

## Глава 14

# Значение липидов для физиологии и развития новорожденных

Nancy Auestad

**Физиология и метаболизм липидов**

**Физиология и метаболизм липидов плода и новорожденного**

**Значение физиологических различий для течения заболевания**

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

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

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

## **ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ**

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

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

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

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

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

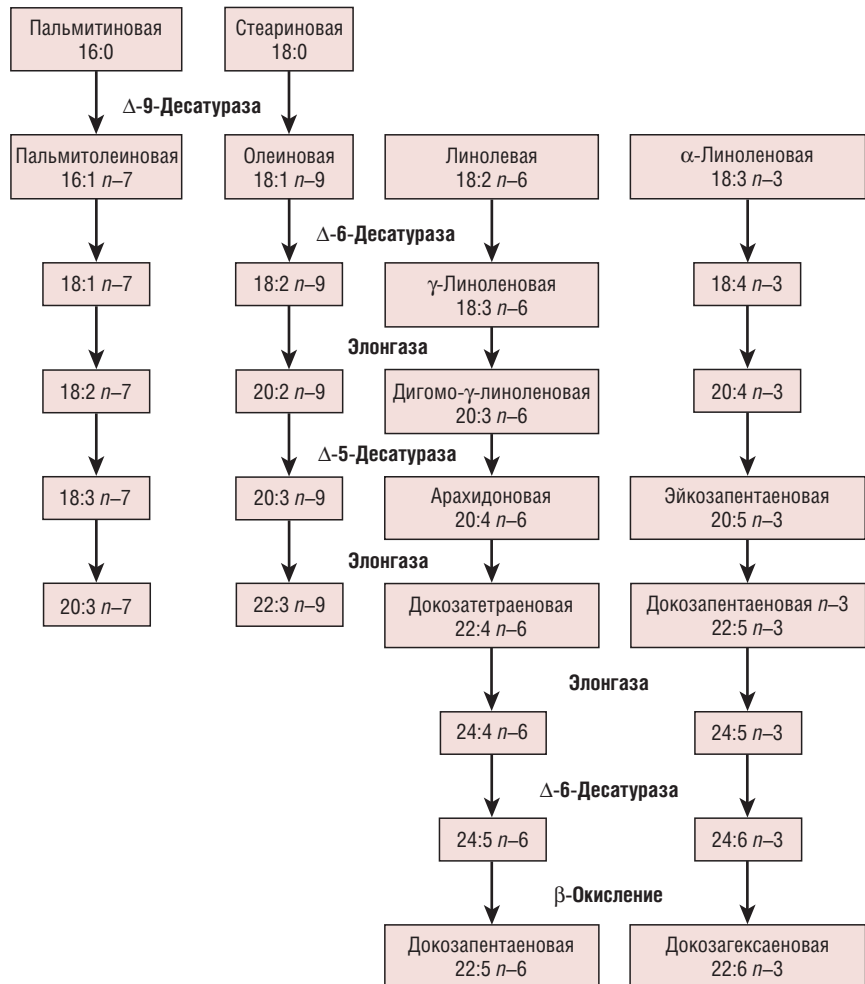
**ТАБЛИЦА 14–1 Классификация основных жирных кислот**

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

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

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

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



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

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

### Переваривание и всасывание липидов

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

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

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

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

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

### Транспорт и метаболизм липидов

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

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



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

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

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

### Использование липидов

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

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