК, и 90 мг ЭПК), другая часть (группа плацебо) – капсулы аналогичной формы и размера, содержащие эквивалентный объем соевого масла. Результаты показали, что масса тела новорожденных, матери которых получали рыбий жир, составляла в среднем 3174 г против 2890 г у детей, родившихся у женщин, получавших плацебо ($p = 0,018$); кроме того, на 1-й минуте после рождения оценка «9» по шкале Апгар была выставлена 75,8% новорожденных 1-й группы, в то время как только 59,1% новорожденных, матери которых получали во время беременности плацебо, имели такую же оценку. Однако наиболее важные результаты были получены спустя 3 месяца, когда был проведен тест «Face-to-Face Still Face paradigm», в ходе которого 2-минутный эпизод игры матерей с детьми сменяется 2-минутным периодом времени, в течение которого матери сохраняют

лицо «застывшим», с последующим эпизодом «воссоединения», что позволяет, в том числе, оценить индивидуальные различия в поведенческих стресс-реакциях младенцев. Исследование уровня кортизола в слюне младенцев после теста показало, что на 20-й и 45-й минутах после него этот уровень статистически значимо был ниже у детей, матери которых получали во время беременности ω -3 ПНЖК [66], то есть рыбий жир вполне способен изменять стресс-реактивность детей, матери которых получали его во время беременности.

Имеются работы, в которых показана эффективность влияния рыбьего жира, вводимого в организм беременных, на функционирование сердечно-сосудистой системы их потомства. Так, внутрижелудочное введение препарата «Эпадол», в 0,5 мл которого содержится по 200 мг ЭПК и ДГК, а также 0,1% раствора токоферола ацетата из расчета 0,1 мл / 100 г крысам за 1 неделю и в течение последующей беременности [67], приводило к тому, что в кардиомиоцитах (КМЦ), выделенных из организмов их 2-3 дневного новорожденного потомства, было статистически значимо увеличено содержание мРНК генов, кодирующих белок-переносчик жирных кислот, естественный антагонист ИЛ-1 ИЛ-1R α , белок коннексин 43, участвующий в образовании щелевых контактов между кардиомиоцитами и в процессах электрического ремоделирования миокарда, а также мРНК антиапоптотического белка Bcl-2. При аноксии культуры КМЦ с последующей их реоксигенацией в этих клетках, выделенных из организмов потомства, матери которых получали рыбий жир во время беременности, количество КМЦ, погибших вследствие некроза и апоптоза, было значительно меньше, чем в подвергнутой аноксии/реоксигенации культуре КМЦ потомства, матери которых не получали ω -3 ПНЖК во время беременности. Эти данные свидетельствуют о способности ДГК и ЭПК, поступающих в организм в пренатальном периоде, существенным образом снижать чувствительность КМЦ к действию патогенов, по крайней мере, в раннем неонатальном периоде.

В исследовании, выполненном в Великобритании и включившем 234 ребенка в возрасте 9 лет, было установлено, что потребление их матерями рыбьего жира во время беременности коррелирует с низкой скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) у детей, что свидетельствует о более низкой «жесткости» артериальных

сосудов у них [68]. Как известно, увеличение жесткости артериальных сосудов ассоциируется с повышением артериального давления и обнаружение повышенной СРПВ может предшествовать развитию целого ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти данные еще раз свидетельствуют о снижении интенсивности воспаления в сосудистой стенке организмов, получавших дополнительные количества ω -3 ПНЖК еще в пренатальном периоде. Однако в ходе рандомизированного исследования, начавшегося в Германии в 1990 г. и закончившегося спустя 19 лет, у 18-19-летних молодых людей, матери которых употребляли 2,7 г рыбьего жира ежедневно, начиная с 30-й недели беременности и до момента родов, не было выявлено достоверных отличий в величинах артериального давления, ЧСС и вариабельности сердечного ритма [69].

Следует отметить тот факт, что в ряде работ статистически значимых изменений изучаемых параметров при применении рыбьего жира выявлено не было. Это может быть связано как с разными дозировками ЭПК и ДГК, так и с неоднородностью источников этих полиненасыщенных жирных кислот (высококачественные добавки ω -3 ПНЖК или морепродукты животного происхождения), различной продолжительностью введения ЭПК и ДГК, взаимодействием с другими полиненасыщенными жирными кислотами. Некоторые исследователи указывают даже на негативное действие добавок, содержащих ЭПК и ДГК, обусловленное тем, что они в своей структуре содержат несколько двойных связей и могут подвергаться окислению. Однако в современных условиях окисление ω -3 ПНЖК предотвращается микрокапсулированием рыбьего жира, содержащего ЭПК и ДГК [70]. Вариации в исходной активности генов, отвечающих за метаболизм липидов, также могут быть причиной различного эффекта от приема ω -3 ПНЖК.

Заключение

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований позволяет сделать вывод о способности ω -3 ПНЖК существенным образом модулировать процессы внутриутробного развития организмов и вызывать в постнатальном периоде стойкие положительные эффекты различной продолжительности и выраженности у потомства различного пола, что указывает на целесообразность изучения вопроса использо-

вания нутрицевтиков на основе рыбьего жира в качестве одного из способов минимизации последствий пренатального стресса.

Литература

1. Low-grade, systemic inflammation in adolescents: association with early-life factors, gender, and lifestyle / J. Pirkola [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010 Jan. – Vol. 171, N 1. – P. 72–82.
2. Prenatal and early postnatal stress and later life inflammation / J. M. Pedersen [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2018 Feb. – Vol. 88. – P. 158–166.
3. Staud, F. Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and programming / F. Staud, R. Karahoda // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2018 Dec. – Vol. 105. – P. 35–40.
4. Maternal pregnancy C-reactive protein predicts offspring birth size and body composition in metropolitan Cebu, Phillipines / C. W. Kuzawa [et al.] // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* – 2017 Dec. – Vol. 8, N 6. – P. 674–681.
5. Up-regulation of renal renin-angiotensin system and inflammatory mechanisms in the prenatal programming by low-protein diet: beneficial effect of the post-weaning losartan treatment / I. K. M. Watanabe [et al.] // *J. Dev. Orig. Health Dis.* – 2018 Oct. – Vol. 9, N 5. – P. 530–535.
6. Epigenetics and preeclampsia: programming of future outcomes / A. B. Peixoto [et al.] // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1710. – P. 73–83.
7. Poor maternal nutrition and accelerated postnatal growth induces an accelerated aging phenotype and oxidative stress in skeletal muscle of male rats / J. L. Tarry-Adkins [et al.] // *Dis. Model Mech.* – 2016 Oct. – Vol. 9, N 10. – P. 1221–1229.
8. Social and physical environments early in development predict DNA methylation of inflammatory genes in young adulthood / T. W. McDade [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2017 Jul. – Vol. 114, N 29. – P. 7611–7616.
9. Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells / M. Bouwens [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009 Aug. – Vol. 90, N 2. – P. 415–424.
10. Sigal, L. H. Basic science for the clinician 39: NF-kappa B-function, activation, control, and consequences / L. H. Sigal // *J. Clin. Rheumatol.* – 2006 Aug. – Vol. 12, N 4. – P. 207–211.
11. Serhan, C. N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology / C. N. Serhan // *Nature.* – 2014 Jun. – Vol. 510, N 7503. – P. 92–101.
12. Grygiel-Gyrmak, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review / B. Grygiel-Gyrmak // *Nutr. J.* – 2014 Feb. – Vol. 13. – P. 17.
13. Abedi, E. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties / E. Abedi, M. A. Sahari // *Food Sci. Nutr.* – 2014 Sep. – Vol. 2, N 5. – P. 443–463.
14. Haast, R. A. Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function / R. A. Haast, A. J. Kiliaan // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2015 Jan. – Vol. 92. – P. 3–14.
15. Omega-3 fatty acids suppress *Fusobacterium nucleatum*-induced placental inflammation originating from maternal

- endothelial cells / J. Garcia-So [et al.] // *JCI Insight*. – 2019 Feb. – Vol. 4, N 3. – pii: 125436.
16. Maternal and postnatal supplementation of fish oil improves metabolic health of mouse male offspring / L. Ramalingam [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2018 Nov. – Vol. 26, N 11. – P. 1740–1748.
 17. Effects of prenatal n-3 fatty acid supplementation on offspring resolvins at birth and 12 years of age: a double-blind, randomised controlled clinical trial / V. H. L. See [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2017 Dec. – Vol. 118, N 11. – P. 971–980.
 18. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women / S. Krauss-Etschmann [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008 Feb. – Vol. 121, N 2. – P. 464–470.
 19. Thompson, L. P. Impact of oxidative stress in fetal programming / L. P. Thompson, Y. Al-Hazan // *J. Pregnancy*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 582748.
 20. Schafer, F. Q. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple / F. Q. Schafer, G. R. Buettner // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001 Jun. – Vol. 30, N 11. – P. 1191–1212.
 21. Association between prenatal psychological stress and oxidative stress during pregnancy // S. M. Eick [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2018 Jul. – Vol. 32, N 4. – P. 318–326.
 22. Mitochondrial dysfunction: maternal protein restriction as a trigger of reactive species overproduction and brainstem energy failure in male offspring brainstem / D. J. S. Ferreira [et al.] // *Nutr. Neurosci.* – 2018 Mar. – P. 1–11.
 23. Ramaiyan, B. Dietary omega-3 but not omega-6 fatty acids down-regulate maternal dyslipidemia induced oxidative stress: a three generation study in rats // B. Ramaiyan, S. Bettadahalli, R. R. Talahalli // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016 Sep. – Vol. 477, N 4. – P. 887–894.
 24. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress / N. Kajarabille [et al.] // *Matern. Child Nutr.* – 2017 Apr. – Vol. 13, N 2.
 25. Fish oil supplementation in pregnancy lowers F2-isoprostanes in neonates at high risk of atopy / A. E. Barden [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2004 Mar. – Vol. 38, N 3. – P. 233–239.
 26. Singer, S. J. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes / S. J. Singer, G. L. Nicolson // *Science*. – 1972 Feb. – Vol. 175, N 4023. – P. 720–731.
 27. The concept of lipid domains in membranes / M. J. Karnovsky [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1982 Jul. – Vol. 94, N 1. – P. 1–6.
 28. Sonnino, S. Membrane domains and the «lipid raft» concept / S. Sonnino, A. Prinetti // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20, N 1. – P. 4–21.
 29. Sohn, J. From embryonic development to human diseases: the functional role of caveolae/caveolin / J. Sohn, R. M. Brick, R. S. Tuan // *Birth Defects Res. C. Embryo Today*. – 2016 Mar. – Vol. 108, N 1. – P. 45–64.
 30. Itokazu, Y. Epigenetic regulation of ganglioside expression in neural stem cells and neuronal cells / Y. Itokazu, YT Tsai, R. K. Yu // *Glycoconj. J.* – 2017 Dec. – Vol. 34, N 6. – P. 749–756.
 31. Bowen, R. A. Dietary low linolenic acid compared with docosahexaenoic acid alter synaptic plasma membrane phospholipid fatty acid composition and sodium-potassium ATPase kinetics in developing rats / R. A. Bowen, M. T. Clandinin // *J. Neurochem.* – 2002 Nov. – Vol. 83, N 4. – P. 764–774.
 32. Early PQQ supplementation has persistent long-term protective effects on developmental programming of hepatic lipotoxicity and inflammation in obese mice / K. R. Jonscher [et al.] // *FASEB J.* – 2017 Apr. – Vol. 31, N 4. – P. 1434–1448.
 33. Direct and maternal n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation improved triglyceridemia and glycemia through the regulation of hepatic and muscle sphingolipid synthesis in offspring hamsters fed a high-fat diet / F. Kasbi-Chadli [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2016 Mar. – Vol. 55, N 2. – P. 589–599.
 34. n-3 polyunsaturated fatty acids reduce neonatal hypoxic/ischemic brain injury by promoting phosphatidylserine formation and Akt signaling / W. Zhang [et al.] // *Stroke*. – 2015 Oct. – Vol. 46, N 10. – P. 2943–2950.
 35. Docosahexaenoic acid regulates the formation of lipid rafts: A unified view from experiment and simulation / S. R. Wassall [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* – 2018 Oct. – Vol. 1860, N 10. – P. 1985–1993.
 36. Perturbations in endothelial dysfunction-associated pathways in the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia model / S. Zhaorigetu [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2018. – Vol. 55, N 1. – P. 26–34.
 37. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure / L. P. Kozak [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010 Jun. – Vol. 5, N 6. – P. e11015.
 38. Tyrosine phosphorylation of caveolin 1 by oxidative stress is reversible and dependent on the c-src tyrosine kinase but not mitogen-activated protein kinase pathways in placental artery endothelial cells / D. B. Chen [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2005 Oct. – Vol. 73, N 4. – P. 761–772.
 39. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae / Q. Li [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007 Oct. – Vol. 466, N 2. – P. 250–259.
 40. Extracellular vesicles in the intrauterine environment: challenges and potential functions / H. P. Nguen [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2016 Nov. – Vol. 95, N 5. – P. 109.
 41. Microparticles hyperactivity in a case of intrauterine growth restriction / V. Makris [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 42, N 2. – P. 231–233.
 42. Increased circulating microparticles in women with preeclampsia / Y. Zhang [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2018 Jun. – Vol. 40, N 3. – P. 352–358.
 43. Adipose tissue exosomal proteomic profile reveals a role on placenta glucose metabolism in gestational diabetes mellitus / N. Jayabalan [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019 May. – Vol. 104, N 5. – P. 1735–1752.
 44. Fish-oil supplementation alters numbers of circulating endothelial progenitor cells and microparticles independently of eNOS genotype / S. Y. Wu [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014 Nov. – Vol. 100, N 5. – P. 1232–1243.
 45. Acute supplementation with eicosapentaenoic acid reduces platelet microparticle activity in healthy subjects / M. Phang [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2012 Sep. – Vol. 23, N 9. – P. 1128–1133.
 46. Low neonatal plasma n-6/n-3 PUFA ratios regulate offspring adipogenic potential and condition adult obesity resistance / M. C. Rudolph [et al.] // *Diabetes*. – 2018 Apr. – Vol. 67, N 4. – P. 651–661.
 47. Maternal n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation during pregnancy and lactation affects neurogenesis and apoptosis

- in adult offspring: associated with DNA methylation of brain-derived neurotrophic factor transcripts / C. Fan [et al.] // *Nutr. Res.* – 2016 Sep. – Vol. 36, N 9. – P. 1013–1021.
48. Genome-wide methylation profile following prenatal and postnatal dietary omega-3 fatty acid supplementation in pigs / R. L. Boddicker [et al.] // *Anim. Genet.* – 2016 Dec. – Vol. 47, N 6. – P. 658–671.
 49. Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acid during pregnancy modulates DNA methylation at IGF2/H19 imprinted genes and growth of infants / H.-S. Lee [et al.] // *Physiol. Genomics.* – 2014 Dec. – Vol. 46, N 23. – P. 851–857.
 50. Effect of prenatal DHA supplementation on the infant epigenome: results from a randomized controlled trial / S. J. van Dijk [et al.] // *Clin. Epigenetics.* – 2016 Nov. – Vol. 8. – P. 114.
 51. The role of PKC ζ in cord blood T-cell maturation towards Th1 cytokine profile and its epigenetic regulation by fish oil / H. Harb [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2017 Mar. – Vol. 37, N 2. – pii: BSR20160485.
 52. Consumption of distinct dietary lipids during early pregnancy differentially modulates the expression of microRNAs in mothers and offspring / P. Casas-Agustench [et al.] // *PLOS One.* – 2015 Feb. – Vol. 10, N 2. – P. e0117858.
 53. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy / P. Middleton [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018 Nov. – Vol. 11. – CD003402.
 54. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction / Y. H. Chiu [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018 Jan. – Vol. 33, N 1. – P. 156–165.
 55. Rioux, F. M. Does inadequate maternal iron or DHA status have a negative impact on an infant's functional outcomes? / F. M. Rioux, G. Lindmark, O. Hernell // *Acta Paediatrica.* – 2006. – Vol. 95, N 2. – P. 137–144.
 56. Fernstrom, J. D. Effects of dietary polyunsaturated fatty acids on neuronal function / J. D. Fernstrom // *Lipids.* – 1999 Feb. – Vol. 34, N 2. – P. 161–169.
 57. Transgenic overproduction of omega-3 polyunsaturated fatty acids provides neuroprotection and enhances endogenous neurogenesis after stroke / X. Hu [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2013 Nov. – Vol. 13, N 9. – P. 1465–1473.
 58. Long-term effects of perinatal essential fatty acid deficiency on anxiety-related behavior in mice / V. Palsdottir [et al.] // *Behav. Neurosci.* – 2012 Apr. – Vol. 126, N 2. – P. 361–369.
 59. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review / B. Imhoff-Kunsh [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2012 Jul. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 91–107.
 60. Dietary intake of DHA during pregnancy: a significant gap between the actual intake and current nutritional recommendations / R. Wierzejska [et al.] // *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* – 2018. – Vol. 69, N 4. – P. 381–386.
 61. Very low inadequate dietary intakes of essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in pregnant and lactating French women: The INCA2 survey / J. Tressou [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2019 Jan. – Vol. 140. – P. 3–10.
 62. Kominiarek, M. A. Nutrition recommendations in pregnancy and lactation / M. A. Kominiarek, P. Rajan // *Med. Clin. North Am.* – 2016 Nov. – Vol. 100, N 6. – P. 1199–1215.
 63. DHA mitigates autistic behaviors accompanied by dopaminergic change in a gene / prenatal stress mouse model / F. Matsui [et al.] // *Neuroscience.* – 2018 Feb. – Vol. 371. – P. 407–419.
 64. Maternal DHA supplementation protects rat offspring against impairment of learning and memory following prenatal exposure to valproic acid / J. Gao [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2016 Sep. – Vol. 35. – P. 87–95.
 65. Maternal supplementation with very-long chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age / I. B. Helland [et al.] // *Pediatrics.* – 2003 Jan. – Vol. 111, N 1. – P. e39–e44.
 66. The effect of prenatal docosahexaenoic acid supplementation on infant outcomes in African American women living in low-income environments: A randomized, controlled trial / K. Keenan [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016 Sep. – Vol. 71. – P. 170–175.
 67. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids increase the expression of PPAR γ -target genes and resistance of isolated heart and cultured cardiomyocytes to ischemic injury / A. M. Shysh [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2016 Dec. – Vol. 68, N 6. – P. 1133–1139.
 68. Higher oily fish consumption in late pregnancy is associated with reduced aortic stiffness in the child at age 9 years / J. Bryant [et al.] // *Circ. Res.* – 2015 Mar. – Vol. 116, N 7. – P. 1202–1205.
 69. The effect of maternal fish oil supplementation during the last trimester of pregnancy on blood pressure, heart rate and heart rate variability in the 19-year-old offspring / D. Rytter [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2012 Oct. – Vol. 108, N 8. – P. 1475–1483.
 70. Bioavailability of n-3 fatty acids from n-3-enriched foods and fish oil with different oxidative quality in healthy human subjects: a randomised single-meal cross-over study / I. Ottestad [et al.] // *J. Nutr. Sci.* – 2016 Oct. – Vol. 5. – P. e43.

Поступила 27.02.2019 г.

Принята в печать 27.09.2019 г.

References

1. Pirkola J, Väärasmäki M, Ala-Korpela M, Bloigu A, Canoy D, Hartikainen AL, et al. Low-grade, systemic inflammation in adolescents: association with early-life factors, gender, and lifestyle. *Am J Epidemiol.* 2010 Jan;171(1):72-82. doi: 10.1093/aje/kwp320.
2. Pedersen JM, Mortensen EL, Christensen DS, Rozing M, Brunsgaard H, Meincke RH, et al. Prenatal and early postnatal stress and later life inflammation. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Feb;88:158-166. doi: 10.1016/j.psychneuen.2017.12.014.
3. Staud F, Karahoda R. Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and programming. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018 Dec;105:35-40. doi: 10.1016/j.biocel.2018.09.016.
4. Kuzawa CW, Fried RL, Borja JB, McDade TW. Maternal pregnancy C-reactive protein predicts offspring birth size and body composition in metropolitan Cebu, Philippines. *J Dev Orig Health Dis.* 2017 Dec;8(6):674-681. doi: 10.1017/S2040174417000502.
5. Watanabe IKM, Jara ZP, Volpini RA, Franco MDC, Jung

- FF, Casarini DE. Up-regulation of renal renin-angiotensin system and inflammatory mechanisms in the prenatal programming by low-protein diet: beneficial effect of the post-weaning losartan treatment. *J Dev Orig Health Dis*. 2018 Oct;9(5):530-535. doi: 10.1017/S2040174418000296
6. Peixoto AB, Rolo LC, Nardoza LMM, Araujo Júnior E. Epigenetics and preeclampsia: programming of future outcomes. *Methods Mol Biol*. 2018;1710:73-83. doi: 10.1007/978-1-4939-7498-6_6
 7. Tarry-Adkins JL, Fernandez-Twinn DS, Chen JH, Hargreaves IP, Neergheen V, Aiken CE, et al. Poor maternal nutrition and accelerated postnatal growth induces an accelerated aging phenotype and oxidative stress in skeletal muscle of male rats. *Dis Model Mech*. 2016 Oct;9(10):1221-1229.
 8. McDade TW, Ryan C, Jones MJ, Maclsaac JL, Morin AM, Meyer JM, et al. Social and physical environments early in development predict DNA methylation of inflammatory genes in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jul;114(29):7611-7616. doi: 10.1073/pnas.1620661114
 9. Bouwens M, van de Rest O, Dellschaft N, Bromhaar MG, de Groot LC, Geleijnse JM, et al. Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. *Am J Clin Nutr*. 2009 Aug;90(2):415-24. doi: 10.3945/ajcn.2009.27680
 10. Sigal LH. Basic science for the clinician 39: NF-kappa B-function, activation, control, and consequences. *J Clin Rheumatol*. 2006 Aug;12(4):207-11. doi: 10.1097/01.rhu.0000231385.94784.e4
 11. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014 Jun;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479
 12. Grygiel-Gyrniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J*. 2014 Feb;13:17. doi: 10.1186/1475-2891-13-17
 13. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr*. 2014 Sep;2(5):443-63. doi: 10.1002/fsn3.121
 14. Haast RA, Kiliaan AJ. Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2015 Jan;92:3-14. doi: 10.1016/j.plefa.2014.01.002
 15. Garcia-So J, Zhang X, Yang X, Rubinstein MR, Mao Y, Kitajewski J, et al. Omega-3 fatty acids suppress Fusobacterium nucleatum-induced placental inflammation originating from maternal endothelial cells. *JCI Insight*. 2019 Feb;4(3). pii: 125436. doi: 10.1172/jci.insight.125436
 16. Ramalingam L, Menikdiwela KR, Clevenger S, Eboh T, Allen L, Koboziev I, et al. Maternal and postnatal supplementation of fish oil improves metabolic health of mouse male offspring. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Nov;26(11):1740-1748. doi: 10.1002/oby.22319
 17. See VHL, Mas E, Prescott SL, Beilin LJ, Burrows S, Barden AE, Huang RC, et al. Effects of prenatal n-3 fatty acid supplementation on offspring resolvins at birth and 12 years of age: a double-blind, randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2017 Dec;118(11):971-980. doi: 10.1017/S0007114517002914
 18. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Del Carmen Ramirez-Tortosa M, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;121(2):464-470.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.018
 19. Thompson LP, Al-Hazan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy*. 2012;2012:582748. doi: 10.1155/2012/582748
 20. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*. 2001 Jun;30(11):1191-212. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00480-4
 21. Eick SM, Barrett ES, van 't Erve TJ, Nguyen RHN, Bush NR, Milne G, et al. Association between prenatal psychological stress and oxidative stress during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018 Jul;32(4):318-326. doi: 10.1111/ppe.12465
 22. Ferreira DJS, Pedroza AA, Braz GRF, Fernandes MP, Lagranha CJ. Mitochondrial dysfunction: maternal protein restriction as a trigger of reactive species overproduction and brainstem energy failure in male offspring brainstem. *Nutr Neurosci*. 2018 Mar:1-11. doi: 10.1080/1028415X.2018.1444543
 23. Ramaiyan B, Bettadahalli S, Talahalli RR. Dietary omega-3 but not omega-6 fatty acids down-regulate maternal dyslipidemia induced oxidative stress: a three generation study in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep;477(4):887-894. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.06.153
 24. Kajarabille N, Hurtado JA, Peña-Quintana L, Peña M, Ruiz J, Diaz-Castro J, et al. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr*. 2017 Apr;13(2). doi: 10.1111/mcn.12300
 25. Barden AE, Mori TA, Dunstan JA, Taylor AL, Thornton CA, Croft KD, et al. Fish oil supplementation in pregnancy lowers F2-isoprostanes in neonates at high risk of atopy. *Free Radic Res*. 2004 Mar;38(3):233-9.
 26. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972 Feb;175(4023):720-31.
 27. Karnovsky MJ, Kleinfeld AM, Hoover RL, Klausner RD. The concept of lipid domains in membranes. *J Cell Biol*. 1982 Jul;94(1):1-6. doi: 10.1083/jcb.94.1.1
 28. Sonnino S, Prinetti A. Membrane domains and the «lipid raft» concept. *Curr Med Chem*. 2013;20(1):4-21.
 29. Sohn J, Brick RM, Tuan RS. From embryonic development to human diseases: the functional role of caveolae/caveolin. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016 Mar;108(1):45-64. doi: 10.1002/bdrc.21121
 30. Itokazu Y, Tsai YT, Yu RK. Epigenetic regulation of ganglioside expression in neural stem cells and neuronal cells. *Glycoconj J*. 2017 Dec;34(6):749-756. doi: 10.1007/s10719-016-9719-6
 31. Bowen RA, Clandinin MT. Dietary low linolenic acid compared with docosahexaenoic acid alter synaptic plasma membrane phospholipid fatty acid composition and sodium-potassium ATPase kinetics in developing rats. *J Neurochem*. 2002 Nov;83(4):764-74.
 32. Jonscher KR, Stewart MS, Alfonso-Garcia A, DeFelice BC, Wang XX, Luo Y, et al. Early PQQ supplementation has persistent long-term protective effects on developmental programming of hepatic lipotoxicity and inflammation in obese mice. *FASEB J*. 2017 Apr;31(4):1434-1448. doi: 10.1096/fj.201600906R
 33. Kasbi-Chadli F, Ferchaud-Roucher V, Krempf M, Ouguerram K. Direct and maternal n-3 long-chain polyunsaturated fatty

- acid supplementation improved triglyceridemia and glycemia through the regulation of hepatic and muscle sphingolipid synthesis in offspring hamsters fed a high-fat diet. *Eur J Nutr*. 2016 Mar;55(2):589-599. doi: 10.1007/s00394-015-0879-0
34. Zhang W, Liu J, Hu X, Li P, Leak RK, Gao Y, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids reduce neonatal hypoxic/ischemic brain injury by promoting phosphatidylserine formation and Akt signaling. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2943-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010815
 35. Wassall SR, Leng X, Canner SW, Pennington ER, Kinnun JJ, Cavazos AT, et al. Docosahexaenoic acid regulates the formation of lipid rafts: A unified view from experiment and simulation. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018 Oct;1860(10):1985-1993. doi: 10.1016/j.bbmem.2018.04.016
 36. Zhaorigetu S, Bair H, Lu J, Jin D, Olson SD, Harting MT. Perturbations in endothelial dysfunction-associated pathways in the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia model. *J Vasc Res*. 2018;55(1):26-34. doi: 10.1159/000484087
 37. Kozak LP, Newman S, Chao PM, Mendoza T, Koza RA. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure. *PLoS One*. 2010 Jun;5(6):e11015. doi: 10.1371/journal.pone.0011015
 38. Chen DB, Li SM, Qian XX, Moon C, Zheng J. Tyrosine phosphorylation of caveolin 1 by oxidative stress is reversible and dependent on the c-src tyrosine kinase but not mitogen-activated protein kinase pathways in placental artery endothelial cells. *Biol Reprod*. 2005 Oct;73(4):761-72.
 39. Li Q, Zhang Q, Wang M, Liu F, Zhao S, Ma J, et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae. *Arch Biochem Biophys*. 2007 Oct;466(2):250-9. doi: 10.1016/j.abb.2007.06.023
 40. Nguyen HP, Simpson RJ, Salamonsen LA, Greening DW. Extracellular vesicles in the intrauterine environment: challenges and potential functions. *Biol Reprod*. 2016 Nov;95(5):109. doi: 10.1095/biolreprod.116.143503
 41. Makris V, Daniilidis A, Koiou A, Balaouras D, Fotinakis I, Spathopoulou S, et al. Microparticles hyperactivity in a case of intrauterine growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):231-3.
 42. Zhang Y, Zhao C, Wei Y, Yang S, Cui C, Yang J, et al. Increased circulating microparticles in women with preeclampsia. *Int J Lab Hematol*. 2018 Jun;40(3):352-358. doi: 10.1111/ijlh.12796
 43. Jayabalan N, Lai A, Ormazabal V, Adam S, Guanzone D, Palma C, et al. Adipose tissue exosomal proteomic profile reveals a role on placenta glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May;104(5):1735-1752. doi: 10.1210/je.2018-01599
 44. Wu SY, Mayneris-Perxachs J, Lovegrove JA, Todd S, Yaqoob P. Fish-oil supplementation alters numbers of circulating endothelial progenitor cells and microparticles independently of eNOS genotype. *Am J Clin Nutr*. 2014 Nov;100(5):1232-43. doi: 10.3945/ajcn.114.088880
 45. Phang M, Lincz L, Seldon M, Garg ML. Acute supplementation with eicosapentaenoic acid reduces platelet microparticle activity in healthy subjects. *J Nutr Biochem*. 2012 Sep;23(9):1128-33. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.06.006
 46. Rudolph MC, Jackman MR, Presby DM, Houck JA, Webb PG, Johnson GC, et al. Low neonatal plasma n-6/n-3 PUFA ratios regulate offspring adipogenic potential and condition adult obesity resistance. *Diabetes*. 2018 Apr;67(4):651-61. doi: 10.2337/db17-0890
 47. Fan C, Fu H, Dong H, Lu Y, Lu Y, Qi K. Maternal n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation during pregnancy and lactation affects neurogenesis and apoptosis in adult offspring: associated with DNA methylation of brain-derived neurotrophic factor transcripts. *Nutr Res*. 2016 Sep;36(9):1013-1021. doi: 10.1016/j.nutres.2016.06.005
 48. Boddicker RL, Koltjes JE, Fritz-Waters ER, Koesterke L, Weeks N, Yin T, et al. Genome-wide methylation profile following prenatal and postnatal dietary omega-3 fatty acid supplementation in pigs. *Anim Genet*. 2016 Dec;47(6):658-671. doi: 10.1111/age.12468
 49. Lee H-S, Barraza-Villarreal A, Biessy C, Duarte-Salles T, Sly PD, Ramakrishnan U, et al. Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acid during pregnancy modulates DNA methylation at IGF2/H19 imprinted genes and growth of infants. *Physiol Genomics*. 2014 Dec;46(23):851-7. doi: 10.1152/physiolgenomics.00061.2014
 50. van Dijk SJ, Zhou J, Peters TJ, Buckley M, Sutcliffe B, Oytam Y, et al. Effect of prenatal DHA supplementation on the infant epigenome: results from a randomized controlled trial. *Clin Epigenetics*. 2016 Nov;8:114.
 51. Harb H, Irvine J, Amarasekera M, Hii CS, Kesper DA, Ma Y, et al. The role of PKC ζ in cord blood T-cell maturation towards Th1 cytokine profile and its epigenetic regulation by fish oil. *Biosci Rep*. 2017 Mar;37(2). pii: BSR20160485. doi: 10.1042/BSR20160485
 52. Casas-Agustench P, Fernandes FS, Tavares do Carmo MG, Visioli F, Herrera E, Dávalos A. Consumption of distinct dietary lipids during early pregnancy differentially modulates the expression of microRNAs in mothers and offspring. *PLoS One*. 2015 Feb;10(2):e0117858. doi: 10.1371/journal.pone.0117858
 53. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov;11:CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3
 54. Chiu YH, Karmon AE, Gaskins AJ, Arvizu M, Williams PL, Souter I, et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2018 Jan;33(1):156-165. doi: 10.1093/humrep/dex335
 55. Rioux FM, Lindmark G, Hernell O. Does inadequate maternal iron or DHA status have a negative impact on an infant's functional outcomes? *Acta Paediatrica*. 2006;95(2):137-44.
 56. Fernstrom JD. Effects of dietary polyunsaturated fatty acids on neuronal function. *Lipids*. 1999 Feb;34(2):161-9.
 57. Hu X, Zhang F, Leak RK, Zhang W, Iwai M, Stetler RA, et al. Transgenic overproduction of omega-3 polyunsaturated fatty acids provides neuroprotection and enhances endogenous neurogenesis after stroke. *Curr Mol Med*. 2013 Nov;13(9):1465-73.
 58. Palsdottir V, Månsson JE, Blomqvist M, Eggecioglu E, Olsson B. Long-term effects of perinatal essential fatty acid deficiency on anxiety-related behavior in mice. *Behav Neurosci*. 2012 Apr;126(2):361-9. doi: 10.1037/a0027161
 59. Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T, Ramakrishnan U. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat*

- Epidemiol. 2012 Jul;26 Suppl 1:91-107. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01292.x
60. Wierzejska R, Jarosz M, Wojda B, Siuba-Strzelińska M. Dietary intake of DHA during pregnancy: a significant gap between the actual intake and current nutritional recommendations. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2018;69(4):381-386.
 61. Tressou J, Buaud B, Simon N, Pasteau S, Guesnet P. Very low inadequate dietary intakes of essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in pregnant and lactating French women: The INCA2 survey. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019 Jan;140:3-10. doi: 10.1016/j.plefa.2018.11.007
 62. Kominiarek MA, Rajan P. Nutrition recommendations in pregnancy and lactation. *Med Clin North Am.* 2016 Nov;100(6):1199-1215. doi: 10.1016/j.mcna.2016.06.004
 63. Matsui F, Hecht P, Yoshimoto K, Watanabe Y, Morimoto M, Fritsche K, et al. DHA mitigates autistic behaviors accompanied by dopaminergic change in a gene / prenatal stress mouse model. *Neuroscience.* 2018 Feb;371:407-419. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.029
 64. Gao J, Wu H, Cao Y, Liang S, Sun C, Wang P, et al. Maternal DHA supplementation protects rat offspring against impairment of learning and memory following prenatal exposure to valproic acid. *J Nutr Biochem.* 2016 Sep;35:87-95. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.07.003
 65. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003 Jan;111(1):e39-44.
 66. Keenan K, Hipwell A, McAloon R, Hoffmann A, Mohanty A, Magee K. The effect of prenatal docosahexaenoic acid supplementation on infant outcomes in African American women living in low-income environments: A randomized, controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Sep;71:170-5. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.023
 67. Shysh AM, Nagibin VS, Kaplinskii SP, Dosenko VE. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids increase the expression of PPAR γ -target genes and resistance of isolated heart and cultured cardiomyocytes to ischemic injury. *Pharmacol Rep.* 2016 Dec;68(6):1133-1139. doi: 10.1016/j.pharep.2016.06.013
 68. Bryant J, Hanson M, Peebles C, Davies L, Inskip H, Robinson S, et al. Higher oily fish consumption in late pregnancy is associated with reduced aortic stiffness in the child at age 9 years. *Circ Res.* 2015 Mar;116(7):1202-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305158
 69. Rytter D, Christensen JH, Bech BH, Schmidt EB, Henriksen TB, Olsen SF. The effect of maternal fish oil supplementation during the last trimester of pregnancy on blood pressure, heart rate and heart rate variability in the 19-year-old offspring. *Br J Nutr.* 2012 Oct;108(8):1475-83. doi: 10.1017/S0007114511006799
 70. Ottestad I, Nordvi B, Vogt G, Holck M, Halvorsen B, Brønner KW, et al. Bioavailability of n-3 fatty acids from n-3-enriched foods and fish oil with different oxidative quality in healthy human subjects: a randomised single-meal cross-over study. *J Nutr Sci.* 2016 Oct;5:e43. doi: 10.1017/jns.2016.34

Submitted 27.02.2019

Accepted 27.09.2019

Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Павлюкевич А.Н. – м.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pauliukevich A.N. – Master of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila E. Belyaeva.