

KAMILA P. STEPANOW

POLSKA AKADEMIA NAUK
INSTYTUT GENETYKI I HODOWLI ZWIERZĄT
E-MAIL: K.STEPANOW@IGHZ.PL

MICHAŁ LIPUT

POLSKA AKADEMIA NAUK
INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ IM. M. MOSSAKOWSKIEGO
E-MAIL: MLIPUT@IMDIK.PAN.PL

Rola kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu mózgu oraz siatkówki

STRESZCZENIE

Kwas dokozaheksaenowy (22:6n-3, DHA) jest występującym w największej ilości kwasem omega-3 w mózgu i siatkówce. DHA i jego pochodne są niezbędne do prawidłowego rozwoju układu nerwowego oraz funkcjonowania mózgu i siatkówki. Kręgowce, w tym człowiek, z powodu braku odpowiednich enzymów nie mogą syntetyzować DHA de novo, a z powodu niskiego stopnia syntezy DHA z jego prekursorów powinien on być dostarczany wraz z pożywieniem. DHA pełni w mózgu niezbędną rolę strukturalną w błonach komórek nerwowych. DHA jest składnikiem fosfolipidów błonowych, występuje szczególnie w pozycji *sn*-2 fosfatydyloetanolaminy (PE) i fosfatydyloseryny (PS). W siatkówce szczególnie duża ilość DHA występuje w błonach dysków zewnętrznych segmentów pręcików (ROS). Obniżony poziom DHA w siatkówce wiąże się z zaburzeniami procesu widzenia w wyniku defektów funkcjonalnych i strukturalnych pręcików. DHA jest również prekursorem dokozanoidów i elowanoidów mających działanie neuroprotektoryjne. Głównym transporterem DHA przez bariery krew-mózg oraz krew-siatkówka jest Mfsd2a, który specyficznie transportuje DHA związany w lizofosfatydylocholinie (LPC-DHA). Suplementacja DHA jest zalecenia kobietom w czasie ciąży i laktacji w celu zapewnienia dziecku odpowiednich zasobów DHA do prawidłowego rozwoju mózgu.

SŁOWA KLUCZOWE

kwasy omega-3, DHA, Mfsd2a, LPC-DHA, pręciki, choroba Alzheimera, schizofrenia

Wprowadzenie

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) posiadają w swoim łańcuchu węglowym dwa lub więcej wiązań podwójnych, większość o konfiguracji *cis*. Położenie pierwszego wiązania podwójnego decyduje o przynależności do grupy kwasów omega-3 lub omega-6. Do kwasów omega-3, w których pierwsze wiązanie podwójne liczone od końca metylowego położone jest przy trzecim atomie węgla (n-3), należy kwas α -linolenowy (ALA, 18:3n-3), który po serii reakcji elongacji i desaturacji przekształca się w kwas eikozapentaenowy (EPA, 20:5n-3) i dokozaheksaenowy (DHA, 22:6n-3)¹. W organizmie ssaków kwasy omega-3 nie mogą być syntetyzowane z kwasu oleinowego (18:1n-9) i linolowego (18:2n-6) z powodu braku specyficznych enzymów – desaturaz delta-12 i delta-15. Z tego powodu DHA powinien być dostarczany w diecie, a jego naturalnym źródłem są tłuste ryby morskie, owoce morza i algi². Stopień konwersji ALA do EPA i DHA różni się w zależności od płci. Wykazano, że kobiety mają większą zdolność konwersji ALA do DHA niż mężczyźni. Wykazano także, że w osoczu młodych kobiet stopień konwersji podawanego doustnie ALA wynosił 21,1% do EPA, 5,9% do DPA i 9,2% do DHA³. U mężczyzn w zależności od przeprowadzonych badań konwersja ALA do EPA, DPA i DHA występuje w zakresie odpowiednio 6,0–7,9%, 3,5–8,1% i 0–3,8%⁴. Wyższy stopień konwersji ALA do DHA u kobiet może być wynikiem większego zapotrzebowania na DHA w okresie ciąży i laktacji⁵. Występują również różnice w wydajności syntezy DHA

¹ T. A. Mori, *Marine omega-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease*, "Fitoterapia" 2017, nr 123, s. 51–58; J. Bradbury, *Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain*, "Nutrients" 2011, No. 3 (5), s. 529–554.

² Ibidem; Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania kwasów omega-3 w położnictwie, „Ginekologia Polska” 2010, nr 81 (6), s. 467–469.

³ G. Burdge, S. Wootton, *Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women*, "British Journal of Nutrition" 2002, No. 88 (4), s. 411–420.

⁴ G. Burdge, A. Jones, S. Wootton, *Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of α -linolenic acid metabolism in young men*, "British Journal of Nutrition" 2002, No. 88 (4), s. 355–363; E. A. Emken, R. O. Adlof, R. M. Gulley, *Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males*, "Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Lipids and Lipid Metabolism" 1994, No. 1213 (3), s. 277–288.

⁵ P. C. Calder, *Docosahexaenoic Acid*, "Annals Nutrition and Metabolism" 2016, No. 69 (suppl. 1), s. 8–21.

z prekursorów między organami. Wątroba posiada większy stopień syntezy DHA w porównaniu do serca i mózgu⁶.

Występowanie kwasu dokozaheksaenowego w mózgu

Tłuszcze i ich pochodne odgrywają kluczową rolę strukturalną i funkcjonalną w mózgu. Mózg zawiera drugą po tkance tłuszczowej najwyższą ilość tłuszczów⁷. Zawartość lipidów we frakcji mielinowej mieści się w zakresie od 78–81%, w istocie białej 49–66%, a w szarej 36–40% suchej masy⁸. W fosfolipidach kory czołowej człowieka WNKT stanowią około 29% ogólnej zawartości kwasów tłuszczowych, w tym 14,55% stanowią kwasy omega-3, a 15,58% kwasy omega-6. Kwasem omega-6 występującym w największej ilości w mózgu jest AA. Najbardziej dominującym kwasem omega-3 jest DHA, stanowiący ok. 97% kwasów omega-3 w mózgu (Ryc. 2A)⁹. Zawartość DHA różni się w zależności od struktury mózgu – u myszy najwięcej DHA występuje w korze czołowej, ok. 22% ogólnej zawartości kwasów tłuszczowych¹⁰. Czynnikiem wpływającym na ilość DHA w mózgu jest sposób żywienia. W zależności od poziomu spożycia pokarmów stanowiących naturalne źródło DHA lub stosowania jego suplementacji zawartość DHA w korze wzrasta bądź maleje¹¹. DHA jest estryfikowany głównie w pozycji *sn*-2 glicerofosfolipidów wewnętrznej warstwy błony komórek nerwowych, w formie fosfoatydyloetanolaminy (PE) i fosfatydyloseryny (PS). DHA występuje również w niewielkiej ilości w fosfatydylocholinie (PC). Zawartość DHA w PE i PC rośnie wraz z wiekiem. Inne kwasy omega-3, takie jak EPA i ALA, występują w mniejszym stopniu¹². DHA konkuruje z

⁶ M. Yao, L. Hou, T. Xie, Y. Liu, D. Dai, Y. Shi, K. Lian, L. Jiang, *The biosynthesis of DHA is increased in the liver of diabetic rats induced by high-fat diets and STZ, in correlation with increased activity of peroxisomal β -oxidation*, "European Journal of Lipid Science and Technology" 2016, No. 118 (2), s. 137–146.

⁷ K. D. Bruce, A. Zsombok, R. H. Eckel, *Lipid Processing in the Brain: A Key Regulator of Systemic Metabolism*, "Frontiers in Endocrinology" 2017, No. 8, s. 60.

⁸ J. S. O'Brien, E. L. Sampson, *Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin*, "Journal of Lipid Research" 1965, No. 6 (4), s. 537–544.

⁹ K. Hamazaki, M. Maekawa, T. Toyota, Y. Iwayama, B. Dean, T. Hamazaki, T. Yoshikawa, *Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: A case-control study*, "Schizophrenia Research" 2016, No. 171 (1–3), s. 225–232.

¹⁰ I. Carrié, M. Clément, D. de Javel, H. Francès, J. M. Bourre, *Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice: effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation*, "Journal of Lipid Research" 2000, No. 41 (3), s. 465–472.

¹¹ C. Joffre, S. Grégoire, V. De Smedt, N. Acar, L. Bretillon, A. Nadjar, S. Layé, *Modulation of brain PUFA content in different experimental models of mice*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2016, No. 114, s. 1–10.

¹² W. Stillwell, S. R. Shaikh, M. Zerouga, R. Siddiqui, S. R. Wassall, *Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts*, "Reproduction Nutrition Development" 2005, No. 45 (5), s. 559–579; L. Svennerholm, *Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides*

AA o inkorporację do glicerofosfolipidów w błonach neuronów, na co wskazuje obniżenie zawartości AA w glicerofosfolipidach w przypadku zwiększonego poziomu DHA/EPA w neuronach¹³. Wśród WNKKT wchodzących w skład traw lipidowych największy udział przypada DHA (ok. 6,9% ogólnego składu kwasów tłuszczowych traw lipidowych)¹⁴. Fosfolipidy z acylem DHA wykazują większą mobilność, zwiększają przepuszczalność błony dla wody i innych małych cząsteczek i modyfikują organizację traw lipidowych. Błony plazmatyczne zbudowane z takich fosfolipidów są również cieńsze (Ryc. 2B)¹⁵.

Transport DHA do mózgu przez barierę krew-mózg

Neurony z powodu braku aktywności desaturacji muszą być zaopatrywane w DHA przez leżące w ich pobliżu astrocyty, które jako jedyne wśród komórek układu nerwowego posiadają zdolność do syntezy DHA z ALA. DHA wbudowane w błony astrocytów mogą być uwalniane za pośrednictwem fosfolipazy iPLA₂, co zachodzi między innymi pod wpływem stymulacji LPS¹⁶. W badaniach na szczurach wykazano, że około 0,2–1% ALA, które przeniknęło do mózgu z osocza, zostało konwertowane do DHA¹⁷. Ilościowe przedstawienie stopnia przekształcania ALA w DHA w mózgu szczurów wynosi 1.5 nmol/g/dzień i jest o wiele mniejsze niż ilości nagromadzanego DHA (190 nmol/g/dzień). Niski stopień syntezy DHA

in normal human brain, "Journal of Lipid Research" 1968, No. 9 (5), s. 570–579; M. Martínez, I. Mougan, *Fatty Acid Composition of Human Brain Phospholipids During Normal Development*, "Journal of Neurochemistry" 1998, No. 71 (6), s. 2528–2533.

¹³ A. A. Farooqui, *Transport, synthesis, and incorporation of n-3 and n-6 fatty acids in brain glycerophospholipids*, [w:] *Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain*, New York 2009, s. 47–78.

¹⁴ N. Fabelo, V. Martín, G. Santpere, R. Marín, L. Torrent, I. Ferrer, M. Díaz, *Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease*, "Molecular Medicine" 2011, No. 17 (9–10), s. 1107–1118.

¹⁵ A. Walczewska, T. Stępień, D. Bewicz-Binkowska, E. Zgórzyńska, *Rola kwasu dokozaheksaenowego w czynności komórek nerwowych*, „Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej” 2011, nr 65, s. 314–327.

¹⁶ H. Y. Kim, *Novel metabolism of docosahexaenoic acid in neural cells*, "Journal of Biological Chemistry" 2007, No. 282 (26), s. 18661–18665; S. A. Moore, *Polyunsaturated fatty acid synthesis and release by brain-derived cells in vitro*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2001, No. 16 (2–3), s. 195–200; F. Aizawa, T. Nishinaka, T. Yamashita, K. Nakamoto, Y. Koyama, F. Kasuya, S. Tokuyama, *Astrocytes release polyunsaturated fatty acids by lipopolysaccharide stimuli*, "Biological and Pharmaceutical Bulletin" 2016, No. 39 (7), s. 1100–1106.

¹⁷ J. C. DeMar, K. Ma, L. Chang, J. M. Bell, S. I. Rapoport, *α -Linolenic acid does not contribute appreciably to docosahexaenoic acid within brain phospholipids of adult rats fed a diet enriched in docosahexaenoic acid*, "Journal of Neurochemistry" 2005, No. 94, s. 1063–1076; M. Igarashi, J. C. DeMar, K. Ma, L. Chang, J. M. Bell, S. I. Rapoport, *Docosahexaenoic acid synthesis from α -linolenic acid by rat brain is unaffected by dietary n-3 PUFA deprivation*, "Journal of Lipid Research" 2007, No. 48 (5), s. 1150–1158.

z ALA w mózgu wskazuje, że to prawdopodobnie osocze jest głównym źródłem DHA dla mózgu, a znaczna część tego kwasu jest pozyskiwana z diety¹⁸.

W osoczu DHA występuje w dwóch głównych pulach: 1) kompleksu albuminy z niezestryfikowanym DHA oraz z DHA zestryfikowanym w lizofosfatydylocholine (LPC-DHA), 2) DHA zestryfikowanego w lipoproteinach w postaci triacyloglicerolu (TAG), diacyloglicerolu (DAG), fosfolipidów (PL), lizofosfolipidów i estrów cholesterolu¹⁹. Dodatkowo DHA jest składnikiem fosfolipidów błonowych krwinek czerwonych i płytek krwi²⁰. Frakcja wolna, jak i frakcje zestryfikowane w LPC i w lipoproteinach są proponowane jako główne formy zaopatrujące mózg w DHA²¹.

Transport kwasów tłuszczowych do mózgu jest bardziej złożony i mniej poznany niż w innych organach z powodu obecności bariery krew-mózg (*blood-brain barrier*, BBB). Chen i wsp. w badaniach na dorosłych szczurach wykazali, że główną pulą zaopatrującą mózg w DHA jest niezestryfikowany DHA²². Z wykorzystaniem badania PET wykazano, że inkorporacja niezestryfikowanego DHA z osocza do mózgu dorosłego człowieka wynosi 3,8 ($\pm 1,7$) mg/dzień²³. Większość niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych jest połączona z albuminą²⁴. Dlatego jednym z proponowanych mechanizmów jest odłączenie DHA od albuminy, a następnie dyfuzja DHA do cytozolu komórek endotelialnych bez udziału transportera i energii. Najprostszy model mówi o wychwycie DHA przez błonę z wykorzystaniem prostej dyfuzji typu flip-flop. Ouellet i wsp. wykazali *in situ*, że DHA z łatwością przechodzi przez barierę krew-mózg zgodne z dyfuzją prostą (Ryc. 1G,J)²⁵. Inny wymieniany w literaturze mechanizm transportu DHA

¹⁸ A. P. Kitson, A. H. Metherel, C. T. Chen, A. F. Domenichiello, M.-O. Trépanier, A. Berger, R. P. Bazinet, *Effect of dietary docosahexaenoic acid (DHA) in phospholipids or triglycerides on brain DHA uptake and accretion*, "The Journal of Nutritional Biochemistry" 2016, No. 33, s. 91–102; A. A. Farooqui, *Transport, synthesis, and incorporation of n-3 and n-6 fatty acids in brain glycerophospholipids*, [w:] *Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain*, op. cit., s. 47–78.

¹⁹ C. T. Chen, A. P. Kitson, K. E. Hopperton, A. F. Domenichiello, M. O. Trépanier, L. E. Lin, L. Ermini, M. Post, F. Thies, R. P. Bazinet, *Plasma non-esterified docosahexaenoic acid is the major pool supplying the brain*, "Scientific Reports" 2015, No. 5, s. 15791.

²⁰ R. J. S. Lacombe, R. Chouinard-Watkins, R. P. Bazinet, *Brain docosahexaenoic acid uptake and metabolism*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 109–134.

²¹ C. T. Chen, A. P. Kitson, K. E. Hopperton, A. F. Domenichiello, M. O. Trépanier, L. E. Lin, L. Ermini, M. Post, F. Thies, R. P. Bazinet, op. cit., s. 15791.

²² Ibidem.

²³ J. C. Umhau, W. Zhou, R. E. Carson, S. I. Rapoport, A. Polozova, J. Demar, N. Hussein, A. K. Bhattacharjee, K. Ma, G. Esposito, S. Majchrzak, P. Herscovitch, W. C. Eckelman, K. A. Kurdziel, N. Salem, *Imaging incorporation of circulating docosahexaenoic acid into the human brain using positron emission tomography*, "Journal of Lipid Research" 2009, No. 50 (7), s. 1259–1268.

²⁴ H. J. Pownall, *Cellular transport of nonesterified fatty acids*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2001, No. 16 (2–3), s. 109–115; R. J. S. Lacombe, R. Chouinard-Watkins, R. P. Bazinet, *Brain docosahexaenoic acid uptake and metabolism*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 109–134.

²⁵ M. Ouellet, V. Emond, C. T. Chen, C. Julien, F. Bourasset, S. Oddo, F. LaFerla, R. P. Bazinet, F. Calon, *Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain*

przez barierę krew-mózg opiera się na wykorzystaniu translokazy kwasów tłuszczowych (FAT/CD36)²⁶. Wykazano jednak, że myszy pozbawione CD36 nie miały obniżonej zawartości DHA w mózgu. Może to wskazywać, że szlak z udziałem CD36 nie jest konieczny do utrzymywania stężenia DHA w mózgu, ale jednocześnie nie wyklucza CD36 jako możliwego transportera DHA przez barierę krew-mózg (Ryc. 1I)²⁷.

Inna możliwość transportu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do mózgu dotyczy lipoprotein stanowiących największą pulę DHA w osoczu i w przeważającym stopniu związanego w PC. Z lipoprotein mogą być uwalniane nieestryfikowane kwasy tłuszczowe lub lizofosfolipidy poprzez działanie lipaz²⁸. W kontakcie komórek endotelialnych (EC) z lipoproteinami pośredniczą między innymi receptory lipoprotein małej gęstości (LDLr)²⁹. Ta teoria nie została całkowicie odrzucona, jednak dalsze badania z wykorzystaniem myszy pozbawionych genów *Ldlr* i *Vldlr* wykazały, że ani receptor LDL, ani receptor VLDL (lipoprotein bardzo niskiej gęstości) nie są konieczne w utrzymywaniu stężenia WNK, w tym DHA, w mózgu³⁰. Wykazano również, że ekspresja *LDLR* i *VLDLR* jest niska w komórkach endotelialnych bariery krew-mózg zarówno u myszy, jak i człowieka³¹. Mimo że receptory lipoprotein nie są wymagane do utrzymywania stężenia DHA, mogą odgrywać pewną rolę w gromadzeniu lipoprotein w pobliżu EC w celu uwolnienia DHA przez lipazy (Ryc. 1F)³².

Kolejna forma transportu DHA do mózgu została udowodniona już na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku. Wykazano, że lizofosfatydylocholina (LPC) jest

barrier: An in situ cerebral perfusion study, "Neurochemistry International" 2009, No. 55 (7), s. 476–482; J. A. Hamilton, K. Brunaldi, *A Model for Fatty Acid Transport into the Brain*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2007, No. 33 (1), s. 12–17.

²⁶ J. J. Liu, P. Green, J. J. Mann, S. I. Rapoport, M. E. Sublette, *Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: implications for brain function in neuropsychiatric health and disease*, "Brain Research" 2015, s. 220–246.

²⁷ B. J. Song, A. Elbert, T. Rahman, S. K. Orr, C. T. Chen, M. Febbraio, R. P. Bazinet, *Genetic ablation of CD36 does not alter mouse brain polyunsaturated fatty acid concentrations*, "Lipids" 2010, No. 45, s. 291–299.

²⁸ R. J. S. Lacombe, R. Chouinard-Watkins, R. P. Bazinet, op. cit., s. 109–134.

²⁹ J. Edmond, *Essential polyunsaturated fatty acids and the barrier to the brain*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2001, No. 16 (2), s. 181–193.

³⁰ C. T. Chen, D. W. L. Ma, J. H. Kim, H. T. J. Mount, R. P. Bazinet, *The low density lipoprotein receptor is not necessary for maintaining mouse brain polyunsaturated fatty acid concentrations*, "Journal of Lipid Research" 2008, No. 49 (1), s. 147–152; T. Rahman, A. Y. Taha, B. Jun Song, S. K. Orr, Z. Liu, C. T. Chen, R. P. Bazinet, *The very low density lipoprotein receptor is not necessary for maintaining brain polyunsaturated fatty acid concentrations*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2010, No. 82 (2), s. 141–145.

³¹ Y. Zhang, S. A. Sloan, L. E. Clarke, C. Caneda, C. A. Plaza, P. D. Blumenthal, H. Vogel, G. K. Steinberg, M. S. B. Edwards, G. Li, J. A. Duncan, S. H. Cheshier, L. M. Shuer, E. F. Chang, G. A. Grant, M. G. H. Gephart, B. A. Barres, *Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse*, "Neuron" 2016, No. 89 (1), s. 37–53, S4.

³² R. J. S. Lacombe, R. Chouinard-Watkins, R. P. Bazinet, op. cit., s. 109–134.

preferowaną formą transportu DHA do mózgu³³. Zostało to potwierdzone przez Sugasini i wsp., którzy wykazali, że doustne przyjmowanie LPC-DHA, zarówno izoformy *sn-1*, jak i *sn-2*, ponad dwukrotnie zwiększa zawartość DHA w mózgu szczurów, w przeciwieństwie do wolnej formy DHA³⁴. Synteza LPC-DHA ma miejsce w wątrobie. Następnie LPC-DHA jest transportowana we krwi w kompleksie z albuminą³⁵. W osoczu LPC-DHA występuje również w fosfolipidowej warstwie lipoprotein, ale prawdopodobnie nie jest to forma dostępna do bezpośredniego transportu do mózgu³⁶. Nguyen i wsp. wykazali, że *Mfsd2a* (*major facilitator superfamily domain-containing protein 2a*) jest specyficznym transporterem DHA i innych długołańcuchowych WNKKT umiejscowionym na komórkach endotelialnych wchodzących w skład bariery krew-mózg. Za pośrednictwem *Mfsd2a* DHA jest transportowany w formie LPC-DHA (Ryc. 1D.H). Transport ten jest zależny od jonów sodu. Po przejściu przez barierę krew-mózg LPC jest prawdopodobnie przekształcany do PC. Wykazano, że myszy pozbawione *Mfsd2a* mają obniżoną zawartości DHA w mózgu oraz redukcję ilości neuronów w obrębie hipokampu i mózdzku³⁷. Podawane są również przypadki mutacji w *MFSD2A* u ludzi skutkujące mikrocefalią (małogłowieciem)³⁸. Mimo że DHA jest uważany za niezbędny dla

³³ F. Thiès, M. C. Delachambre, M. Bentejac, M. Lagarde, J. Lecerf, *Unsaturated fatty acids esterified in 2-acyl-1-lysophosphatidylcholine bound to albumin are more efficiently taken up by the young rat brain than the unesterified form*, "Journal of Neurochemistry" 1992, No. 59, s. 1110–1116; F. Thies, C. Pillon, P. Moliere, M. Lagarde, J. Lecerf, *Preferential incorporation of sn-2 lysoPC DHA over unesterified DHA in the young rat brain*, "American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology" 1994, No. 267 (5), R1273–R1279; M. Lagarde, N. Bernoud, N. Brossard, D. Lemaitre-Delaunay, F. Thiès, M. Croset, J. Lecerf, *Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2001, No. 16 (2), s. 201–204.

³⁴ D. Sugasini, R. Thomas, P. C. R. Yalagala, L. M. Tai, P. V. Subbaiah, *Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice*, "Scientific Reports" 2017, No. 7 (1), s. 11263.

³⁵ C. Betsholtz, *Lipid transport and human brain development*, "Nature Genetics" 2015, No. 47 (7), s. 699–701.

³⁶ R. J. S. Lacombe, R. Chouinard-Watkins, R. P. Bazinet, *Brain docosahexaenoic acid uptake and metabolism*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 109–134.

³⁷ L. N. Nguyen, D. Ma, G. Shui, P. Wong, A. Cazenave-Gassiot, X. Zhang, M. R. Wenk, E. L. K. Goh, D. L. Silver, *Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid*, "Nature" 2014, No. 509, s. 503; C. Betsholtz, op. cit.; B. H. Wong, J. P. Chan, A. Cazenave-Gassiot, R. W. Poh, J. C. Foo, D. L. A. Galam, S. Ghosh, L. N. Nguyen, V. A. Barathi, S. W. Yeo, C. D. Luu, M. R. Wenk, D. L. Silver, *Mfsd2a is a transporter for the essential ω-3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in eye and is important for photoreceptor cell development*, "The Journal of Biological Chemistry" 2016, nr 291 (20), 10501–10514.

³⁸ A. Guemez-Gamboa, L. N. Nguyen, H. Yang, M. S. Zaki, M. Kara, T. Ben-Omran, N. Akizu, R. O. Rosti, B. Rosti, E. Scott, J. Schroth, B. Copeland, K. K. Vaux, A. Cazenave-Gassiot, D. Q. Quek, B. H. Wong, B. C. Tan, M. R. Wenk, M. Gunel, S. Gabriel, N. C. Chi, D. L. Silver, J. G. Gleeson, *Inactivating mutations in MFSD2A, required for omega-3 fatty acid transport*

funkcjonowania mózgu, deficyt DHA nie powoduje mikrocefalii. Należy jednak zaznaczyć, że Mfsd2a transportuje LPC zawierające nie tylko DHA, ale również inne kwasy tłuszczowe o więcej niż 14-węglowym łańcuchu, między innymi kwas oleinowy. Wskazuje to na kluczową rolę transportu LPC we właściwym rozwoju i utrzymaniu funkcji mózgu (Ryc. 1H)³⁹. Wykazano, że doustna suplementacja DHA zarówno jako *sn-1* DHA LPC, jak i *sn-2* DHA LPC przez 30 dni zwiększyła zawartość DHA w mózgu myszy w porównaniu do suplementacji niezestryfikowaną formą DHA⁴⁰. Zauważono jednak, że LPC-DHA nie jest jedyną najkorzystniejszą formą transportu DHA do mózgu rozwijającego się płodu. W badaniach nad różnymi rodzajami fosfolipidów i lizofosfolipidów podawanych w czasie ciąży (DHA-PC, LPC-DHA, DHA-PS i LPS-DHA) wykazano, że DHA w formie LPS była efektywniej gromadzona w mózgu płodu⁴¹.

Badania skupiają się również na określeniu dalszych losów DHA po wnikięciu do komórki endotelialnej BBB. Z powodu niskiej rozpuszczalności DHA w wodzie wymagany jest wewnątrzkomórkowy białkowy transporter tego kwasu przez cytoplazmę komórki endotelialnej. Proponowanym transporterem DHA przez cytoplazmę od błony luminalnej do abluminalnej jest białko wiążące kwasy tłuszczowe 5 (FABP5) (Ryc. 1K). Wykazano również, że w transporcie DHA przez błonę abluminalną komórek endotelialnych bariery krew-mózg uczestniczy białko transportujące kwasy tłuszczowe 1 (FATP1)⁴². FATP1 posiada również aktywność syntetazy acylo-CoA, dzięki której może przekształcać

in brain, cause a lethal microcephaly syndrome, "Nature Genetics" 2015, No. 47 (7), s. 809–813; V. Alakbarzade, A. Hameed, D. Q. Quek, B. A. Chioza, E. L. Baple, A. Cazenave-Gassiot, L. N. Nguyen, M. R. Wenk, A. Q. Ahmad, A. Sreekantan-Nair, M. N. Weedon, P. Rich, M. A. Patton, T. T. Warner, D. L. Silver, A. H. Crosby, *A partially inactivating mutation in the sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFS2A causes a non-lethal microcephaly syndrome*, "Nature Genetics" 2015, No. 47 (7), s. 814–817.

³⁹ L. N. Nguyen, D. Ma, G. Shui, P. Wong, A. Cazenave-Gassiot, X. Zhang, M. R. Wenk, E. L. K. Goh, D. L. Silver, *Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid*, "Nature" 2014, No. 509, s. 503–506; V. Alakbarzade, A. Hameed, D. Q. Quek, B. A. Chioza, E. L. Baple, A. Cazenave-Gassiot, L. N. Nguyen, M. R. Wenk, A. Q. Ahmad, A. Sreekantan-Nair, M. N. Weedon, P. Rich, M. A. Patton, T. T. Warner, D. L. Silver, A. H. Crosby, op. cit., s. 814–817.

⁴⁰ D. Sugasini, R. Thomas, P. C. R. Yalagala, L. M. Tai, P. V. Subbaiah, op. cit., s. 11263.

⁴¹ T. Tsushima, T. Ohkubo, K. Onoyama, M. Linder, K. Takahashi, *Lysophosphatidylserine form DHA maybe the most effective as substrate for brain DHA accretion*, "Biocatalysis and Agricultural Biotechnology" 2014, No. 3 (4), s. 303–309.

⁴² Y. Pan, M. J. Scanlon, Y. Owada, Y. Yamamoto, C. J. Porter, J. A. Nicolazzo, *Fatty Acid-Binding Protein 5 Facilitates the Blood-Brain Barrier Transport of Docosahexaenoic Acid*, "Molecular Pharmacology" 2015, No. 12 (12), s. 4375–4385; Y. Pan, E. R. Morris, M. J. Scanlon, P. J. Marriott, C. J. H. Porter, J. A. Nicolazzo, *Dietary docosahexaenoic acid supplementation enhances expression of fatty acid-binding protein 5 at the blood-brain barrier and brain docosahexaenoic acid levels*, "Journal of Neurochemistry" 2018, No. 146 (2), s. 186–197; Y. Ochiai, Y. Uchida, S. Ohtsuki, M. Tachikawa, S. Aizawa, T. Terasaki, *The blood-brain barrier fatty acid transport protein 1 (FATP1/SLC27A1) supplies docosahexaenoic acid to the brain, and insulin facilitates transport*, "Journal of Neurochemistry" 2017, No. 141 (3), s. 400–412.

DHA w DHA-CoA (Ryc. 1L)⁴³. DHA jest przekazywany z astrocytów do neuronów (Ryc. 1M), gdzie pod wpływem działania acylotransferazy kwasu lizofosfatydowego (LPAAT) DHA jest wbudowywany w fosfolipidy błonowe neuronów w formie *sn*-2 DHA-PL (Ryc. 1N). Pod wpływem aktywacji receptorów cholinergicznym lub serotoninergicznym DHA może być uwalniany przez fosfolipazę A₂ niezależną od Ca²⁺ (iPLA₂) z fosfolipidów błon neuronów lub komórek glejowych. DHA jest następnie przekształcany przez lipooksygenazy (LOX) do dokozanoidów, między innymi neuroprotektyny 1 (NPD1), rezolwin z serii D, np. RvD2 oraz marezyn, np. MaR1. DHA jest również substratem do syntezy 32- i 34-węglowych pochodnych zwanych elowanoidami (*elovanoids*, ELVs) o działaniu neuroprotektynym (Ryc. 1O)⁴⁴. Powstałe z DHA marezyny, rezolwiny serii D i protektyny posiadają działanie przeciwzapalne. NPD1 to jeden z ważniejszych metabolitów pochodzących z przemiany DHA. NPD1 między innymi aktywuje ekspresję Bcl-2, która odgrywa kluczową rolę w mechanizmach anty-apoptotycznych np. poprzez zmniejszenie ilości reaktywnych form tlenu (Ryc. 2C)⁴⁵.

Znaczenie DHA w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu układu nerwowego

OKRES PRENATALNY I POSTNATALNY

DHA promuje różnicowanie neuronalne i wzrost neurytów⁴⁶. W badaniach nad wpływem DHA na rozwój mózgu zbadano rolę białek wiążących kwasy tłuszczowe, które ulegają ekspresji w mózgu (B-FABP). B-FABP należą do rodziny cytoplazmatycznych białek o wysokim powinowactwie do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Zbadano, że w obecności DHA i izoformy B-FABP (FABP7), która wykazuje największe powinowactwo do DHA, tworzą się odpowiednie warunki do prawidłowego rozwoju mózgu, między innymi poprzez wpływ na Cx43 i CDK5 – białka

⁴³ A. M. Hall, A. J. Smith, D. A. Bernlohr, *Characterization of the acyl-CoA synthetase activity of purified murine Fatty Acid Transport Protein 1*, "Journal of Biological Chemistry" 2003, No. 278, s. 43008.

⁴⁴ N. G. Bazan, *Docosanoids and elovanoids from omega-3 fatty acids are pro-homeostatic modulators of inflammatory responses, cell damage and neuroprotection*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 18–33; S. C. Dylla, *Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA*, "Frontiers in Aging Neuroscience" 2015, No. 7, s. 52.

⁴⁵ R. A. M. Haast, A. J. Kiliaan, *Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)" 2015, No. 92, s. 3–14.

⁴⁶ M. Katakura, M. Hashimoto, H. M. Shahdat, S. Gamoh, T. Okui, K. Matsuzaki, O. Shido, *Docosahexaenoic acid promotes neuronal differentiation by regulating basic helix-loop-helix transcription factors and cell cycle in neural stem cells*, "Neuroscience" 2009, No. 160 (3), s. 651–660.

zaangażowane w proliferację, różnicowanie i migrację neuroblastów⁴⁷. Wykazano zmniejszenie poziomu DHA w mózgu i podwyższenie współczynnika AA/DHA u potomstwa karmionego dietą pozbawioną DHA. Deficyt DHA wpłynął na redukcję poziomu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) i związanego z nim receptora TrkB, odpowiedzialnych za plastyczność synaptyczną⁴⁸.

Dla prawidłowego rozwoju poznawczego i ostrości widzenia konieczne jest zapewnienie wystarczającej ilości DHA rozwijającemu się płodowi i noworodkowi⁴⁹. W okresie płodowym synteza DHA z jego prekursorów nie jest wystarczająca do zaspokojenia potrzeb intensywnie rozwijającego się układu nerwowego, dlatego jest on dostarczany z organizmu matki przez łożysko⁵⁰. Większość DHA jest akumulowana w organizmie płodu w ostatnich 10 tygodniach ciąży⁵¹. Stopień gromadzenia DHA w organizmie płodu wzrasta z wartości 2,3 mg/dzień w pierwszych 5 tygodniach do 16 mg/dzień w okresie od 25. do 35. tygodnia ciąży oraz 42 mg/dzień w okresie od 35. do 40. tygodnia ciąży⁵². W wyniku tego dzieci urodzone przedwcześnie posiadają mniejszą zawartość DHA⁵³. Większość kwasów omega-3 gromadzona w okresie płodowym jest akumulowana w tkance tłuszczowej (około 65%), a około 3,9% w mózgu⁵⁴. Zawartość DHA w mózgu wzrasta nadal w pierwszych latach po urodzeniu, w czasie których dochodzi do intensywnego rozwoju

⁴⁷ E. Maximin, B. Langelier, J. Aïoun, K. H. Al-Gubory, C. Bordat, M. Lavialle, C. Heberden, *Fatty acid binding protein 7 and n-3 poly unsaturated fatty acid supply in early rat brain development*, "Developmental Neurobiology" 2016, No. 76 (3), s. 287–297.

⁴⁸ H. S. Bhatia, R. Agrawal, S. Sharma, Y.-X. Huo, Z. Ying, F. Gomez-Pinilla, *Omega-3 fatty acid deficiency during brain maturation reduces neuronal and behavioral plasticity in adulthood*, "PLOS ONE" 2011, No. 6 (12), e28451.

⁴⁹ Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania witamin i mikroelementów u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących, „Ginekologia Polska” 2014, nr 85 (5), s. 395–399.

⁵⁰ M. J. Weiser, C. M. Butt, M. H. Mohajeri, *Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan*, "Nutrients" 2016, No. 8 (2), s. 99.

⁵¹ P. Haggarty, *Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy*, "European Journal of Clinical Nutrition" 2004, No. 58 (12), s. 1559–1570.

⁵² R. S. Kuipers, M. F. Luxwolda, P. J. Offringa, E. R. Boersma, D. A. J. Dijck-Brouwer, F. A. J. Muskiet, *Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2012, No. 86 (1–2), s. 13–20.

⁵³ R. S. Kuipers, M. F. Luxwolda, P. J. Offringa, E. R. Boersma, D. A. J. Dijck-Brouwer, F. A. J. Muskiet, *Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2012, No. 86 (1–2), s. 13–20; M. L. Baack, S. E. Puumala, S. E. Messier, D. K. Pritchett, W. S. Harris, *What is the relationship between gestational age and docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) levels?*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)" 2015, No. 100, s. 5–11.

⁵⁴ A. Lapillonne, C. L. Jensen, *Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2009, No. 81 (2–3), s. 143–150.

mózgu⁵⁵. Niemowlęta karmione piersią otrzymują DHA wraz z mlekiem matki⁵⁶. Zawartość kwasów tłuszczowych w mleku człowieka różni się w zależności od diety, obszaru geograficznego i stadium laktacji. Tłuszcz mleka ludzkiego składa się z TAG (z 98%) oraz PL, MAG, DAG, cholesterolu i wolnych kwasów tłuszczowych⁵⁷. Fosfolipidy stanowią od 0,2–2,0% zawartości tłuszczów w mleku kobiecym. Większość DHA (ok. 60%) jest głównie zestryfikowana w pozycji *sn-2* TAG⁵⁸. Zawartość DHA w pokarmie kobiecym różni się w zależności od kraju i sposobu żywienia i mieści się w szerokim zakresie od 0,1% w Sudanie do 0,84% w Malezji. Największa zawartość DHA w mleku kobiet karmiących występuje w populacjach azjatyckich i w regionach o dużym spożyciu ryb i owoców morza. Na świecie średnia zawartość DHA w mleku wynosi 0,37% ($\pm 0,11\%$) łącznej zawartości kwasów tłuszczowych⁵⁹. W Polsce w mleku niepalących kobiet poziom ten wynosi 0,33%⁶⁰. Wykazano proporcję kwasów omega-6 do kwasów omega-3 wynoszącą około 7:1 oraz proporcję AA/DHA 1:1⁶¹. Deficyt ALA i DHA w diecie matki w czasie ciąży oraz brak DHA w diecie niemowląt obniża zawartość DHA w mózgu na rzecz kwasów omega-6, w szczególności DPA (22:5n-6)⁶². Przy niewystarczającej zawartości

⁵⁵ I. Denis, B. Potier, S. Vancassel, C. Heberden, M. Lavialle, *Omega-3 fatty acids and brain resistance to ageing and stress: Body of evidence and possible mechanisms*, "Ageing Research Reviews" 2013, No. 12 (2), s. 579–594; R. S. Kuipers, M. F. Luxwolda, P. J. Offringa, E. R. Boersma, D. A. J. Dijck-Brouwer, F. A. J. Muskiet, op. cit., 13–20; P. Wainwright, *Dietary essential fatty acids and brain function: A developmental perspective on mechanisms*, "Proceedings of the Nutrition Society" 2002, No. 61 (1), s. 61–69.

⁵⁶ *Żywnienie niemowląt i małych dzieci. Zasady postępowania w żywieniu zbiorowym*, red. H. Weker, M. Barańska, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2014.

⁵⁷ D. Martysiak-Żurowska, K. Żórska, M. Zagierski, A. Szlagatys-Sidorkiewicz, *Skład i zawartość kwasów tłuszczowych w mleku kobiet z Gdańska i okolic w różnych okresach laktacji*, „Medycyna Wieku Rozwojowego” 2011, nr XV, s. 167–177.

⁵⁸ K. Wu, R. Gao, F. Tian, Y. Mao, B. Wang, L. Zhou, L. Shen, Y. Guan, M. Cai, *Fatty acid positional distribution (sn-2 fatty acids) and phospholipid composition in Chinese breast milk from colostrum to mature stage*, "British Journal of Nutrition" 2018, s. 1–9.

⁵⁹ Y. Fu, X. Liu, B. Zhou, A. Jiang, L. Chai, *An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region*, "Public Health Nutrition" 2016, No. 19 (15), s. 2675–2687.

⁶⁰ A. Szlagatys-Sidorkiewicz, D. Martysiak-Żurowska, G. Krzykowski, M. Zagierski, B. Kamińska, *Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk*, „Acta Paediatrica” 2013, Vol. 102, e353–e359.

⁶¹ L. Aumeistere, I. Ciproviča, D. Zavadskā, V. Volkovs, *Fish intake reflects on DHA level in breast milk among lactating women in Latvia*, "International Breastfeeding Journal" 2018, No. 13, s. 33.

⁶² J. Farquharson, E. C. Jamieson, K. A. Abbasi, W. J. Patrick, R. W. Logan, F. Cockburn, *Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex*, "Archives of Disease in Childhood" 1995, No. 72 (3), s. 198–203; M. Igarashi, H. W. Kim, F. Gao, L. Chang, K. Ma, S. I. Rapoport, *Fifteen weeks of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increase turnover of n-6 docosapentaenoic acid in rat-brain phospholipids*, "Biochimica et Biophysica Acta" 2011, No. 1821 (9), s. 1235–1243.

DHA w mleku matki zalecana jest suplementacja matek karmiących⁶³. Wykazano, że przyjmowanie przez kobiety w czasie laktacji 200 mg, jak i 400 mg DHA zwiększa zawartość DHA w osoczu i mleku matki, a także zmniejsza proporcje kwasów omega-6 do omega-3 oraz AA do DHA w osoczu karmionych piersią niemowląt⁶⁴. Zaleca się, aby w czasie ciąży i karmienia piersią kobiety oprócz 250 mg EPA+DHA/dobę przyjmowały dodatkowo 100–200 mg DHA. Zalecenia dla dzieci od 1. do 24. miesiąca życia wynoszą 100 mg DHA/dobę (Tabela 1).

Tabela 1. Zalecenia dziennego spożycia DHA

Wiek/Grupa	DHA [mg/doba]
Niemowlęta urodzone przedwcześnie	100–200
Od 1. do 24. miesiąca życia	minimum 100
Od 2. do 18. roku życia oraz osoby dorosłe	ok. 250 (EPA+DHA)
Kobiety w ciąży	250 (EPA+DHA) + 100–200 DHA; (500*)
Kobiety w ciąży w przypadku niskiego ryzyka porodu przedwczesnego	minimum 600
Kobiety w ciąży w przypadku wysokiego ryzyka porodu przedwczesnego	minimum 1000
Kobiety karmiące piersią	200 (400–600*)

* w przypadku niewielkiego spożycia ryb

Źródło: *Żywnienie niemowląt i małych dzieci. Zasady postępowania w żywieniu zbiorowym*, red. H. Weker, M. Barańska, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2014; *Dietary Reference Values for nutrients Summary report*, "EFSA Journal" 2017, e15121E; *Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Położnych w zakresie stosowania kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w okresie karmienia piersią*, Polskie Towarzystwo Położnych Zarząd Główny, opublikowano 5 czerwca 2018 roku na stronie <http://www.ptpol.pl/>; *Rekomendacja Polskiego*

⁶³ *Żywnienie niemowląt i małych dzieci...*, op. cit.

⁶⁴ C. L. Sherry, J. S. Oliver, B. J. Marriage, *Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid ratio*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)" 2015, No. 95, s. 63–69.

Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania suplementacji kwasem dokozaheksaenowym w profilaktyce porodu przedwczesnego, „Ginekologia Polska” 2014, nr 85 (4), s. 318–320; P. Socha, *Suplementacja DHA w krytycznych okresach życia – jak w praktyce realizować polskie i międzynarodowe zalecenia*, „Standardy Medyczne. Pediatria” 2013, nr 10, s. 521–526; *Normy żywienia dla populacji Polski*, red. M. Jarosz, Instytut Żywności i Żywienia 2017.

W przypadku, gdy niemowlę nie jest karmione piersią, można rozważyć dostarczanie DHA w preparatach przeznaczonych do początkowego żywienia niemowląt, w których może wystąpić dodatek 20- i 22-węglowych WNK, z uwzględnieniem zawartości DHA nieprzekraczającej zawartości kwasów omega-6 oraz zawartości EPA nieprzekraczającej ilości DHA⁶⁵. Zalecenia podkreślają konieczność wzbogacania preparatów nie tylko o DHA, ale zgodnie z modelem mleka człowieka jednocześnie o AA, które w mleku matki występuje w średniej zawartości 0,55% ($\pm 0,14\%$)⁶⁶. Należy jednak wspomnieć, że niektóre badania na gryzoniach i liniach komórkowych wykazały, iż nadmierny poziom kwasów omega-3 w diecie w okresie prekoncepcyjnym, w czasie ciąży i laktacji (szczególnie przy braku suplementacji AA), może spowodować stres oksydacyjny, apoptozę komórek, obniżenie stężenia AA między innymi we krwi i mózgu, a w konsekwencji osłabiać wzrost płodu i niemowlęcia⁶⁷.

⁶⁵ Dyrektywa Komisji 2006/141/WE z dnia 22 grudnia 2006 r. w sprawie preparatów do początkowego żywienia niemowląt i preparatów do dalszego żywienia niemowląt oraz zmieniająca dyrektywę 1999/21/WE, Dz.U. L 401 z 30.12.2006, s. 13.

⁶⁶ Y. Fu, X. Liu, B. Zhou, A. Jiang, L. Chai, *An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region*, “Public Health Nutrition” 2016, No. 19 (15), s. 2675–2687; E. L. Lien, C. Richard, D. R. Hoffman, *DHA and ARA addition to infant formula: Current status and future research directions*, “Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids” 2018, No. 128, s. 26–40; WHO/FAO, Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses. Codex Alimentarius. International Food Standards, *Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. Codex stan 72 – 1981*. Ostatnia modyfikacja: 2016.

⁶⁷ M. W. Church, K. L. Jen, D. A. Jackson, B. R. Adams, J. W. Hotra, *Abnormal neurological responses in young adult offspring caused by excess omega-3 fatty acid (fish oil) consumption by the mother during pregnancy and lactation*, “Neurotoxicology and Teratology” 2008, No. 31 (1), s. 26–33; S. L. Wakefield, M. Lane, S. J. Schulz, M. L. Hebart, J. G. Thompson, M. Mitchell, *Maternal supply of omega-3 polyunsaturated fatty acids alter mechanisms involved in oocyte and early embryo development in the mouse*, “American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism” 2008, No. 294 (2), E425–E434; H. Shoji, C. Franke, H. Demmelmair, B. Koletzko, *Effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress in placental trophoblast cells*, “Early Human Development” 2009, No. 85 (7), s. 433–437; M. W. Church, K. L. Jen, J. I. Anumba, D. A. Jackson, B. R. Adams, J. W. Hotra, *Excess omega-3 fatty acid consumption by mothers during pregnancy and lactation caused shorter life span and abnormal ABRs in old adult offspring*, “Neurotoxicology and Teratology” 2009, No. 32 (2), s. 171–181.

Na rynku dostępnych jest wiele preparatów bogatych w DHA w formie triglicerydów, fosfolipidów i estrów etylowych. DHA w oleju rybnym jest zawarty głównie jako składnik triacylogliceroli (w pozycji *sn*-2), natomiast DHA w oleju z kryla i w ikrze ryb występuje w formie fosfolipidów⁶⁸. Biodostępność poszczególnych form DHA może się różnić, jeśli chodzi o stopień akumulacji w różnych tkankach. Po stosowaniu DHA w formie DHA-TAG, *sn*-1(3)-DHA-MAG i DHA-PL największe podwyższenie ilości DHA w osoczu i erytrocytach wystąpiło po stosowaniu DHA-PL⁶⁹. Wiedza na temat sposobu transportu DHA przez barierę krew-mózg ma znaczenie przy wyborze właściwej suplementacji DHA. W badaniach wykryto zwiększoną ilość DHA w siatkówce, korze mózgowej i hipokampie po 60 dniach w porównaniu do grupy kontrolnej, ale nie wykryto znaczących różnic pomiędzy stosowaniem DHA-PL, DHA-TAG i DHA-MAG⁷⁰. Również Kitson i wsp. wykazali, że DHA-TAG i DHA-PL z tą samą skutecznością wpływają na zwiększenie stężenia DHA w mózgu⁷¹. Podobne rezultaty uzyskano w badaniach przeprowadzonych przez Gázquez i wsp., w których, wykorzystując model świni, porównywano suplementację loch w czasie ciąży dwiema formami DHA: DHA-PL i DHA-TAG. Wykazano większe nagromadzenie DHA w łożysku loch suplementowanych DHA-PL niż u suplementowanych DHA-TAG, jednak ostatecznie poziom DHA w mózgu płodu był podobny u obu grup⁷². Źródła przyjmowanego DHA również odgrywają istotną rolę. Niektóre ryby i owoce morza mogą być zanieczyszczone dioksynami, polichlorowanymi bifenylami (PCB) i metylortęcią⁷³. W badanych

⁶⁸ A. Köhler, E. Sarkkinen, N. Tapola, T. Niskanen, I. Bruheim, *Bioavailability of fatty acids from krill oil, krill meal and fish oil in healthy subjects – a randomized, single-dose, cross-over trial*, "Lipids in health and disease" 2015, No. 14, s. 19; L. Burri, N. Hoem, S. Banni, K. Berge, *Marine omega-3 phospholipids: metabolism and biological activities*, "International Journal of Molecular Sciences" 2012, No. 13 (11), s. 15401–15419.

⁶⁹ F. Destailats, M. Oliveira, V. Bastic Schmid, I. Masserey-Elmelegy, F. Giuffrida, S. K. Thakkar, L. Dupuis, M. L. Gosoniu, C. Cruz-Hernandez, *Comparison of the incorporation of DHA in circulatory and neural tissue when provided as triacylglycerol (TAG), monoacylglycerol (MAG) or phospholipids (PL) provides new insight into fatty acid bioavailability*, "Nutrients" 2018, No. 10 (5), s. 620.

⁷⁰ F. Destailats, M. Oliveira, V. Bastic Schmid, I. Masserey-Elmelegy, F. Giuffrida, S. K. Thakkar, L. Dupuis, M. L. Gosoniu, C. Cruz-Hernandez, *Comparison of the incorporation of DHA in circulatory and neural tissue when provided as triacylglycerol (TAG), monoacylglycerol (MAG) or phospholipids (PL) provides new insight into fatty acid bioavailability*, "Nutrients" 2018, No. 10 (5), s. 620.

⁷¹ A. P. Kitson, A. H. Metherel, C. T. Chen, A. F. Domenichiello, M.-O. Trépanier, A. Berger, R. P. Bazinet, *Effect of dietary docosahexaenoic acid (DHA) in phospholipids or triglycerides on brain DHA uptake and accretion*, "The Journal of Nutritional Biochemistry" 2016, No. 33, s. 91–102.

⁷² A. Gázquez, M. Ruíz-Palacios, E. Larqué, *DHA supplementation during pregnancy as phospholipids or TAG produces different placental uptake but similar fetal brain accretion in neonatal piglets*, "British Journal of Nutrition" 2017, No. 118 (11), s. 981–988.

⁷³ M. Mania, M. Wojciechowska-Mazurek, K. Starska, M. Rebeniak, J. Postupolski, *Ryby*

w latach 2006–2009 rybach bałtyckich, takich jak łosoś, śledź i szprot, wykazano podwyższoną obecność dioksyn i dioksynopodobnych polichlorowanych bifenyli (dl-PCB)⁷⁴. Rekomendacja Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego podkreśla ważność przyjmowania wysokiej jakości źródła DHA, bez ryzyka zanieczyszczenia substancjami szkodliwymi, i zaleca ostrożność w spożywaniu ryb morskich kobietom w ciąży i dzieciom do lat 7⁷⁵. Badania przeprowadzone na około 2500 kobietach w ciąży wykazały brak negatywnego wpływu wysokiej konsumpcji ryb i owoców morza (498 g/tydzień) w czasie ciąży na rozwój układu nerwowego potomstwa w wieku 14 miesięcy i 5 lat. Autorzy podkreślają jednak konieczność przeprowadzenia badań również w przypadku dzieci starszych⁷⁶.

WPLYW DHA NA STRUKTURĘ FOTORECEPTORÓW SIATKÓWKI

DHA jest występującym w największej ilości WNKT w siatkówce, w szczególności w błonach segmentów zewnętrznych pręcików (ROS)⁷⁷. Na podstawie dokładniejszych badań wykazano, że DHA jest dominującym kwasem tłuszczowym w błonach dysków, w których jego zawartość jest około trzy razy wyższa niż w błonie plazmatycznej ROS⁷⁸. Największa ilość DHA występuje w PE, PS i PC⁷⁹. DHA przechodzi

i owoce morza jako źródło narażenia człowieka na metylortęć, „Roczniki Państwowego Zakładu Higieny” 2012, nr 63 (3), s. 257–264.

⁷⁴ P. Struciński, J. Piskorska-Pliszczyńska, K. Góralczyk, M. Warenik-Bany, S. Maszewski, K. Czaja, J. K. Ludwicki, *Dioksyne a bezpieczeństwo żywności*, „Roczniki Państwowego Zakładu Higieny” 2011, nr 62 (1), s. 3–17.

⁷⁵ *Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego...*, op. cit.

⁷⁶ J. Julvez, M. Méndez, S. Fernandez-Barres, D. Romaguera, J. Vioque, S. Llop, J. Ibarluzea, M. Guxens, C. Avella-Garcia, A. Tardón, I. Riaño, A. Andiaarena, O. Robinson, V. Arija, M. Esnaola, F. Ballester, J. Sunyer, *Maternal consumption of seafood in pregnancy and child neuropsychological development: a longitudinal study based on a population with high consumption levels*, „American Journal of Epidemiology” 2016, No. 183 (3), s. 169–182.

⁷⁷ L. Bretillon, G. Thuret, S. Grégoire, N. Acar, C. Joffre, A. M. Bron, P. Gain, C. P. Creuzot-Garcher, *Lipid and fatty acid profile of the retina, retinal pigment epithelium/choroid, and the lacrimal gland, and associations with adipose tissue fatty acids in human subjects*, „Experimental Eye Research” 2008, No. 87 (6), s. 521–528; H. E. Bazan, N. G. Bazan, L. Feeney-Burns, E. R. Berman, *Lipids in human lipofuscin-enriched subcellular fractions of two age populations. Comparison with rod outer segments and neural retina*, „Investigative Ophthalmology and Visual Science” 1990, No. 31 (8), s. 1433–1443; R. E. Anderson, M. B. Maude, D. Bok, *Low docosahexaenoic acid levels in rod outer segment membranes of mice with rds/peripherin and p216l peripherin mutations*, „Investigative Ophthalmology and Visual Science” 2001, No. 42 (8), s. 1715–1720.

⁷⁸ M. H. Elliott, Z. A. Nash, N. Takemori, S. J. Fliesler, M. E. McClellan, M. I. Naash, *Differential distribution of proteins and lipids in detergent-resistant and detergent-soluble domains in rod outer segment plasma membranes and disks*, „Journal of Neurochemistry” 2007, No. 104 (2), s. 336–352.

⁷⁹ M. Tanito, R. S. Brush, M. H. Elliott, L. D. Wicker, K. R. Henry, R. E. Anderson, *High levels of retinal membrane docosahexaenoic acid increase susceptibility to stress-induced degeneration*, „Journal of Lipid Research” 2009, No. 50 (5), s. 807–819.

przez warstwy naczyń włosowatych naczyńiówki (*choriocapillaris*) do nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), a następnie trafia do komórki fotoreceptorowej⁸⁰. W wielu badaniach wykazano, że niski poziom DHA w diecie i tkankach negatywnie wpływa na funkcjonowanie wzroku, ponieważ zmienia dynamikę kaskady fototransdukcji. Fototransdukcja jest procesem, w którym siatkówka przekształca energię świetlną na sygnały nerwowe. Fototransdukcja jest inicjowana przez foton, który aktywuje rodopsynę i przekształca ją do metarodopsyny II (M(II)). Następnie powstaje kompleks M(II)-transducyna, który w wyniku aktywacji fosfodiesterazy cGMP (PDE) powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej i powstanie potencjału. Wykazano, że zawartość DHA w błonie zwiększa produkcję M(II) oraz zwiększa aktywację kompleksu M(II)-transducyna⁸¹. Badania przeprowadzone przez Wong i wsp. wykazały, że w RPE zachodzi wysoka ekspresja transportera *Mfsd2a*, a nokaut *Mfsd2a* istotnie zmniejsza transport *in vivo* LPC-DHA oraz powoduje obniżenie zawartości DHA w fosfolipidach oczu. Badania histologiczne i mikroskopowe ujawniły skrócenie zewnętrznych segmentów pręcików oraz dezorganizację dysków błonowych w OS pręcików. Wykazano, że szlak transportu LPC-DHA przez *Mfsd2a* jest ważnym szlakiem dostarczania DHA do siatkówki, istotnym w rozwoju membran dysków pręcików⁸².

Badania z wykorzystaniem myszy pozbawionych genu kodującego acylotransferazę 3 kwasu lizofosfatydowego (LPAAT3) wykazały związek niedoboru DHA w siatkówce z pogorszeniem widzenia. Inaktywacja genu kodującego LPAAT3, który bierze udział w syntezie fosfolipidów zawierających DHA (DHA-PL) wywołał niedobór DHA w OS fotoreceptorów. Spowodowało to nieprawidłową morfologię i dezorganizację dysków błonowych oraz wynikające z tego zaburzenia widzenia⁸³. Senapati i wsp. wykazali, że zmiany w funkcjonowaniu i strukturze fotoreceptorów spowodowane deficytem DHA są odwracalne poprzez dostarczenie w diecie odpowiedniej ilości DHA⁸⁴. Badania Jun i wsp. zidentyfikowały nową klasę pochodnych DHA o nazwie elowanoidy (ELVs), które są syntetyzowane

⁸⁰ N. G. Bazan, *Docosanoids and elovanoids from omega-3 fatty acids are pro-homeostatic modulators of inflammatory responses, cell damage and neuroprotection*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 18–33.

⁸¹ J. P. SanGiovanni, E. Y. Chew, *The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina*, "Progress in Retinal and Eye Research" 2005, No. 24 (1), s. 87–138.

⁸² B. H. Wong et al., op. cit.

⁸³ H. Shindou, H. Koso, J. Sasaki, H. Nakanishi, H. Sagara, K. M. Nakagawa, Y. Takahashi, D. Hishikawa, Y. Iizuka-Hishikawa, F. Tokumasu, H. Noguchi, S. Watanabe, T. Sasaki, T. Shimizu, *Docosahexaenoic acid preserves visual function by maintaining correct disc morphology in retinal photoreceptor cells*, "The Journal of Biological Chemistry" 2017, No. 292 (29), s. 12054–12064.

⁸⁴ S. Senapati, M. Gragg, I. S. Samuels, V. M. Parmar, A. Maeda, P. S-H. Park, *Effect of dietary docosahexaenoic acid on rhodopsin content and packing in photoreceptor cell membranes*, „Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes" 2018, No. 1860 (6), s. 1403–1413.

w komórkach RPE z WNKT 32:6n-3 i 34:6n-3 przy udziale ELOVL4. Wykazano możliwy udział ELVs w utrzymaniu integralności komórek fotoreceptorowych. Brak substratów do syntezy ELVs może prowadzić do degeneracji fotoreceptorów (Ryc. 2D)⁸⁵.

KWASY OMEGA-3 W STARSZYM WIEKU

Wykazano, że u zdrowych osób starszych po 3-tygodniowej suplementacji 680 mg DHA/dzień i 320 mg EPA/dzień zawartość DHA w osoczu była o 42% wyższa niż u zdrowych młodych osób przyjmujących takie same dawki⁸⁶. Wykazano również zwiększoną β -oksydację ^{13}C -DHA u starszych osób po 4 godzinach od przyjęcia ^{13}C -DHA oraz większy stopień konwersji wstecznej ^{13}C -DHA do ^{13}C -DPA, ^{13}C -EPA i ^{13}C -ALA po 24 godzinach i 7 dniach od przyjęcia znakowanego DHA⁸⁷. Zawartość DHA w tkance tłuszczowej wzrasta wraz z wiekiem. Jednak u osób starszych w wyniku suplementacji DHA wzrost stężenia DHA w tkance tłuszczowej jest mniejszy niż u osób młodszych⁸⁸. Castellano i wsp. podkreślają, że większa zawartość DHA w osoczu u osób starszych nie musi być oznaką większego przyjmowania DHA w pokarmie lub jego lepszego metabolizmu, lecz może być rezultatem zmian w homeostazie DHA skutkujących osłabieniem lub opóźnieniem wychwytu DHA z osocza do tkanek⁸⁹. Zmiany w metabolizmie DHA u osób starszych mogą przyczyniać się do zwiększenia wrażliwości na wystąpienie zaburzeń poznawczych⁹⁰.

⁸⁵ B. Jun, P. K. Mukherjee, A. Asatryan, M. A. Kautzmann, J. Heap, W. C. Gordon, S. Bhat-tacharjee, R. Yang, N. A. Petasis, N. G. Bazan, *Elovanoids are novel cell-specific lipid mediators necessary for neuroprotective signaling for photoreceptor cell integrity*, "Scientific Reports" 2017, No. 7 (1), s. 5279.

⁸⁶ M. Vandal, E. Freemantle, J. Tremblay-Mercier, M. Plourde, M. Fortier, J. Bruneau, J. Gagnon, M. Bégin, S. C. Cunnane, *Plasma omega-3 fatty acid response to a fish oil supplement in the healthy elderly*, "Lipids" 2008, No. 43 (11), s. 1085–1089.

⁸⁷ M. Plourde, R. Chouinard-Watkins, M. Vandal, Y. Zhang, P. Lawrence, J. T. Brenna, S. C. Cunnane, *Plasma incorporation, apparent retroconversion and β -oxidation of ^{13}C -docosa-hexaenoic acid in the elderly*, "Nutrition & metabolism" 2011, No. 8, s. 5.

⁸⁸ C. G. Walker, L. M. Browning, A. P. Mander, J. Madden, A. L. West, P. C. Calder, S. A. Jebb, *Age and sex differences in the incorporation of EPA and DHA into plasma fractions, cells and adipose tissue in humans*, "The British Journal of Nutrition" 2013, No. 111 (4), s. 679–689.

⁸⁹ C.-A. Castellano, R. Chouinard-Watkins, J. T. Brenna, B. J. Meyer, S. C. Cunnane, *Does aging change docosahexaenoic acid homeostasis? Implications for the challenge to cognitive health in the elderly*, "Oilseeds and fats, Crops and Lipids" 2011, No. 18 (4), s. 175–180; M. Plourde, *Aging, cognitive decline, apolipoprotein E and docosahexaenoic acid metabolism*, "Oilseeds and fats, Crops and Lipids" 2018, No. 25 (4), D405.

⁹⁰ C.-A. Castellano, R. Chouinard-Watkins, J. T. Brenna, B. J. Meyer, S. C. Cunnane, op. cit.

Rola omega-3 w chorobach neurodegeneracyjnych i zaburzeniach psychicznych

Jednym z mediatorów powstałych z DHA jest N-docosaheksaenoiloetanolamina, zwana synaptamidem, która promuje neurogenezę, synaptogenezę i wzrost neurytów oraz wykazuje działanie wyciszające w procesach zapalnych układu nerwowego⁹¹. Deficyt AA lub DHA powoduje zaburzenia w rozwoju układu nerwowego i wiąże się z powstaniem zaburzeń neurodegeneracyjnych.

CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer (Alzheimer's disease, AD) jest najpowszechniej występującą chorobą neurodegeneracyjną w starszym wieku, występującą z częstością 4,4% w populacji osób po 65. roku życia⁹². U osób z AD występują większe deficyty poznawcze niż u zdrowych osób w tym samym wieku. AD charakteryzuje się postępującą utratą pamięci, która utrudnia codziennie aktywności. Do głównych neuropatologicznych cech mózgu osób z AD należą obecność płytki starczej powstałej z nieprawidłowego odkładania agregatów amyloidu β oraz występowanie splotów neurofibrylarnych⁹³. W amyloidogennym szlaku trawienia białka prekursorowego amyloidu (APP) sekretaza β (BACE1) uczestniczy w trawieniu APP, uwalniając rozpuszczalny peptyd sAPP β . Pozostały zakotwiczony w błonie fragment C99 (CTF) ulega następnie cięciu przez sekretazę γ , tworząc peptydy A β o długości 37–42 aminokwasów⁹⁴. Peptyd A β_{1-42} to forma bardziej amyloidogenna niż peptyd A β_{1-40} i kluczowa dla neurotoksyczności⁹⁵. Do genetycznych czynników

⁹¹ H.-Y. Kim, A. A. Spector, *N-Docosahexaenoylethanolamine: A neurotrophic and neuroprotective metabolite of docosahexaenoic acid*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018.

⁹² S. C. Dyall, *Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA*, "Frontiers in Aging Neuroscience" 2015, No. 7, s. 52; J. Thomas, C. J. Thomas, J. Radcliffe, C. Itsopoulos, *Omega-3 fatty acids in early prevention of inflammatory neurodegenerative disease: a focus on alzheimer's disease*, "BioMed Research International" 2015, 17280.

⁹³ M. Bartoszewska, *Molekularne mechanizmy choroby Alzheimer*, „Postępy Biologii Komórki” 2008, nr 35 (3), s. 333–350; M. Hennebelle, E. Harbey, S. Tremblay, R. Chouinard-Watkins, F. Pifferi, M. Plourde, P. Guesnet, S. C. Cunnane, *Challenges to determining whether DHA can protect against age-related cognitive decline*, "Clinical Lipidology" 2015, No. 10 (1), s. 91–102.

⁹⁴ Y. Yan, T. H. Xu, K. Melcher, H. E. Xu, *Defining the minimum substrate and charge recognition model of gamma-secretase*, "Acta Pharmacologica Sinica" 2017, No. 38 (10), s. 1412–1424; G. Siegel, H. Gerber, P. Koch, O. Bruestle, P. C. Fraering, L. Rajendran, *The Alzheimer's disease γ -secretase generates higher 42:40 ratios for β -amyloid than for p3 peptides*, "Cell Reports" 2017, No. 19 (10), s. 1967–1976.

⁹⁵ M. Marszałek, *Choroba Alzheimer a produkty degradacji białka APP. Formowanie i różnorodność form fibrylujących peptydów – wybrane aspekty*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2016, nr 70, s. 787–796.

ryzyka zachorowania na AD należy nosicielstwo allelu *APOE4* kodującego izoformę 4 apolipoproteiny E. Ryzyko wystąpienia AD u osoby z jednym allelem *APOE4* wzrasta 3–4-krotnie, a u osób z dwoma allelami *APOE4* ryzyko wzrasta 12-krotnie. Yassine i wsp. wskazali suplementację wysoką dawką DHA osób z allelem *APOE4* przed rozwinięciem AD jako obiecujące rozwiązanie opóźniające wystąpienie objawów demencji i obniżające ryzyko wystąpienia AD⁹⁶. DHA odgrywa szczególną rolę w chorobie AD, ponieważ wpływa na produkcję i usuwanie A β . Zawartość DHA w mózgu i surowicy osób z AD jest niższa niż u starszych osób bez oznak demencji. Może to wskazywać na rolę deficytu DHA w występowaniu AD. U pacjentów z AD wykazano obniżenie zawartości DHA w mózgdzku, wątrobie i zmniejszenie ekspresji enzymu dwufunkcyjnego (DBP), katalizującego konwersję 22:6n-3 do DHA. Wiele badań *in vitro*, jak i *in vivo* z wykorzystaniem zwierząt wykazało neuroprotektoryjne działanie DHA na mózg. W badaniach *in vitro* wykazano skuteczność DHA w redukowaniu produkcji A β poprzez obniżanie aktywności sekretaz β i γ ⁹⁷. DHA wpływa również na aktywność komórek glejowych, które odpowiedzialne są za usuwanie peptydów amyloidu β z mózgu. W badaniach *in vitro* wykazano, że DHA i jego pochodne wpływają na zmniejszenie produkcji prozapalnych cytokin (TNF- α , IL-1 β , i IL-6) oraz osłabiają aktywację mikrogleju⁹⁸. Badania na szczurach APP/PS1 (modelu choroby Alzheimera) wykazały, że suplementacja DHA wpłynęła na redukcję gęstości płytek A β i zwiększenie fibrylarnej (frakcji o prawdopodobnie mniejszej neurotoksyczności) i redukcję prefibrylarnej frakcji (o zwiększonej neurotoksyczności)⁹⁹. Kolejny pozytywny wpływ DHA polega na obniżaniu poziomu rozpuszczalnych oligomerów A β ₁₋₄₂ (Ryc. 2E)¹⁰⁰.

⁹⁶ H. N. Yassine, M. N. Braskie, W. J. Mack, K. J. Castor, A. N. Fonteh, L. S. Schneider, M. G. Harrington, H. C. Chui, *Association of docosahexaenoic acid supplementation with Alzheimer disease stage in apolipoprotein e ϵ 4 carriers: a review*, "JAMA Neurology" 2017, No. 74 (3), s. 339–347.

⁹⁷ G. Astarita, K. M. Jung, N. C. Berchtold, V. Q. Nguyen, D. L. Gillen, E. Head, C. W. Cotman, D. Piomelli, *Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease*, "PLOS ONE" 2010, No. 5 (9), e12538; M. O. W. Grimm, J. Kuchenbecker, S. Grösgen, V. K. Burg, B. Hundsdörfer, T. L. Rothhaar, P. Friess, M. C. de Wilde, L. M. Broersen, B. Penke, M. Péter, L. Vigh, H. S. Grimm, T. Hartmann, *Docosahexaenoic acid reduces amyloid β production via multiple pleiotropic mechanisms*, "The Journal of Biological Chemistry" 2011, No. 286 (16), s. 14028–14039.

⁹⁸ D. Heras-Sandoval, J. Pedraza-Chaverri, J. M. Pérez-Rojas, *Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease*, "Journal of Neuroinflammation" 2016, No. 13, s. 61.

⁹⁹ E. Teng, K. Taylor, T. Bilousova, D. Weiland, T. Pham, X. Zuo, F. Yang, P.-P. Chen, C. G. Glabe, A. Takacs, D. R. Hoffman, S. A. Frautschy, G. M. Cole, *Dietary DHA supplementation in an APP/PS1 transgenic rat model of AD reduces behavioral and A β pathology and modulates A β oligomerization*, "Neurobiology of Disease" 2015, No. 82, s. 552–560.

¹⁰⁰ S. Hossain, M. Hashimoto, M. Katakura, K. Miwa, T. Shimada, O. Shido, *Mechanism of docosahexaenoic acid-induced inhibition of in vitro A β ₁₋₄₂ fibrillation and A β ₁₋₄₂-induced toxicity in SH-SY5Y cells*, "Journal of Neurochemistry" 2009, No. 111, s. 568–579.

Badania nad wpływem DHA na ludzki mózg są natomiast utrudnione z powodu zmieniającego się wraz z wiekiem metabolizmu DHA. Najnowsze metody badań z wykorzystaniem ^{13}C -DHA i ^{11}C -DHA oraz techniki pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) dostarczają nowych informacji na temat metabolizmu i zmieniającej się homeostazy DHA w mózgu. Poznanie tego obszaru przyczyni się do ustalenia ewentualnych zaleceń dotyczących podawania DHA w celu przeciwdziałania rozwojowi AD i jego leczenia¹⁰¹.

SCHIZOFRENIA I INNE ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO

Schizofrenia jest chorobą psychiczną o złożonej etiologii i patomechanizmie¹⁰². Psychoza i objawy negatywne są jednym z symptomów schizofrenii. Ich występowanie może wynikać z długotrwałej nadprodukcji dopaminy, co w konsekwencji może doprowadzić do nadaktywności receptorów NMDA oraz lekkiego stanu zapalnego w mózgu¹⁰³. Niewłaściwe funkcjonowanie układu dopaminergicznego jest powiązane z pojawieniem się objawów psychozy, a zaburzenie szlaku gabaergicznego i glutaminergicznego może być kluczowe w powstawaniu zaburzeń socjalnych i poznawczych w schizofrenii¹⁰⁴. Biorąc pod uwagę zawartość WNKt w fosfolipidach kory czołowej, między grupą kontrolną a grupą pacjentów ze schizofrenią nie zidentyfikowano istotnych różnic w odniesieniu do DHA. Znaczące różnice pojawiły się natomiast w odniesieniu do AA – u pacjentów ze schizofrenią wystąpiło obniżenie zawartości AA¹⁰⁵. Badania prowadzone na szczurach wykazały, że niedobór DHA w ostatnim trymestrze ciąży wpływa na znaczną redukcję neuronów dopaminergicznych w polu brzuszonym śródmózgowia¹⁰⁶. Niedobór DHA w diecie powoduje także obniżenie poziomu hydroksylazy tyrozynowej (TH) – enzymu katalizującego konwersję L-tyrozyny

¹⁰¹ M. Hennebelle, E. Harbeby, S. Tremblay, R. Chouinard-Watkins, F. Pifferi, M. Plourde, P. Guesnet, S. C. Cunnane, op. cit.

¹⁰² E. Dziwota, A. Łaba-Stefanek, O. Małolepsza, N. Skoczeń, M. Olajossy, *Anatomiczne zmiany mózgu w schizofrenii*, „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” 2016, nr 10 (3), s. 121–128.

¹⁰³ R. S. Kahn, I. E. Sommer, *The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia*, „Molecular Psychiatry” 2014, No. 20 (1), s. 84–97.

¹⁰⁴ I. E. Sommer, C. E. Bearden, E. van Dellen, E. J. Breetvelt, S. N. Duijff, K. Maijer, T. van Amelsvoort, L. de Haan, R. E. Gur, C. Arango, C. M. Díaz-Caneja, C. H. Vinkers, J. A. Vorstman, *Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for?*, „NPJ Schizophrenia” 2016, No. 2, 16003.

¹⁰⁵ K. Hamazaki, M. Maekawa, T. Toyota, Y. Iwayama, B. Dean, T. Hamazaki, T. Yoshikawa, op. cit., s. 225–232.

¹⁰⁶ S. O. Ahmad, J. H. Park, J. D. Radel, B. Levant, *Reduced numbers of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area of rats fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet: a stereological study*, „Neuroscience letters” 2008, No. 438 (3), s. 303–307.

do prekursora dopaminy (DOPA) oraz pęcherzykowego transportera monoamin (VMAT2) w obszarze hipokampu (Ryc. 2F)¹⁰⁷. W pracy Maekawy i wsp. badano wpływ niedoboru wielonasyconych kwasów tłuszczowych w czasie ciąży i we wczesnym etapie postnatalnym na rozwój układu nerwowego oraz ryzyko wystąpienia schizofrenii u potomstwa. Wykazano, że niedobór AA i DHA (AA⁽⁻⁾/DHA⁽⁻⁾) w diecie w okresie prenatalnym i 3 tygodnie po urodzeniu wywołał u dorosłego potomstwa myszy zachowania przypominające prodromalne (wczesne, niespecyficzne) objawy schizofrenii u człowieka. Testy behawioralne wskazały obniżoną motywację, osłabienie procesów poznawczych i zwiększoną aktywność lokomotoryczną (hiperlokomocję) w odpowiedzi na halucynogeny lek MK-801 (antagonista receptora NMDA). W grupie AA⁽⁻⁾/DHA⁽⁻⁾ wykazano obniżenie ekspresji *Rxra*, *Rxrb*, *Ppara* i *Srebf1* w porównaniu z grupą AA⁽⁺⁾/DHA⁽⁺⁾. Udowodniono również, że w grupie z niedoborem DHA i AA wystąpił wzrost modyfikacji epigenetycznych w promotorach genów kodujących receptory jądrowe RXR i PPAR. W konsekwencji w korze przedczołowej doszło do obniżenia ekspresji genów związanych z integralnością oligodendrocytów oraz układem GABA-ergicznym, co mogło przyczynić się do powstania symptomów powiązanych ze schizofrenią¹⁰⁸. Badania na szczurach wykazały, że niedobór kwasów omega-3 w czasie ciąży powoduje zahamowanie neurogenezy i zwiększenie ilości metabolitów dopaminy oraz noradrenaliny (DOPAC i MHPG) w mózgu potomstwa. Wskazuje to na zaburzenie funkcjonowania szlaków noradrenergicznego i dopaminergicznego, co może się przyczynić do pojawienia się zaburzeń psychicznych¹⁰⁹.

Podsumowanie

Wysoka zawartość DHA występuje w błonach komórek nerwowych i błonach dysków segmentów zewnętrznych pręciaków. W mózgu ssaków kwas dokozaheksaenowy jest syntetyzowany w niewielkim stopniu z ALA. Z tego powodu

¹⁰⁷ L. Zimmer, S. Vancassel, S. Cantagrel, P. Breton, S. Delamanche, D. Guilloteau, G. Durand, S. Chalon, *The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids*, "The American Journal of Clinical Nutrition" 2002, No. 75 (4), s. 662–667.

¹⁰⁸ M. Maekawa, A. Watanabe, Y. Iwayama, T. Kimura, K. Hamazaki, S. Balan, H. Ohba, Y. Hisano, Y. Nozaki, T. Ohnishi, M. Toyoshima, C. Shimamoto, K. Iwamoto, M. Bundo, N. Osumi, E. Takahashi, A. Takashima, T. Yoshikawa, *Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes*, "Translational Psychiatry" 2017, No. 7 (9), e1229.

¹⁰⁹ M. Tang, M. Zhang, L. Wang, H. Li, H. Cai, R. Dang, P. Jiang, Y. Liu, Y. Xue, Y. Wu, *Maternal dietary of n-3 polyunsaturated fatty acids affects the neurogenesis and neurochemical in female rat at weaning*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2018, No. 128, s. 11–20.

przyjmowanie DHA w diecie jest bardzo istotne dla prawidłowego rozwoju mózgu i wzroku oraz właściwego funkcjonowania układu nerwowego. Wykazano, iż niedobory DHA w czasie prenatalnym i postnatalnym wpływają na pogorszenie zdolności poznawczych u potomstwa. Udowodniono również przeciwzapalne działanie mediatorów lipidowych DHA. Istotnym transporterem DHA przez barierę krew-mózg jest Mfsd2a, uczestniczący w transporcie DHA w formie lizofosfatydylocholiny (LPC-DHA). Badania wykazały pozytywny wpływ DHA na rozwój układu nerwowego i profilaktykę chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych. Konieczne są dalsze badania w celu odkrycia dokładnych mechanizmów wpływu DHA i jego pochodnych na mózg.

* * *

Niniejsza praca powstała w ramach realizacji projektu KNOW2015/CB/PRO1/44 finansowanego ze środków dotacji KNOW „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność” decyzją Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 05-1/KNOW2/2015.

This work was supported by KNOW (Leading National Research Centre) Scientific Consortium “Healthy Animal – Safe Food” decision of Ministry of Science and Higher Education No. 05-1/KNOW2/2015.

DOCOSAHEXAENOIC ACID AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT AND FUNCTION OF THE BRAIN AND RETINA

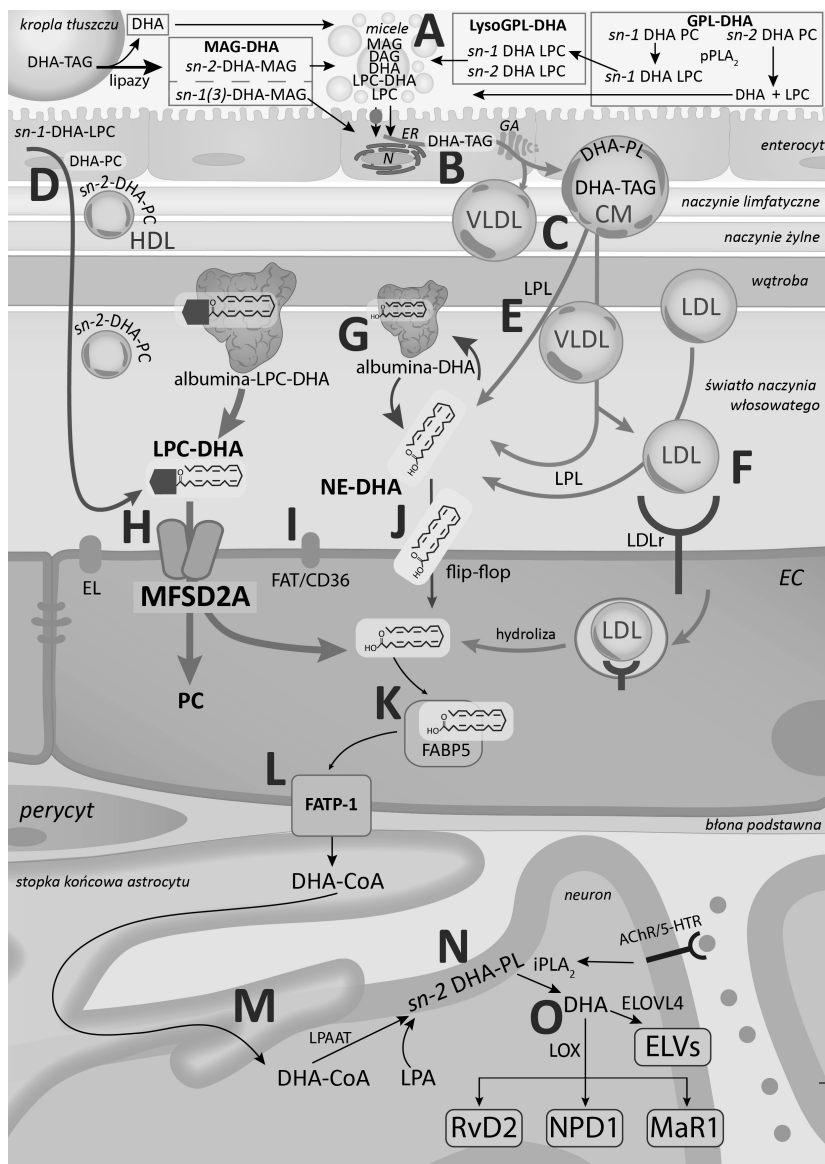
ABSTRACT

Docosahexaenoic acid (22:6n-3, DHA) is the most abundant omega-3 fatty acid in the brain and retina. DHA and its derivatives are necessary for optimal development and function of the nervous system. DHA is a component of membrane phospholipids, preferably at the *sn*-2 position of phosphatidylethanolamine (PE) and in phosphatidylserine (PS). In the retina, a particularly large amount of DHA occurs in the membranes of the outer segments of the rods (ROS). The reduced level of DHA in the retina is associated with impaired vision due to functional and structural abnormalities of the rods. DHA is also a precursor of docosanoids and elovanoids, which have neuroprotective effects. The major DHA transporter through blood-brain and blood-retinal barriers is Mfsd2a which specifically transports DHA as lysophosphatidylcholine (LPC-DHA). DHA must be mostly acquired from the diet due to a limited conversion of dietary ALA into DHA. DHA supplementation is recommended for women during pregnancy and lactation to provide adequate DHA supply for normal brain development during the pre- and postnatal periods.

KEYWORDS

omega-3 fatty acids, DHA, Mfsd2a, rod outer segment, retina, schizophrenia, Alzheimer's disease

Ryc. 1. Potencjalne szlaki transportu kwasu dokozaheksaenowego (DHA, 22:6n-3) przez barierę krew-mózg



- A. W jelicie cienkim TAG są trawione przez lipazę trzustkową, która hydrolizuje kwasy tłuszczowe w pozycji *sn-1* i *sn-3* TAG, otrzymując dwa wolne kwasy tłuszczowe i *sn-2* MAG. Wolny DHA, DAG, MAG, LPC są formowane w micela, które umożliwiają transport kwasów tłuszczowych przez błonę apikalną enterocytów, ale prawdopodobnie same micela nie penetrują błony. Kwasy tłuszczowe są następnie absorbowane przez enterocyty – możliwe, że za pomocą dyfuzji prostej lub z wykorzystaniem białkowych transporterów kwasów tłuszczowych (między innymi CD36 i FATP4) znajdujących się na membranie. Formy DHA absorbowane przez enterocyty to między innymi *sn-2*-DHA-MAG, *sn-1(3)*-DHA-MAG. Pozycja, w której omega-3 są umieszczone w TAG, ma znaczenie w ich absorpcji.
- B. W retikulum endoplazmatycznym dochodzi do ponownej estryfikacji MAG i FA do TG, tworząc prechylomikrony, które są transportowane do aparatu Golgiego, przekształcane w chylomikrony i uwalniane z enterocytów.
- C. Następnie chylomikrony są transportowane przez układ limfatyczny i żylny do wątroby. Na czczo VLDL są głównymi lipoproteinami sekretowanymi przez jelito.
- D. W limfie szczurów wykazano wzrost zawartości DHA-PL we frakcji HDL, jeśli dostarczana jest ona w formie *sn-1*-DHA-PL lub LPC w porównaniu z *sn-2*-DHA-PL lub TAG.
- E. W czasie cyrkulacji w organizmie TAG zawarte w chylomikronach i VLDL są hydrolizowane przez lipazę lipoproteinową (LPL).
- F. Wykazano, że DHA wiąże się w osoczu z dwoma typami białek – z lipoproteinami i z albuminą. Lipoproteiny transportują DHA i inne WNK, gdy występują one w formie zestryfikowanej w TAG, PL i estrach cholesterolu. Lipoproteiny mogą wiązać się z odpowiednimi receptorami lipoprotein na komórkach endotelialnych, a następnie ulegać transcytozie i hydrolizie wewnątrzkomórkowej.
- G. Syntetyzowana w wątrobie albumina wiąże się do niezestryfikowanego DHA lub do DHA zestryfikowanego w lizofosfatydylocholinie (LPC-DHA).
- H. MFSD2A uczestniczy w transportowaniu LPC-DHA do komórki endotelialnej BBB.
- I. CD36 może uczestniczyć w transporcie DHA, ale nie jest konieczny do utrzymania odpowiedniego stężenia DHA w mózgu.
- J. Niezestryfikowany DHA (NE-DHA) może przenikać przez BBB zgodnie z dyfuzją prostą.
- K. W cytoplazmie NE-DHA może być transportowany w połączeniu z FABP5.
- L. FATP1 występuje w dużej ilości w bazolateralnej błonie i uczestniczy w transportowaniu DHA przez BBB. Posiada również aktywność ASCL dołączającą CoA.
- M. DHA jest przenoszony do astrocytów, skąd może być przekazywany do neuronów.
- N. DHA pod wpływem działania LPAAT jest wbudowywany w fosfolipidy błonowe neuronów w formie *sn-2* DHA-PL.
- O. DHA może być uwalniany pod wpływem aktywacji receptorów cholinergicznym lub serotonergicznym z fosfolipidów błon neuronów lub komórek glejowych przez iPLA₂, następnie jest przekształcany przez LOX do dokozanoidów, między innymi do rezolwin i neuroprotektyn. DHA jest również przekształcany do elowanoidów (ELVs) o działaniu neuroprotektynym.

SKRÓTY

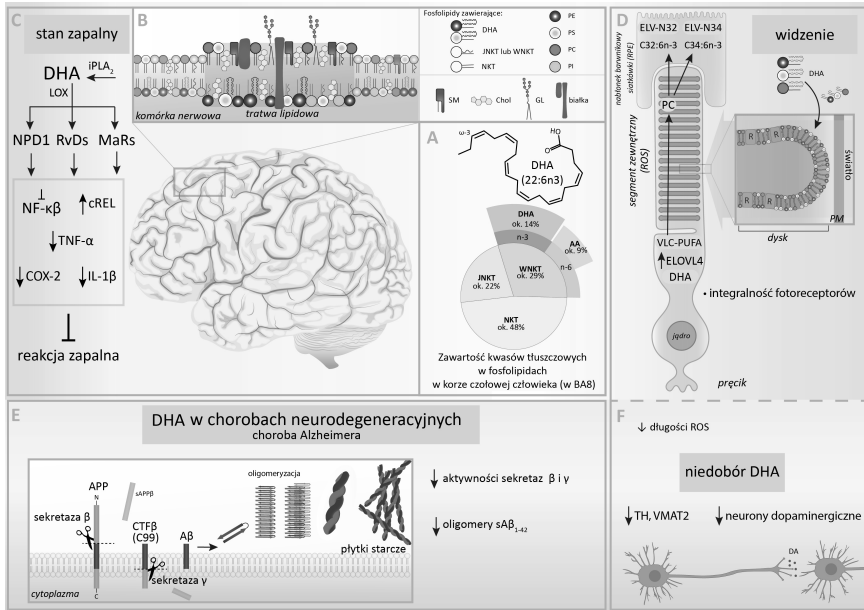
5-HTR – receptor serotonergiczny; AChR – receptor cholinergiczny; ACSL – syntetaza acyl-CoA; CM – chylomikron; DHA – kwas dokozaheksaenowy; DHA-PL – fosfolipidy z acylem DHA; DHA-TAG – triacyloglicerol z acylem DHA; EC – komórka endotelialna; EL – endotelialna lipaza; ELOVL4 – elongaza 4 katalizująca reakcję wydłużania łańcucha VLC-PUFA; ELVs – elowanoidy; ER – retikulum endoplazmatyczne; FA – kwas tłuszczowy; FABP5 – białko wiążące kwasy tłuszczowe 5; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; iPLA₂ – niezależna

od wapnia fosfolipaza A₂; LDL – lipoproteiny małej gęstości; LDLr – receptor lipoprotein małej gęstości; LPAAT – acylotransferaza kwasu lizofosfatydowego; LPC-DHA – DHA związana w lizofosfatydylocholinie; LPL – lipaza lipoproteinowa; MAG-DHA – monoacyloglicerol z acylem DHA; MaR1 – marezyna R1; NE-DHA – niezestryfikowany DHA; NPD1 – neuroprotektyna 1; RvD2 – rezolwina D2; VLDL – lipoproteiny bardzo niskiej gęstości

OPRACOWANO NA PODSTAWIE

N. G. Bazan, A. E. Musto, E. J. Knott, *Endogenous signaling by omega-3 docosahexaenoic acid-derived mediators sustains homeostatic synaptic and circuitry integrity*, "Molecular neurobiology" 2011, No. 44 (2), s. 216–222; R. P. Bazinet, S. Layé, *Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease*, "Nature Reviews Neuroscience" 2014, No. 15 (12), s. 771–785; S. Bhattacharjee, B. Jun, L. Belayev, J. Heap, M. A. Kautzmann, A. Obenaus, H. Menghani, S. J. Marcell, L. Khoutorova, R. Yang, N. A. Petasis, N. G. Bazan, *Elovanoids are a novel class of homeostatic lipid mediators that protect neural cell integrity upon injury*, "Science Advances" 2017, No. 3 (9), e1700735; C. Cruz-Hernandez, S. K. Thakkar, J. Moulin, M. Oliveira, I. Masserey-Elmelegy, F. Dionisi, F. Destailats, *Benefits of structured and free monoacylglycerols to deliver eicosapentaenoic (EPA) in a model of lipid malabsorption*, "Nutrients" 2012, No. 4 (11), s. 1781–1793; C. Cruz-Hernandez, F. Destailats, S. K. Thakkar, L. Goulet, E. Wynn, D. Grathwohl, C. Roessle, S. de Giorgi, L. Tappy, F. Giuffrida, V. Giusti, *Monoacylglycerol-enriched oil increases EPA/DHA delivery to circulatory system in humans with induced lipid malabsorption conditions*, "Journal of Lipid Research" 2016, No. 57 (12), s. 2208–2216; F. Destailats, M. Oliveira, V. Bastic Schmid, I. Masserey-Elmelegy, F. Giuffrida, S. K. Thakkar, L. Dupuis, M. L. Gosoniu, C. Cruz-Hernandez, *Comparison of the incorporation of DHA in circulatory and neural tissue when provided as triacylglycerol (TAG), monoacylglycerol (MAG) or phospholipids (PL) provides new insight into fatty acid bioavailability*, "Nutrients" 2018, No. 10 (5), s. 620; M. Eto, H. Shindou, T. Shimizu, *A novel lysophosphatidic acid acyltransferase enzyme (LPAAT4) with a possible role for incorporating docosahexaenoic acid into brain glycerophospholipids*, "Biochemical and Biophysical Research Communications" 2014, No. 443 (2), s. 718–724; D. Hishikawa, W. J. Valentine, Y. Iizuka-Hishikawa, H. Shindou, T. Shimizu, *Metabolism and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids*, "Febs Letters" 2017, No. 591 (18), s. 2730–2744; R. J. S. Lacombe, R. Chouinard-Watkins, R. P. Bazinet, *Brain docosahexaenoic acid uptake and metabolism*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 109–134; C. M. Mansbach II, S. Siddiqi, *Control of chylomicron export from the intestine*, "American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology" 2016, No. 310 (9), G659-G668; Y. Pan, E. R. Morris, M. J. Scanlon, P. J. Marriott, C. J. H. Porter, J. A. Nicolazzo, *Dietary docosahexaenoic acid supplementation enhances expression of fatty acid-binding protein 5 at the blood-brain barrier and brain docosahexaenoic acid levels*, "Journal of Neurochemistry" 2018, No. 146 (2), s. 186–197; P. V. Subbaiah, K. J. Dammanahalli, P. Yang, J. Bi, J. M. O'Donnell, *Enhanced incorporation of dietary DHA into lymph phospholipids by altering its molecular carrier*, "Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids" 2016, No. 1861 (8, Part A), s. 723–729; D. Sugasini, R. Thomas, P. C. R. Yalagala, L. M. Tai, P. V. Subbaiah, *Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice*, "Scientific Reports" 2017, No. 7 (1), s. 11263; G. J. van der Vusse, *Albumin as Fatty Acid Transporter*, "Drug Metabolism and Pharmacokinetics" 2009, No. 24 (4), s. 300–307; T. Y. Wang, M. Liu, P. Portincasa, D. Q. Wang, *New insights into the molecular mechanism of intestinal fatty acid absorption*, "European Journal of Clinical Investigation" 2013, No. 43 (11), s. 1203–1223.

Ryc. 2. Rola kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i jego pochodnych w układzie nerwowym



- DHA składa się z łańcucha 22-węglowego i 6 wiązań podwójnych. DHA jest najczęściej występującym kwasem omega-3 w mózgu. Jego zawartość różni się w zależności od wieku i obszaru mózgu. W fosfolipidach kory czołowej stanowi około 14% wszystkich kwasów tłuszczowych.
- Tratwy lipidowe składają się między innymi z cholesterolu (ok. 33%), sfingomieliny (ok. 11%) i fosfolipidów – PE, PS, PC i PI, oraz z dużego udziału nasyconych kwasów tłuszczowych (ok. 54%). DHA jest występującym w największej ilości wielonienasyconym kwasem tłuszczowym w tratwach lipidowych. W błonach komórkowych DHA wbudowany jest najczęściej do PE i PS.
- Uwolniony DHA z błony ulega przekształceniu do dokozanoidów: marezyn, rezolwin serii D i protektyn, które posiadają działanie hamujące ekspresję genów prozapalnych molekuł, na przykład TNF- α , COX-2, IL-1 β .
- W wewnętrznym segmencie pręcika DHA ulega elongacji katalizowanej przez ELOVL4 do VLC-PUFA. VLC-PUFA są następnie acylowane w miejsce *sn-1* PC i transportowane do dysków ROS, w których mają kontakt z rodopsyną. W komórkach RPE VLC-PUFA 32:6n-3 i 34:6n-3 są uwalniane z PC i konwertowane do elowanoidów: ELV-N32 i ELV-N34.
- DHA obniża aktywność sekretaz β i γ oraz zmniejsza ilość rozpuszczalnych oligomerów $A\beta_{1-42}$.
- Niedobór DHA przyczynia się do zmian strukturalnych i funkcjonalnych fotoreceptorów oraz obniża ilość neuronów dopaminergicznych, poziomu hydroksylazy tyrozynowej (TH) oraz pęcherzykowego transportera monoamin (VMAT2).

SKRÓTY

APP – białko prekursorowe amyloidu; A β – β -amyloid; BA8 – pole Brodmanna 8; Chol – cholesterol; COX-2 – cyklooksygenaza 2; CTF – C-końcowe fragmenty APP; DA – dopamina; DHA – kwas dokozaheksaenowy; ELOVL4 – elongaza 4 katalizująca reakcję wydłużania łańcucha VLC-PUFA; GL – glikolipid; iPLA2 – niezależna od wapnia fosfolipaza A₂; JNKT – jednonienasycone kwasy tłuszczowe; LOX – lipooksygenazy; MaRs – marezyny; NKT – nasycone kwasy tłuszczowe; NPD1 – neuroprotektyna D1; PC – fosfatydylocholina; PE – fosfatydyloetanolamina; PI – fosfatydyloinozytol; PS – fosfatydyloseryny; PS – R – rodopsyna; RPE – nabłonek barwnikowy siatkówki; RvDs – rezolwiny; sAPP β – rozpuszczalny APP beta; SFA – nasycone kwasy tłuszczowe; TH – hydroksylaza tyrozynowa; TNF- α – czynnik martwicy nowotworu; UFA – nienasycone kwasy tłuszczowe; VLC-PUFA – bardzo długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe; VMAT2 – pęcherzykowy transporter monoamin; WNKT – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

OPRACOWANO NA PODSTAWIE

L. Zimmer, S. Vancassel, S. Cantagrel, P. Breton, S. Delamanche, D. Guilloteau, G. Durand, S. Chalon, *The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids*, "The American Journal of Clinical Nutrition" 2002, nr 75 (4), 662-667; N. G. Bazan, *The onset of brain injury and neurodegeneration triggers the synthesis of docosanoid neuroprotective signaling*, "Cellular and Molecular Neurobiology" 2006, No. 26 (4-6), s. 899-911; S. Hossain, M. Hashimoto, M. Katakura, K. Miwa, T. Shimada, O. Shido, *Mechanism of docosahexaenoic acid-induced inhibition of in vitro A β 1-42 fibrillation and A β 1-42-induced toxicity in SH-SY5Y cells*, "Journal of Neurochemistry" 2009, No. 111, s. 568-579; W. Zhang, X. Hu, W. Yang, Y. Gao, J. Chen, *Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions*, "Stroke" 2010, No. 41, s. 2341-2347; M. O. W. Grimm, J. Kuchenbecker, S. Groesgen, V. K. Burg, B. Hundsdoerfer, T. L. Rothhaar, P. Friess, M. C. de Wilde, L. M. Broersen, B. Penke, M. Peter, L. Vigh, H. S. Grimm, T. Hartmann, *Docosahexaenoic acid reduces amyloid β production via multiple pleiotropic mechanisms*, "The Journal of Biological Chemistry" 2011, No. 286 (16), s. 14028-14039; M. Lebbadi, C. Julien, A. Phivilay, C. Tremblay, V. Emond, J. X. Kang, F. Calon, *Endogenous conversion of omega-6 into omega-3 fatty acids improves neuropathology in an animal model of Alzheimer's disease*, "Journal of Alzheimer's Disease" 2011, No. 27 (4), s. 853-869; K. Hamazaki, M. Maekawa, T. Toyota, Y. Iwayama, B. Dean, T. Hamazaki, T. Yoshikawa, *Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the post-mortem frontal cortex of patients with schizophrenia: A case-control study*, "Schizophrenia Research" 2016, No. 171 (1-3), s. 225-232; N. G. Bazan, M. F. Molina, W. C. Gordon, *Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases*, "Annual Review of Nutrition" 2011, No. 31, s. 321-351; A. Desai, T. Park, J. Barnes, K. Kevala, H. Chen, H. Y. Kim, *Reduced acute neuroinflammation and improved functional recovery after traumatic brain injury by α -linolenic acid supplementation in mice*, "Journal of Neuroinflammation" 2016, No. 13 (1), s. 253; M. Marszałek, *Choroba Alzheimera a produkty degradacji białka APP. Formowanie i różnorodność form fibrylujących peptydów – wybrane aspekty*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2016, nr 70, s. 787-796; A. Asatryan, N. G. Bazan, *Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection*, "Journal of Biological Chemistry" 2017, No. 292, s. 12390-12397; B. Jun, P. K. Mukherjee, A. Asatryan, M. A. Kautzmann, J. Heap, W. C. Gordon, S. Bhattacharjee, R. Yang, N. A. Petasis, N. G. Bazan, *Elovanoids are novel cell-specific lipid mediators necessary for neuroprotective signaling for photoreceptor cell integrity*, "Scientific Reports" 2017, No. 7 (1), s. 5279; F. Shahidi, P. Ambigaipalan, *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits*, "Annual Review of Food Science and Technology" 2018, No. 9, s. 345-381.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmad S. O., Park J. H., Radel J. D., Levant B., *Reduced numbers of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area of rats fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet: a stereological study*, "Neuroscience letters" 2008, No. 438 (3), s. 303–307.
2. Aizawa F., Nishinaka T., Yamashita T., Nakamoto K., Koyama Y., Kasuya F., Tokuyama S., *Astrocytes release polyunsaturated fatty acids by lipopolysaccharide stimuli*, "Biological and Pharmaceutical Bulletin" 2016, No. 39 (7), s. 1100–1106.
3. Alakbarzade V., Hameed A., Quek D. Q., Chioza B. A., Baple E. L., Cazenave-Gassiot A., Nguyen L. N., Wenk M. R., Ahmad A. Q., Sreekantan-Nair A., Weedon M. N., Rich P., Patton M. A., Warner T. T., Silver D. L., Crosby A. H., *A partially inactivating mutation in the sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A causes a non-lethal microcephaly syndrome*, "Nature Genetics" 2015, No. 47 (7), s. 814–817.
4. Anderson R. E., Maude M. B., Bok D., *Low docosahexaenoic acid levels in rod outer segment membranes of mice with rds/peripherin and p216l peripherin mutations*, "Investigative Ophthalmology and Visual Science" 2001, No. 42 (8), s. 1715–1720.
5. Asatryan A., Bazan N. G., *Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection*, "Journal of Biological Chemistry" 2017, No. 292, s. 12390–12397.
6. Aumeistere L., Ciproviča I., Zavadska D., Volkovs V., *Fish intake reflects on DHA level in breast milk among lactating women in Latvia*, "International breastfeeding journal" 2018, No. 13, s. 33.
7. Astarita G., Jung K. M., Berchtold N. C., Nguyen V. Q., Gillen D. L., Head E., Cotman C. W., Piomelli D., *Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease*, "PLOS ONE" 2010, No. 5 (9), e12538.
8. Baack M. L., Puumala S. E., Messier S. E., Pritchett D. K., Harris W. S., *What is the relationship between gestational age and docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) levels?*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)" 2015, No. 100, s. 5–11.
9. Bartoszevska M., *Molekularne mechanizmy choroby Alzheimerera*, „Postępy Biologii Komórki" 2008, nr 35 (3), s. 333–350.
10. Bazan H. E., Bazan N. G., Feeney-Burns L., Berman E. R., *Lipids in human lipofuscin-enriched subcellular fractions of two age populations. Comparison with rod outer segments and neural retina*, "Investigative Ophthalmology and Visual Science" 1990, No. 31 (8), s. 1433–1443.
11. Bazan N. G., *The onset of brain injury and neurodegeneration triggers the synthesis of docosanoid neuroprotective signaling*, "Cellular and Molecular Neurobiology" 2006, No. 26 (4–6), s. 899–911.
12. Bazan N. G., Molina M. F., Gordon W. C., *Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases*, "Annual Review of Nutrition" 2011, No. 31, s. 321–51.
13. Bazan N. G., Musto A. E., Knott E. J., *Endogenous signaling by omega-3 docosahexaenoic acid-derived mediators sustains homeostatic synaptic and circuitry integrity*, "Molecular Neurobiology" 2011, No. 44 (2), s. 216–222.
14. Bazan N. G., *Docosanoids and elovanoids from omega-3 fatty acids are pro-homeostatic modulators of inflammatory responses, cell damage and neuroprotection*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 18–33.

15. Bazinet R. P., Layé S., *Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease*, "Nature Reviews Neuroscience" 2014, No. 15 (12), s. 771–785.
16. Betsholtz C., *Lipid transport and human brain development*, "Nature Genetics" 2015, No. 47 (7), s. 699–701.
17. Bhatia H. S., Agrawal R., Sharma S., Huo Y.-X., Ying Z., Gomez-Pinilla F., *Omega-3 fatty acid deficiency during brain maturation reduces neuronal and behavioral plasticity in adulthood*, "PLOS ONE" 2011, No. 6 (12), e28451.
18. Bhattacharjee S., Jun B., Belayev L., Heap J., Kautzmann M. A., Obenaus A., Menghani H., Marcell S. J., Khoutorova L., Yang R., Petasis N. A., Bazan N. G., *Elovanoids are a novel class of homeostatic lipid mediators that protect neural cell integrity upon injury*, "Science Advances" 2017, No. 3 (9), e1700735.
19. Bradbury J., *Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain*, "Nutrients" 2011, No. 3 (5), s. 529–554.
20. Bretillon L., Thuret G., Grégoire S., Acar N., Joffre C., Bron A. M., Gain P., Creuzot-Garcher C. P., *Lipid and fatty acid profile of the retina, retinal pigment epithelium/choroid, and the lacrimal gland, and associations with adipose tissue fatty acids in human subjects*, "Experimental Eye Research" 2008, No. 87 (6), s. 521–528.
21. Bruce K. D., Zsombok A., Eckel R. H., *Lipid processing in the brain: a key regulator of systemic metabolism*, "Frontiers in Endocrinology" 2017, No. 8, s. 60.
22. Burdge G., Jones A., Wootton S., *Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of α -linolenic acid metabolism in young men*, "British Journal of Nutrition" 2002, No. 88 (4), s. 355–363.
23. Burdge G., Wootton S., *Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women*, "British Journal of Nutrition" 2002, No. 88 (4), s. 411–420.
24. Burri L., Hoem N., Banni S., Berge K., *Marine omega-3 phospholipids: metabolism and biological activities*, "International Journal of Molecular Sciences" 2012, No. 13 (11), s. 15401–15419.
25. Calder P. C., *Docosahexaenoic acid*, "Annals Nutrition and Metabolism" 2016, No. 69 (suppl 1), s. 8–21.
26. Carrié I., Clément M., de Javel D., Francès H., Bourre J. M., *Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice: effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation*, "Journal of Lipid Research" 2000, No. 41 (3), s. 465–472.
27. Castellano C.-A., Chouinard-Watkins R., Brenna J. T., Meyer B. J., Cunnane S. C., *Does aging change docosahexaenoic acid homeostasis? Implications for the challenge to cognitive health in the elderly*, "Oilseeds and fats, Crops and Lipids" 2011, No. 18 (4), s. 175–180.
28. Chen C. T., Ma D. W. L., Kim J. H., Mount H. T. J., Bazinet R. P., *The low density lipoprotein receptor is not necessary for maintaining mouse brain polyunsaturated fatty acid concentrations*, "Journal of Lipid Research" 2008, No. 49 (1), s. 147–152.
29. Chen C. T., Kitson A. P., Hopperton K. E., Domenichiello A. F., Trépanier M. O., Lin L. E., Ermini L., Post M., Thies F., Bazinet R. P., *Plasma non-esterified docosahexaenoic acid is the major pool supplying the brain*, "Scientific Reports" 2015, No. 5, s. 15791.
30. Church M. W., Jen K. L., Jackson D. A., Adams B. R., Hotra J. W., *Abnormal neurological responses in young adult offspring caused by excess omega-3 fatty acid (fish oil) consumption by the mother during pregnancy and lactation*, "Neurotoxicology and Teratology" 2008, No. 31 (1), s. 26–33.

31. Cruz-Hernandez C., Thakkar S. K., Moulin J., Oliveira M., Masserey-Elmelegy I., Dionisi F., Destaillets F., *Benefits of structured and free monoacylglycerols to deliver eicosapentaenoic (EPA) in a model of lipid malabsorption*, "Nutrients" 2012, No. 4 (11), s. 1781–1793.
32. Cruz-Hernandez C., Destaillets F., Thakkar S. K., Goulet L., Wynn E., Grathwohl D., Roessle C., de Giorgi S., Tappy L., Giuffrida F., Giusti V., *Monoacylglycerol-enriched oil increases EPA/DHA delivery to circulatory system in humans with induced lipid malabsorption conditions*, "Journal of Lipid Research" 2016, No. 57 (12), s. 2208–2216.
33. DeMar J. C., Ma K., Chang L., Bell J. M., Rapoport S. I., *α -Linolenic acid does not contribute appreciably to docosahexaenoic acid within brain phospholipids of adult rats fed a diet enriched in docosahexaenoic acid*, "Journal of Neurochemistry" 2005, No. 94, s. 1063–1076.
34. Denis I., Potier B., Vancassel S., Heberden C., Lavialle M., *Omega-3 fatty acids and brain resistance to ageing and stress: Body of evidence and possible mechanisms*, "Ageing Research Reviews" 2013, No. 12 (2), s. 579–594.
35. Desai A., Park T., Barnes J., Kevala K., Chen H., Kim H. Y., *Reduced acute neuroinflammation and improved functional recovery after traumatic brain injury by α -linolenic acid supplementation in mice*, "Journal of Neuroinflammation" 2016, No. 13 (1), s. 253.
36. Destaillets F., Oliveira M., Bastic Schmid V., Masserey-Elmelegy I., Giuffrida F., Thakkar S. K., Dupuis L., Gosoniu M. L., Cruz-Hernandez C., *Comparison of the incorporation of DHA in circulatory and neural tissue when provided as triacylglycerol (TAG), monoacylglycerol (MAG) or phospholipids (PL) provides new insight into fatty acid bioavailability*, "Nutrients" 2018, No. 10 (5), s. 620.
37. *Dietary Reference Values for nutrients Summary report*, "EFSA Journal" 2017, e15121E.
38. Dyall S. C., *Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA*, "Frontiers in Aging Neuroscience" 2015, No. 7, s. 52.
39. *Dyrektywa Komisji 2006/141/WE z dnia 22 grudnia 2006 r. w sprawie preparatów do początkowego żywienia niemowląt i preparatów do dalszego żywienia niemowląt oraz zmieniająca dyrektywę 1999/21/WE*, Dz. U. L 401 z 30.12.2006, s. 13.
40. Dziwota E., Łaba-Stefanek A., Małolepsza O., Skoczeń N., Olajosy M., *Anatomiczne zmiany mózgu w schizofrenii*, „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” 2016, nr 10 (3), s. 121–128.
41. Edmond J., *Essential polyunsaturated fatty acids and the barrier to the brain*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2001, No. 16 (2), s. 181–193.
42. Elliott M. H., Nash Z. A., Takemori N., Fliesler S. J., McClellan M. E., Naash M. I., *Differential distribution of proteins and lipids in detergent-resistant and detergent-soluble domains in rod outer segment plasma membranes and disks*, "Journal of Neurochemistry" 2007, No. 104 (2), s. 336–352.
43. Emken E. A., Adlof R. O., Gulley R. M., *Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males*, "Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Lipids and Lipid Metabolism" 1994, No. 1213 (3), s. 277–288.
44. Eto M., Shindou H., Shimizu T., *A novel lysophosphatidic acid acyltransferase enzyme (LPAAT4) with a possible role for incorporating docosahexaenoic acid into brain glycerophospholipids*, "Biochemical and Biophysical Research Communications" 2014, No. 443 (2), s. 718–724.

45. Fabelo N., Martín V., Santpere G., Marín R., Torrent L., Ferrer I., Díaz M., *Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease*, "Molecular Medicine" 2011, No. 17 (9-10), s. 1107-1118.
46. Farooqui A. A., *Transport, synthesis, and incorporation of n-3 and n-6 fatty acids in brain glycerophospholipids* [w:] *Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain*, Springer US, New York 2009, s. 47-78.
47. Fu Y., Liu X., Zhou B., Jiang A., Chai L., *An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region*, "Public Health Nutrition" 2016, No. 19 (15), s. 2675-2687.
48. Farquharson J., Jamieson E. C., Abbasi K. A., Patrick W. J., Logan R. W., Cockburn F., *Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex*, "Archives of Disease in Childhood" 1995, No. 72 (3), s. 198-203.
49. Gázquez A., Ruiz-Palacios M., Larqué E., *DHA supplementation during pregnancy as phospholipids or TAG produces different placental uptake but similar fetal brain accretion in neonatal piglets*, "British Journal of Nutrition" 2017, No. 118 (11), s. 981-988.
50. Grimm M. O. W., Kuchenbecker J., Grösgen S., Burg V. K., Hundsdörfer B., Rothhaar T. L., Friess P., de Wilde M. C., Broersen L. M., Penke B., Péter M., Vigh L., Grimm H. S., Hartmann T., *Docosahexaenoic acid reduces amyloid β production via multiple pleiotropic mechanisms*, "The Journal of Biological Chemistry" 2011, No. 286 (16), s. 14028-14039.
51. Guemez-Gamboa A., Nguyen L. N., Yang H., Zaki M. S., Kara M., Ben-Omran T., Akizu N., Rosti R. O., Rosti B., Scott E., Schroth J., Copeland B., Vaux K. K., Cazenave-Gassiot A., Quek D. Q., Wong B. H., Tan B. C., Wenk M. R., Gunel M., Gabriel S., Chi N. C., Silver D. L., Gleeson J. G., *Inactivating mutations in MFSD2A, required for omega-3 fatty acid transport in brain, cause a lethal microcephaly syndrome*, "Nature Genetics" 2015, No. 47 (7), s. 809-813.
52. Haast R. A. M., Kilian A. J., *Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)" 2015, No. 92, s. 3-14.
53. Haggarty P., *Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy*, "European Journal of Clinical Nutrition" 2004, No. 58 (12), s. 1559-1570.
54. Hall M., Smith A. J., Bernlohr D. A., *Characterization of the acyl-CoA synthetase activity of purified murine Fatty Acid Transport Protein 1*, "Journal of Biological Chemistry" 2003, No. 278, s. 43008.
55. Hamazaki K., Maekawa M., Toyota T., Iwayama Y., Dean B., Hamazaki T., Yoshikawa T., *Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: A case-control study*, "Schizophrenia Research" 2016, No. 171 (1-3), s. 225-232.
56. Hamilton J. A., Brunaldi K., *A model for fatty acid transport into the brain*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2007, No. 33 (1), s. 12-17.
57. Hennebelle M., Harbeby E., Tremblay S., Chouinard-Watkins R., Pifferi F., Plourde M., Guesnet P., Cunnane S. C., *Challenges to determining whether DHA can protect against age-related cognitive decline*, "Clinical Lipidology" 2015, No. 10 (1), s. 91-102.
58. Heras-Sandoval D., Pedraza-Chaverri J., Pérez-Rojas J. M., *Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease*, "Journal of Neuroinflammation" 2016, No. 13, s. 61.
59. Hishikawa D., Valentine W. J., Iizuka-Hishikawa Y., Shindou H., Shimizu T., *Metabolism and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids*, "Febs Letters" 2017, No. 591 (18), s. 2730-2744.

60. Hossain S., Hashimoto M., Katakura M., Miwa K., Shimada T., Shido O., *Mechanism of docosahexaenoic acid-induced inhibition of in vitro A β 1–42 fibrillation and A β 1–42-induced toxicity in SH-SY5Y cells*, "Journal of Neurochemistry" 2009, No. 111, s. 568–579.
61. Igarashi M., DeMar J. C., Ma K., Chang L., Bell J. M., Rapoport S. I., *Docosahexaenoic acid synthesis from α -linolenic acid by rat brain is unaffected by dietary n-3 PUFA deprivation*, "Journal of Lipid Research" 2007, No. 48 (5), s. 1150–1158.
62. Igarashi M., Kim H. W., Gao F., Chang L., Ma K., Rapoport S. I., *Fifteen weeks of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increase turnover of n-6 docosapentaenoic acid in rat-brain phospholipids*, "Biochimica et Biophysica Acta" 2011, No. 1821 (9), s. 1235–1243.
63. Joffre C., Grégoire S., De Smedt V., Acar N., Bretillon L., Nadjar A., Layé S., *Modulation of brain PUFA content in different experimental models of mice*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2016, No. 114, s. 1–10.
64. Julvez J., Méndez M., Fernandez-Barres S., Romaguera D., Vioque J., Llop S., Ibarluzea J., Guxens M., Avella-Garcia C., Tardón A., Riaño I., Andiaarena A., Robinson O., Arijia V., Esnaola M., Ballester F., Sunyer J., *Maternal consumption of seafood in pregnancy and child neuropsychological development: a longitudinal study based on a population with high consumption levels*, "American Journal of Epidemiology" 2016, No. 183 (3), s. 169–182.
65. Jun B., Mukherjee P. K., Asatryan A., Kautzmann M. A., Heap J., Gordon W. C., Bhattacharjee S., Yang R., Petasis N. A., Bazan N. G., *Elovanoids are novel cell-specific lipid mediators necessary for neuroprotective signaling for photoreceptor cell integrity*, "Scientific Reports" 2017, No. 7 (1), s. 5279.
66. Kahn R. S., Sommer I. E., *The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia*, "Molecular Psychiatry" 2014, No. 20 (1), s. 84–97.
67. Katakura M., Hashimoto M., Shahdat H. M., Gamoh S., Okui T., Matsuzaki K., Shido O., *Docosahexaenoic acid promotes neuronal differentiation by regulating basic helix–loop–helix transcription factors and cell cycle in neural stem cells*, "Neuroscience" 2009, No. 160 (3), s. 651–660.
68. Kim H. Y., *Novel metabolism of docosahexaenoic acid in neural cells*, "Journal of Biological Chemistry" 2007, No. 282 (26), s. 18661–18665.
69. Kim H.-Y., Spector A. A., *N-Docosahexaenoyl ethanolamine: A neurotrophic and neuroprotective metabolite of docosahexaenoic acid*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018.
70. Kitson P., Metherel A. H., Chen C. T., Domenichiello A. F., Trépanier M.-O., Berger A., Bazinet R. P., *Effect of dietary docosahexaenoic acid (DHA) in phospholipids or triglycerides on brain DHA uptake and accretion*, "The Journal of Nutritional Biochemistry" 2016, No. 33, s. 91–102.
71. Köhler A., Sarkkinen E., Tapola N., Niskanen T., Bruheim I., *Bioavailability of fatty acids from krill oil, krill meal and fish oil in healthy subjects--a randomized, single-dose, cross-over trial*, "Lipids in Health and Disease" 2015, No. 14, s. 19.
72. Kuipers R. S., Luxwolda M. F., Offringa P. J., Boersma E. R., Dijk-Brouwer D. A. J., Muskiet F. A. J., *Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2012, No. 86 (1–2), s. 13–20.
73. Lacombe R. J. S., Chouinard-Watkins R., Bazinet R. P., *Brain docosahexaenoic acid uptake and metabolism*, "Molecular Aspects of Medicine" 2018, No. 64, s. 109–134.
74. Lagarde M., Bernoud N., Brossard N., Lemaitre-Delaunay D., Thiès F., Croset M., Lecerf J., *Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2001, No. 16 (2), s. 201–204.

75. Lapillonne A., Jensen C. L., *Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids"* 2009, No. 81 (2–3), s. 143–150.
76. Lebbadi M., Julien C., Phivilay A., Tremblay C., Emond V., Kang J. X., Calon F., *Endogenous conversion of omega-6 into omega-3 fatty acids improves neuropathology in an animal model of Alzheimer's disease, "Journal of Alzheimer's Disease"* 2011, No. 27 (4), s. 853–869.
77. Lien L., Richard C., Hoffman D. R., *DHA and ARA addition to infant formula: Current status and future research directions, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids"* 2018, No. 128, s. 26–40.
78. Liu J. J., Green P., Mann J. J., Rapoport S. I., Sublette M. E., *Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: implications for brain function in neuropsychiatric health and disease, "Brain Research"* 2015, s. 220–246.
79. Maekawa M., Watanabe A., Iwayama Y., Kimura T., Hamazaki K., Balan S., Ohba H., Hisano Y., Nozaki Y., Ohnishi T., Toyoshima M., Shimamoto C., Iwamoto K., Bundo M., Osumi N., Takahashi E., Takashima A., Yoshikawa T., *Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes, "Translational Psychiatry"* 2017, No. 7 (9), e1229.
80. Mania M., Wojciechowska-Mazurek M., Starska K., Rebeniak M., Postupolski J., *Ryby i owoce morza jako źródło narażenia człowieka na metylortęć, "Roczniki Państwowego Zakładu Higieny"* 2012, nr 63 (3), s. 257–264.
81. Mansbach II M., Siddiqi S., *Control of chylomicron export from the intestine, "American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology"* 2016, No. 310 (9), G659–G668.
82. Marszałek M., *Choroba Alzheimer'a a produkty degradacji białka APP. Formowanie i różnorodność form fibrylujących peptydów – wybrane aspekty, "Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej"* 2016, nr 70, s. 787–796.
83. Martínez M., Mougan I., *Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development, "Journal of Neurochemistry"* 1998, No. 71 (6), s. 2528–2533.
84. Martysiak-Zurowska D., Żórska K., Zagierski M., Szlagatys-Sidorkiewicz A., *Skład i zawartość kwasów tłuszczowych w mleku kobiet z Gdańska i okolic w różnych okresach laktacji, "Medycyna Wieku Rozwojowego"* 2011, nr XV, s. 167–177.
85. Maximin E., Langelier B., Aïoun J., Al-Gubory K. H., Bordat C., Lavialle M., Heberden C., *Fatty acid binding protein 7 and n-3 poly unsaturated fatty acid supply in early rat brain development, "Developmental Neurobiology"* 2016, No. 76 (3), s. 287–297.
86. Moore S. A., *Polyunsaturated fatty acid synthesis and release by brain-derived cells in vitro, "Journal of Molecular Neuroscience"* 2001, No. 16 (2–3), s. 195–200.
87. Mori T. A., *Marine omega-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease, "Fito-terapia"* 2017, nr 123, 51–58.
88. Nguyen L. N., Ma D., Shui G., Wong P., Cazenave-Gassiot A., Zhang X., Wenk M. R., Goh E. L. K., Silver D. L., *Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid, "Nature"* 2014, No. 509, s. 503–506.
89. *Normy żywienia dla populacji Polski*, red. M. Jarosz, Instytut Żywności i Żywienia 2017.
90. O'Brien J. S., Sampson E. L., *Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin, "Journal of Lipid Research"* 1965, No. 6 (4), s. 537–544.
91. Ochiai Y., Uchida Y., Ohtsuki S., Tachikawa M., Aizawa S., Terasaki T., *The blood-brain barrier fatty acid transport protein 1 (FATP1/SLC27A1) supplies docosahexaenoic acid to the brain, and insulin facilitates transport, "Journal of Neurochemistry"* 2017, No. 141 (3), s. 400–412.

92. Pan Y., Scanlon M. J., Owada Y., Yamamoto Y., Porter C. J., Nicolazzo J. A., *Fatty Acid-Binding Protein 5 facilitates the blood-brain barrier transport of docosahexaenoic acid*, "Molecular Pharmaceutics" 2015, No. 12 (12), s. 4375–4385.
93. Pan Y., Morris E. R., Scanlon M. J., Marriott P. J., Porter C. J. H., Nicolazzo J. A., *Dietary docosahexaenoic acid supplementation enhances expression of fatty acid-binding protein 5 at the blood-brain barrier and brain docosahexaenoic acid levels*, "Journal of Neurochemistry" 2018, No. 146 (2), s. 186–197.
94. Plourde M., Chouinard-Watkins R., Vandal M., Zhang Y., Lawrence P., Brenna J. T., Cunnane S. C., *Plasma incorporation, apparent retroconversion and β -oxidation of ^{13}C -docosahexaenoic acid in the elderly*, "Nutrition & Metabolism" 2011, No. 8, s. 5.
95. Plourde M., *Aging, cognitive decline, apolipoprotein E and docosahexaenoic acid metabolism*, "Oilseeds and fats, Crops and Lipids" 2018, No. 25 (4), D405.
96. Pownall H. J., *Cellular transport of nonesterified fatty acids*, "Journal of Molecular Neuroscience" 2001, No. 16 (2-3), s. 109–115.
97. Ouellet M., Emond V., Chen C. T., Julien C., Bourasset F., Oddo S., LaFerla F., Bazinet R. P., Calon F., *Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: An in situ cerebral perfusion study*, "Neurochemistry International" 2009, No. 55 (7), s. 476–482.
98. Rahman T., Taha A. Y., Song B. J., Orr S. K., Liu Z., Chen C. T., Bazinet R. P., *The very low density lipoprotein receptor is not necessary for maintaining brain polyunsaturated fatty acid concentrations*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2010, No. 82 (2), s. 141–145.
99. *Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania kwasów omega-3 w położnictwie*, "Ginekologia Polska" 2010, nr 81 (6), s. 467–469.
100. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania suplementacji kwasem dokozaheksaenowym w profilaktyce porodu przedwczesnego*, "Ginekologia Polska" 2014; nr 85 (4), s. 318–320.
101. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania witamin i mikroelementów u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących*, "Ginekologia Polska" 2014, nr 85 (5), s. 395–399.
102. *Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Położnych w zakresie stosowania kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w okresie karmienia piersią*, Polskie Towarzystwo Położnych Zarząd Główny, [online] <http://www.ptpol.pl/> [dostęp: 5.06.2018].
103. SanGiovanni J. P., Chew E. Y., *The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina*, "Progress in Retinal and Eye Research" 2005, No. 24 (1), s. 87–138.
104. Senapati S., Gragg M., Samuels I. S., Parmar V. M., Maeda A., Park P. S-H., *Effect of dietary docosahexaenoic acid on rhodopsin content and packing in photoreceptor cell membranes*, "Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes" 2018, No. 1860 (6), s. 1403–1413.
105. Shahidi F., Ambigaipalan P., *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits*, "Annual Review of Food Science and Technology" 2018, No. 9, s. 345–381.
106. Sherry C. L., Oliver J. S., Marriage B. J., *Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid ratio*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)" 2015, No. 95, s. 63–69.

107. Shindou H., Koso H., Sasaki J., Nakanishi H., Sagara H., Nakagawa K. M., Takahashi Y., Hishikawa D., Iizuka-Hishikawa Y., Tokumasu F., Noguchi H., Watanabe S., Sasaki T., Shimizu T., *Docosahexaenoic acid preserves visual function by maintaining correct disc morphology in retinal photoreceptor cells*, "The Journal of Biological Chemistry" 2017, No. 292 (29), s. 12054–12064.
108. Shoji H., Franke C., Demmelmair H., Koletzko B., *Effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress in placental trophoblast cells*, "Early Human Development" 2009, No. 85 (7), s. 433–437.
109. Siegel G., Gerber H., Koch P., Bruestle O., Fraering P. C., Rajendran L., *The Alzheimer's disease γ -secretase generates higher 42:40 ratios for β -amyloid than for p3 peptides*, "Cell Reports" 2017, No. 19 (10), s. 1967–1976.
110. Socha P., *Suplementacja DHA w krytycznych okresach życia – jak w praktyce realizować polskie i międzynarodowe zalecenia*, „Standardy Medyczne Pediatria” 2013, nr 10, s. 521–526.
111. Sommer I. E., Bearden C. E., van Dellen E., Breetvelt E. J., Duijff S. N., Maijer K., van Amelsvoort T., de Haan L., Gur R. E., Arango C., Díaz-Caneja C. M., Vinkers C. H., Vorstman J. A., *Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for?*, "NPJ Schizophrenia" 2016, No. 2, s. 16003.
112. Song B. J., Elbert A., Rahman T., Orr S. K., Chen C. T., Febbraio M., Bazinet R. P., *Genetic ablation of CD36 does not alter mouse brain polyunsaturated fatty acid concentrations*, "Lipids" 2010, No. 45, s. 291–299.
113. Stillwell W., Shaikh S. R., Zerouga M., Siddiqui R., Wassall S. R., *Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts*, "Reproduction Nutrition Development" 2005, No. 45 (5), s. 559–579.
114. Struciński P., Piskorska-Pliszczyńska J., Góralczyk K., Warenik-Bany M., Maszewski S., Czaja K., Ludwicki J. K., *Dioksyny a bezpieczeństwo żywności*, „Roczniki Państwowego Zakładu Higieny” 2011, nr 62 (1), s. 3–17.
115. Subbaiah P. V., Dammanahalli K. J., Yang P., Bi J., O'Donnell J. M., *Enhanced incorporation of dietary DHA into lymph phospholipids by altering its molecular carrier*, "Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids" 2016, No. 1861 (8, Part A), s. 723–729.
116. Sugasini D., Thomas R., Yalagala P. C. R., Tai L. M., Subbaiah P. V., *Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice*, "Scientific Reports" 2017, No. 7 (1), s. 11263.
117. Svennerholm L., *Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain*, "Journal of Lipid Research" 1968, No. 9 (5), s. 570–579.
118. Szlagatyś-Sidorkiewicz A., Martysiak-Żurowska D., Krzykowski G., Zagierski M., Kamińska B., *Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk*, "Acta Paediatrica" 2013, No. 102, e353–e359.
119. Tang M., Zhang M., Wang L., Li H., Cai H., Dang R., Jiang P., Liu Y., Xue Y., Wu Y., *Maternal dietary of n-3 polyunsaturated fatty acids affects the neurogenesis and neurochemical in female rat at weaning*, "Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids" 2018, No. 128, s. 11–20.
120. Tanito M., Brush R. S., Elliott M. H., Wicker L. D., Henry K. R., Anderson R. E., *High levels of retinal membrane docosahexaenoic acid increase susceptibility to stress-induced degeneration*, "Journal of Lipid Research" 2009, No. 50 (5), s. 807–819.

121. Teng E., Taylor K., Bilousova T., Weiland D., Pham T., Zuo X., Yang F., Chen P.-P., Glabe C. G., Takacs A., Hoffman D. R., Frautschy S. A., Cole G. M., *Dietary DHA supplementation in an APP/PS1 transgenic rat model of AD reduces behavioral and A β pathology and modulates A β oligomerization*, "Neurobiology of Disease" 2015, No. 82, s. 552–560.
122. Thies F., Pillon C., Moliere P., Lagarde M., Lecerf J., *Preferential incorporation of sn-2 lysoPC DHA over unesterified DHA in the young rat brain*, "American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology" 1994, No. 267 (5), R1273–R1279.
123. Thiès F., Delachambre M. C., Bentejac M., Lagarde M., Lecerf J., *Unsaturated fatty acids esterified in 2-acyl-1-lysophosphatidylcholine bound to albumin are more efficiently taken up by the young rat brain than the unesterified form*, "Journal of Neurochemistry" 1992, 59, s. 1110–1116.
124. Thomas J., Thomas C. J., Radcliffe J., Itsiopoulos C., *Omega-3 fatty acids in early prevention of inflammatory neurodegenerative disease: a focus on alzheimer's disease*, "BioMed Research International" 2015, s. 17280.
125. Tsushima T., Ohkubo T., Onoyama K., Linder M., Takahashi K., *Lysophosphatidylserine form DHA maybe the most effective as substrate for brain DHA accretion*, "Biocatalysis and Agricultural Biotechnology" 2014, No. 3, (4), s. 303–309.
126. Umhau J. C., Zhou W., Carson R. E., Rapoport S. I., Polozova A., Demar J., Hussein N., Bhattacharjee A. K., Ma K., Esposito G., Majchrzak S., Herscovitch P., Eckelman W. C., Kurdziel K. A., Salem N., *Imaging incorporation of circulating docosahexaenoic acid into the human brain using positron emission tomography*, "Journal of Lipid Research" 2009, No. 50 (7), s. 1259–1268.
127. Vandal M., Freemantle E., Tremblay-Mercier J., Plourde M., Fortier M., Bruneau J., Gagnon J., Bégin M., Cunnane S. C., *Plasma omega-3 fatty acid response to a fish oil supplement in the healthy elderly*, "Lipids" 2008, No. 43 (11), s. 1085–1089.
128. van der Vusse J., *Albumin as fatty acid transporter*, "Drug Metabolism and Pharmacokinetics" 2009, No. 24 (4), s. 300–307.
129. Wakefield S. L., Lane M., Schulz S. J., Hebart M. L., Thompson J. G., Mitchell M., *Maternal supply of omega-3 polyunsaturated fatty acids alter mechanisms involved in oocyte and early embryo development in the mouse*, "American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism" 2008, No. 294 (2), E425–E434.
130. Walczewska A., Stępień T., Bewicz-Binkowska D., Zgórzyńska E., *Rola kwasu dokozaheksaenowego w czynności komórek nerwowych*, „Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej” 2011, nr 65, s. 314–327.
131. Walker C. G., Browning L. M., Mander A. P., Madden J., West A. L., Calder P. C., Jebb S. A., *Age and sex differences in the incorporation of EPA and DHA into plasma fractions, cells and adipose tissue in humans*, "The British Journal of Nutrition" 2013, No. 111 (4), s. 679–689.
132. Wainwright P., *Dietary essential fatty acids and brain function: A developmental perspective on mechanisms*, "Proceedings of the Nutrition Society" 2002, No. 61 (1), s. 61–69.
133. Wang T. Y., Liu M., Portincasa P., Wang D. Q., *New insights into the molecular mechanism of intestinal fatty acid absorption*, "European Journal of Clinical Investigation" 2013, No. 43 (11), s. 1203–1223.
134. Weiser M. J., Butt C. M., Mohajeri M. H., *Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan*, "Nutrients" 2016, No. 8 (2), s. 99.

135. WHO/FAO, *Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses. Codex Alimentarius. International Food Standards, Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. Codex stan 72 – 1981*. Ostatnia modyfikacja: 2016.
136. Wong B. H., Chan J. P., Cazenave-Gassiot A., Poh R. W., Foo J. C., Galam D. L. A., Ghosh S., Nguyen L. N., Barathi V. A., Yeo S. W., Luu C. D., Wenk M. R., Silver D. L., *Mfsd2a is a transporter for the essential ω -3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in eye and is important for photoreceptor cell development*, "The Journal of Biological Chemistry" 2016, No. 291 (20), s. 10501–10514.
137. Wu K., Gao R., Tian F., Mao Y., Wang B., Zhou L., Shen L., Guan Y., Cai M., *Fatty acid positional distribution (sn-2 fatty acids) and phospholipid composition in Chinese breast milk from colostrum to mature stage*, "British Journal of Nutrition" 2018, s. 1–9.
138. Yao M., Hou L., Xie T., Liu Y., Dai D., Shi Y., Lian K., Jiang L., *The biosynthesis of DHA is increased in the liver of diabetic rats induced by high-fat diets and STZ, in correlation with increased activity of peroxisomal β -oxidation*, "European Journal of Lipid Science and Technology" 2016, No. 118 (2), s. 137–146.
139. Yassine N., Braskie M. N., Mack W. J., Castor K. J., Fonteh A. N., Schneider L. S., Harrington M. G., Chui H. C., *Association of docosahexaenoic acid supplementation with Alzheimer disease stage in apolipoprotein e ϵ 4 carriers: a review*, "JAMA Neurology" 2017, No. 74 (3), s. 339–347.
140. Zhang W., Hu X., Yang W., Gao Y., Chen J., *Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxic–ischemic brain injury through anti-inflammatory actions*, "Stroke" 2010, No. 41, s. 2341–2347.
141. Zhang Y., Sloan S. A., Clarke L. E., Caneda C., Plaza C. A., Blumenthal P. D., Vogel H., Steinberg G. K., Edwards M. S. B., Li G., Duncan J. A., Cheshier S. H., Shuer L. M., Chang E. F., Grant G. A., Gephart M. G. H., Barres B. A., *Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse*, "Neuron" 2016, No. 89 (1), s. 37–53, S4.
142. Zimmer L., Vancassel S., Cantagrel S., Breton P., Delamanche S., Guilloteau D., Durand G., Chalon S., *The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids*, "The American Journal of Clinical Nutrition" 2002, No. 75 (4), s. 662–667.
143. *Żywienie niemowląt i małych dzieci. Zasady postępowania w żywieniu zbiorowym*, red. H. Weker, M. Barańska, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2014.

