

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ
ПО ЛИПИДОЛОГИИ

НЕЗАМЕНИМЫЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ
В ФИЗИОЛОГИИ И МЕТАБОЛИЗМЕ РЫБ И ЧЕЛОВЕКА:
ЗНАЧЕНИЕ, ПОТРЕБНОСТИ, ИСТОЧНИКИ

© 2020 г. О. Н. Махутова^{1, 2, *}, М. И. Гладышев^{1, 2}

¹Институт биофизики Красноярского научного центра СО РАН, Красноярск, Россия

²Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

*E-mail: makhutova@ibp.krasn.ru

Поступила в редакцию 17.01.2020 г.

После доработки 06.03.2020 г.

Принята к публикации 08.03.2020 г.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейства омега-3 ($\omega 3$ или n-3), а именно эйкозапентаеновая (ЭПК, 20:5n-3) и докозагексаеновая (ДГК, 22:6n-3), признаны веществами высокой физиологической ценности для животных разных таксономических групп, включая человека. n-3 ПНЖК обеспечивают нормальное функционирование сердечно-сосудистой и нервной систем, иммунитета и метаболизма в целом, а их применение носит профилактический характер. Лекарственные свойства этих веществ неоднозначны и активно обсуждаются в литературе. Основным источником ЭПК и ДГК для человека является рыба. Содержание n-3 ПНЖК в рыбе зависит от большого числа факторов и, как следствие, варьирует в широких пределах. Потребности самих рыб в ПНЖК неодинаковы. Некоторые виды эффективно синтезируют ЭПК и ДГК из предшественников, другие же получают эти ЖК только с пищей. При этом в метаболизме всех рыб n-3 ПНЖК играют важную роль. Вылов дикой рыбы достиг своих пределов, но при этом он не удовлетворяет потребности человечества в n-3 ПНЖК. Для снижения дефицита ЭПК+ДГК в питании человека существует несколько путей, а именно, аквакультура, биотехнология микроорганизмов и генная инженерия.

Ключевые слова: эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, водная экосистема, корм для аквакультуры, диета человека, профилактика заболеваний человека

DOI: 10.31857/S0869813920050040

ЗНАЧЕНИЕ ПНЖК ДЛЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РЫБ.
СОДЕРЖАНИЕ N-3 И N-6 ПНЖК В ПИЩЕВЫХ ОБЪЕКТАХ РЫБ
КАК ВАЖНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИХ КАЧЕСТВА

Традиционно в ихтиологии для быстрой и приблизительной оценки состояния рыб используются физиологические параметры (индексы), базирующиеся на соотношениях линейных размеров и массы тела рыб [1, 2]. Для более точной оценки состояния здоровья рыб и прогноза продуктивности популяций совместно с традиционными индексами используют биохимические показатели, например, состав и содержание липидов, включая жирные кислоты и стерины, аминокислоты, макро- и микроэлементы [3]. Из всех этих важных параметров мы рассмотрим только жирные кислоты.

Среди жирных кислот физиологически ценными для рыб признаны длинноцепочечные ПНЖК семейства n-3, а именно, эйкозапентаеновая кислота (20:5n-3, ЭПК) и докозагексаеновая кислота (22:6n-3, ДГК), и семейства n-6, а именно, арахидоновая кислота (20:4n-6, АРК) [4, 5]. Как и все остальные жирные кислоты ПНЖК могут служить источником энергии в клетках, если потребляемое количество этих кислот превосходит необходимое и достаточное [6]. Однако есть и исключение из этого правила: ДГК, главным образом, аккумулируется и не расходуется на энергетические цели [7]. Большая часть ПНЖК в составе фосфолипидов используется для построения клеточных мембран, формируя основу липидного бислоя. ДГК как раз является приоритетной кислотой, выполняющей строительную функцию во всех мембранах, но в особенности в мембранах клеток нервных тканей [8, 9]. Уникальной функцией обладают две ПНЖК, а именно 20:4n-6 и 20:5n-3. Из АРК и ЭПК путем ферментативного окисления производятся гормоноподобные биологически активные вещества – эйкозаноиды [10–12]. Эйкозаноиды производятся практически всеми тканями и служат для регуляции работы сердечно-сосудистой системы, процессов свертывания крови, иммунного ответа, воспалительных процессов, работы репродуктивных органов, участвуют в метаморфозе рыб [12]. Отсутствие АРК, ЭПК и ДГК в пище рыб в течение длительного времени приводит к появлению различных патологий: миокардита, ожирения печени и кишечника, эрозии плавников, жаберного кровотечения, искривления позвоночника, снижения репродуктивного потенциала и т.д. [7, 13]. На уровне популяции отмечается снижение скорости роста и увеличение смертности рыб [13]. Предупреждение развития перечисленных патологий путем введения в рацион различных ЖК позволяет обнаружить ЖК, которые являются незаменимыми (эссенциальными) для конкретных видов рыб. Castel в 70-х годах прошлого века обнаружил и детально описал симптомы дефицита ПНЖК у рыб, и произвел количественную оценку их потребностей в ПНЖК [5]. С тех пор разными авторами опубликовано много работ с оценкой потребностей ПНЖК у разных видов морских и пресноводных рыб [5]. Была предложена идея двух-порогового лимита ПНЖК у рыб. Первый порог – минимальное количество ПНЖК, необходимое для профилактики развития патологий. Второй порог – оптимальное количество ПНЖК, требуемое для улучшения ростовых характеристик рыб. Далеко не все исследователи признают наличие двух порогов [5].

Потребности рыб в тех или иных ЖК сильно варьируют. Для пресноводных и диатомных (проходных) рыб, способных синтезировать длинноцепочечные ПНЖК из С18 ПНЖК, эссенциальными ЖК считаются 18:2n-6 и 18:3n-3, достаточное содержание которых в пище обеспечивает оптимальное развитие рыб. Достаточным считается содержание ~1% (0.4–2.0%) эссенциальных ПНЖК от сухой массы пищи [5]. По потребностям в этих ПНЖК пресноводных рыб разделяют на 3 группы: холодноводные виды, включающие лососевых, которые требовательны к наличию в пище 18:3n-3; тепловодные виды, например, тилапия, которым необходима 18:2n-6; и эвритермные рыбы, например, *Ictalurus punctatus* и *Cyprinus carpio*, в рационе которых должны присутствовать обе ПНЖК [5]. Дополнительное включение длинноцепочечных n-3 ПНЖК в рацион пресноводных рыб улучшает показатели их роста [14]. Yang с соавт. в экспериментальных условиях показали, что пресноводные рыбы (*Salvelinus alpinus* и *Oncorhynchus mykiss*), получающие 18:2n-6 и 18:3n-3 с пищей, эффективно синтезируют АРК и ДГК. Тем не менее, оба вида при потреблении пищи, обогащенной АРК и ДГК, росли лучше, чем при отсутствии этих ЖК в пище [15]. Однако для некоторых рыб замена рыбьего жира на растительные масла, богатые 18:3n-3, не приводит к ухудшению ростовых характеристик, но существенно снижает содержание ЭПК и ДГК в их биомассе [16]. Ahlgrén с соавт. обнаружили связь потребности в ПНЖК с типом питания пресноводных рыб. Наиболее требовательны к высокому содержанию n-3 ПНЖК оказались хищники-бентофаги, имеющие самые высокие значения соотношений n-3/n-6 и

ДГК/АРК. Хищники-рыбояды оказались менее требовательны к содержанию данных ЖК в пище, а травоядно-всеядные рыбы рассматривались как самые нетребовательные [17]. При этом была обнаружена высокая вариабельность состава ЖК травоядно-всеядных рыб внутри одного вида (*Oreochromis niloticus*), указывающая на их способность адаптироваться к изменению качества пищи. Напротив, хищники, представители одного вида (*Clarias gariepinus*), обитающие в разных озерах, демонстрировали стабильность жирнокислотного состава, что, возможно, указывает на большую значимость качества пищи для хищных рыб [17]. Другие авторы отмечают более высокое содержание ЭПК и ДГК у хищников-рыбоядов, чем у бентофагов и планктофагов при сравнении в пределах одного отряда [18]. Разницу в потребностях разных видов рыб в ПНЖК необходимо учитывать при разработке кормов для аквакультуры. Избыток n-3 ПНЖК в пище пресноводных рыб, вероятно, способен приводить к негативным последствиям, вплоть до развития патологий [19]. Такой дифференцированный подход к разработке кормов позволит более эффективно расходовать ресурсы природных экосистем, учитывая, что источником n-3 ПНЖК для аквакультуры служат морские экосистемы.

В отличие от пресноводных рыб все морские рыбы требовательны к содержанию C20 и C22 ПНЖК в пище. В их рационе должны присутствовать длинноцепочечные ЭПК и ДГК, которые и считаются эссенциальными для морских рыб [3–5]. Потребности морских рыб в ЭПК и ДГК варьируют. Для таких видов, как *Psetta maxima*, *Pagrus major*, *Dicentrarchus labrax*, *Sciaenops ocellatus* и *Sebastes schlegeli* достаточно около 1% ЭПК + ДГК от сухой массы корма, в то время как для видов *Rhabdosargus sarba*, *Pseudocaranx dentex* и *Pleuronectes ferrugineus* требуется повышенное содержание ЭПК + ДГК, составляющее до 2.5% от сухой массы корма [5]. Количественные данные по потребностям морских и пресноводных рыб в АРК немногочисленны [5, 20]. Количество эссенциальных ПНЖК, необходимых для оптимального роста рыб, может варьировать в зависимости от соотношения отдельных ПНЖК. Например, при соотношении ДГК/ЭПК в пище = 1.0 потребность в этих ЖК составляла 0.9%, а при соотношении = 0.5 потребность в ДГК и ЭПК возросла до 1.9% [5]. То есть, потребности в ПНЖК снижаются при увеличении соотношения ДГК/ЭПК в пище. Эти результаты свидетельствуют о большей ценности ДГК для исследованных рыб, чем ЭПК, что подтверждается многими авторами [21–25].

В течение жизни рыб потребности в ПНЖК меняются [7]. На личиночной стадии потребности в ЭПК и ДГК выше, чем на более поздних стадиях развития рыб, хотя таких сравнительных работ было проведено немного [5, 26]. Кроме того, у личинок морских рыб потребности в ДГК гораздо выше, чем в ЭПК, что связывают с активным ростом и развитием органов зрения и нервной системы [7]. Содержание АРК в пище личинок рыб морского окуня (*Sparus aurata*), составляющее 1–1.5% от сухой массы корма, значительно увеличило скорость роста личинок и их стрессоустойчивость [27]. Напротив, добавление АРК в корм желтохвостой камбалы (*Pleuronectes ferrugineus*) привело к снижению скорости роста, увеличению смертности и ухудшению пигментации [28]. Снижение содержания n-3 ПНЖК и увеличение АРК в рационе камбалообразных на личиночной стадии развития привело к нарушениям метаморфоза, а именно, неправильной пигментации и замедлению миграции глаза [29–31]. Lund с соавт. также связали нарушение пигментации у личинок камбалы *Solea solea* с повышенным содержанием АРК в рационе этих рыб. Авторы предположили, что такое влияние АРК на метаморфоз камбалообразных вызвано не самой ЖК, а образованными из АРК простагландинами PGE2 [32]. Однако взрослым рыбам камбалообразных АРК необходима, так как эйкозаноиды, образованные из АРК, обеспечивают синхронизацию их нереста [33]. Накопление АРК в отдельных органах, например, в жабрах и почках у палтуса и в молоках у морского окуня, вероятно, объясняется специфической физиологической ролью этой ПНЖК [34, 35].

Недостаток ПНЖК в пище рыб вызывает изменение в синтезе ЖК, что приводит к появлению специфических ЖК в тканях рыб, которые могут служить маркерами дефицита ПНЖК [5]. Одной из таких кислот является 20:3n-9. При отсутствии в пище 18:2n-6 и 18:3n-3, а также АРК, ЭПК и ДГК субстратом для $\Delta 6$ десатуразы становится 18:1n-9. Синтезированная 18:2n-9 подвергается действию ферментов элонгаз, и затем из 20:2n-9 под действием $\Delta 5$ десатуразы образуется 20:3n-9 [5]. Однако, так как в рыбе даже при дефиците эссенциальных ПНЖК в небольших количествах они все равно присутствуют, то было предложено маркером дефицита ПНЖК использовать соотношение 20:3n-9/ДГК [36, 37]. Например, при значениях соотношения = 0.4 в фосфолипидах радужной форели, рыба испытывала дефицит в n-3 ПНЖК [5]. В липидах печени полярной рыбы *Coregonus lavaretus maraena* при сильном недостатке ПНЖК в корме соотношение 20:3n-9/ДГК достигало 2.6 [5]. Этот маркер применяется только в отношении пресноводных рыб, у которых активны $\Delta 5$ и $\Delta 6$ десатуразы [5]. В морских рыбах синтез 20:3n-9 невозможен, но некоторые авторы обнаруживают повышенное содержание 18:2n-9 и 20:2n-9 при дефиците ПНЖК в пище [5, 21, 38].

ЗНАЧЕНИЕ ПНЖК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА И ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ЭТИХ ВЕЩЕСТВ. ФУНКЦИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Все жирные кислоты, присутствующие в питании человека можно разделить на четыре основные группы: насыщенные (НЖК), мононенасыщенные (МНЖК), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и транс-жирные кислоты. Количество транс-жирных кислот в питании человека было незначительным, и основным источником этих ЖК были продукты из жвачных животных (мясо, молоко, жир) [39]. После введения в пищевую промышленность гидрогенирования растительных масел, доля транс-жирных кислот в питании человека сильно выросла. Помимо роста транс-жирных кислот в диете современного человека увеличилось и потребление НЖК, n-6 ПНЖК и жира в целом [40]. Основные n-6 ПНЖК рациона человека — это АРК, главным источником которой служит мясо животных и линолевая кислота (18:2n-6, ЛК), поступающая к нам из растительных масел, семян и орехов. Среди ПНЖК семейства n-3 в рационе человека доминируют ЭПК, ДГК и альфа-линоленовая кислота (18:3n-3, АЛК). Основным источником ЭПК и ДГК для человека служит рыба и морепродукты [41]. АЛК поступает к человеку из растительных масел, семян, орехов и зеленых частей растений.

ЖК в организме человека выполняют несколько функций, одна из которых структурно-функциональная. Мембрана клеток представляет собой бислой фосфолипидов с белковыми включениями. Фосфолипиды состоят из полярной части (“головки”) и двух неполярных молекул ЖК, которые присоединяются к фосфолипиду в положение *sn-1* и *sn-2*. Как правило, в положении *sn-1* находятся НЖК или МНЖК, например, стеариновая или олеиновая (18:0, 18:1n-9), а в положении *sn-2* находятся ПНЖК. Состав ЖК мембран клеток разных органов и тканей сильно варьирует. В сетчатке глаза человека 90% всех ЖК составляют всего 5 кислот: ДГК (20–25%), 16:0 (18–22%), 18:0 (15–20%), 18:1n-9 (16–19%) и АРК (9–12%) [42, 43]. В клетках серого вещества коры головного мозга здорового человека доминируют 18:1n-9 (19%), 18:0 (19%), 16:0 (17%), ДГК (13.5%) и АРК (9%) [44]. В фосфолипидах сердца человека преобладают АРК (22–24%), ЛК (18–20%), 16:0 (15%), 18:0 (14%), в то время как содержание ДГК достигает лишь 5% [45]. В печени основную долю составляют НЖК (16:0 и 18:0), а из ПНЖК преобладают ЛК (17%), АРК (8%) и ДГК (3%) [46]. Жировая ткань человека состоит, в основном, из МНЖК и НЖК: 18:1n-9 (44%), 16:0 (22%), ЛК (14%), 16:1n-7 (7%) [47].

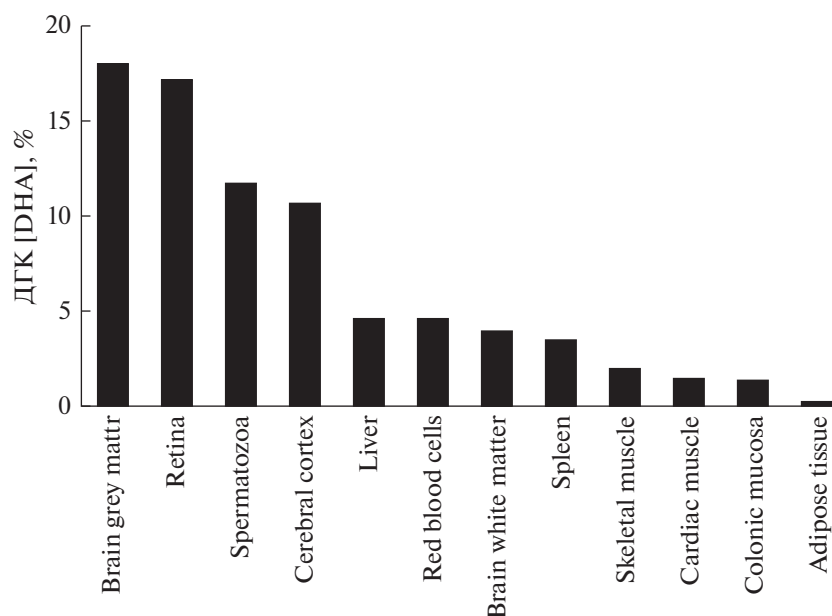


Рис. 1. Содержание ДГК (% от общих ЖК) в разных органах и тканях человека: в сером веществе мозга, сетчатке глаза, сперме, коре головного мозга, печени, эритроцитах, белом веществе мозга, селезенке, скелетных мышцах, сердце, ректальном эпителии и жировой ткани (по [56, 59]).

Fig. 1. The content of DHA (% of the total FAs) in different organs and tissues of human (by [56, 59]).

Метаболизм целого организма во многом определяется процессами и скоростью этих процессов, ассоциированными с мембранами [48]. Свойства мембран во многом определяются составом ЖК [49]. Мембраны, содержащие ПНЖК, более проницаемы для ионов Na^+ , K^+ , H^+ , что приводит к более быстрому обмену веществ [48]. Однако мембраны с высоким содержанием ПНЖК в большей степени подвержены действию окислительных агентов, вызывая окислительное повреждение органелл и клетки в целом [50–53]. Механизмов для защиты от окисления ПНЖК в организме животных и человека весьма много. Витамин Е является акцептором радикалов и действует как ограничитель перекисного окисления липидов; пероксисомная каталаза предотвращает самоокисление ПНЖК; глутатионпероксидаза – селенсодержащий фермент, разрушающий перекись водорода и действующий даже при низких концентрациях перекиси; супероксид-дисмутаза удаляет свободные радикалы [54]. Ткани человека, в которых скорость передачи сигналов и активность мембран имеют важное значение отличаются от других тканей высоким содержанием ДГК (рис. 1). Такими тканями, в первую очередь, являются нервные, например, кора головного мозга и сетчатка глаза, фоторецепторы которой характеризуются высокой скоростью передачи сигналов [48, 55, 56].

В попытках найти преимущества молекулы ДГК в функционировании мембран по сравнению с очень близкими по строению молекулами 22:5n-6 и 22:5n-3, а также ЭПК и АЛК были проведены экспериментальные работы [57]. Предположительно, более компактное пространственное строение липидов этерифицированных ДГК способствует более эффективному липид-белковому взаимодействию внутри мембраны, что обеспечивает высокую эффективность восприятия светового сигнала и проведения нервного импульса [57, 58].

Напротив, для регуляции работы мембран некоторых других тканей необходима ЭПК, а не ДГК. Например, в эндотелии сосудов, ЭПК стабилизирует мембраны при возрастании температуры и увеличении количества холестерина тем самым снижая воспалительный процесс и улучшая работу эндотелия [49]. В то же время ДГК уменьшает толщину мембран, увеличивает их текучесть и усиливает агрегацию холестерина в мембранах эндотелия сосудов [49].

Еще одна функция, выполняемая ЖК в организме человека, это энергетическая. В качестве источников энергии в основном используются НЖК и МНЖК, которые в составе триацилглицеринов аккумулируются в белой жировой ткани человека [60]. Помимо белой жировой ткани в организме человека присутствует бурая жировая ткань. В отличие от белой жировой ткани, в клетках которой находится одна большая жировая капля и небольшое количество митохондрий, клетки бурого жира богаты митохондриями, а многочисленные жировые капли ассоциированы с ними [61–63]. У новорожденных детей содержание бурого жира гораздо выше, чем у взрослого человека [61]. Местоположение бурого жира во многом определяется его функциями: быстрое сжигание глюкозы и липидов для производства тепла обеспечивает защиту жизненно важных органов младенца [60, 64]. Однако предполагается, что это не единственная функция бурого жира. В буром жире аккумулируется большое количество ДГК, которое, вероятно, используется как пул для обеспечения роста и развития мозга в течение первых месяцев жизни младенцев [65].

Особенная роль в организме человека принадлежит двум ПНЖК, а именно АРК и ЭПК. Эти ПНЖК являются предшественниками в синтезе эйкозаноидов [10, 11, 58, 66]. Синтез эйкозаноидов начинается с отщепления АРК или ЭПК от фосфолипидов мембран с помощью фермента фосфолипазы А₂ [67]. Этот фермент не специфичен к определенному семейству ПНЖК. Поэтому та ПНЖК, АРК или ЭПК, которая находится в избытке в мембранах, в большей степени будет использоваться в синтезе эйкозаноидов. Из АРК и ЭПК синтезируются три типа эйкозаноидов – простагландины, тромбоксаны и лейкотриены [66, 68]. Простагландины и тромбоксаны синтезируются под действием фермента циклооксигеназы (СОХ), а лейкотриены – под действием фермента липоксигеназы (ЛОХ). Эйкозаноиды, синтезированные из АРК и ЭПК отличаются по своей структуре и свойствам. Из АРК синтезируются простагландины и тромбоксаны второй серии, а также лейкотриены четвертой серии. Простагландины второй серии способствуют развитию воспалительного процесса и индуцируют боль; тромбоксаны второй серии вызывают сужение кровеносных сосудов, усиливают агрегацию тромбоцитов, что в конечном счете приводит к повышению артериального давления, образованию тромбов и закупорке сосудов; лейкотриены четвертой серии вызывают спазмы бронхов и усиливают секрецию слизи [46, 66, 68]. Из ЭПК синтезируются простагландины и тромбоксаны третьей серии и лейкотриены пятой серии, обладающие противоположными свойствами, такими как, расширение кровеносных сосудов и бронхов, снижение кровяного давления, подавление воспалительного процесса [10, 12, 58, 68]. Дополнительно, из ЭПК и ДГК под действием фермента ЛОХ синтезируются противовоспалительные медиаторы, а именно, резолвины и нейрорепротектины [69]. Эти медиаторы выполняют важные функции. Например, нейрорепротектин D1 ингибирует воспалительные процессы и предотвращает разрушение клеток пигментного эпителия сетчатки глаза [70]. Кроме того, ЭПК и ДГК замедляют синтез эйкозаноидов из АРК и в целом снижают синтез эйкозаноидов [71].

ПНЖК В МЕДИЦИНСКИХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Из всех ЖК можно выделить две ПНЖК, а именно ЭПК и ДГК, которые обладают высокой физиологической ценностью и играют ключевую роль в обеспече-

нии здоровья человека. Многочисленные медицинские исследования демонстрируют важное значение ЭПК и ДГК для профилактики и лечения разнообразных болезней человека. Ряд медицинских и эпидемиологических исследований показал высокую эффективность профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний препаратами, содержащими n-3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) [72]. Американские исследования, проведенные на более чем 22000 людей, выявили, что еженедельное потребление n-3 ПНЖК снижает риск внезапной остановки сердца на 52% [73]. Положительная связь между приемом n-3 ПНЖК и снижением развития сердечно-сосудистых заболеваний была обнаружена в исследовании, охватившем около 85000 женщин [74]. В последние годы появились работы, демонстрирующие отсутствие положительного эффекта от приема n-3 ПНЖК при сердечно-сосудистых заболеваниях [75–77]. Объясняется это, главным образом, применением в последние годы высокоэффективных препаратов, на фоне которых эффект от n-3 ПНЖК становится незаметным [72].

К настоящему времени проведено много исследований по влиянию n-3 ПНЖК на когнитивные способности людей разных возрастов. Результаты этих исследований весьма противоречивы [78]. Положительное влияние приема n-3 ПНЖК женщинами в течение беременности на улучшение внимательности детей, способность решать задачи и улучшение зрения было обнаружено одними авторами [79–82], но опровергнуто другими [83–85]. Подобные противоречивые результаты были получены и на других возрастных группах детей [78]. Наиболее устойчивые положительные результаты зарегистрированы на пожилых людях в период снижения когнитивных способностей или деменции [78]. Например, в клиническом исследовании, проведенном в 90-х годах прошлого века, было обнаружено положительное влияние ежедневного потребления 380 мг ЭПК + ДГК на когнитивные способности пожилых людей в возрасте 70–89 лет [86]. Эпидемиологические и клинические исследования подтверждают, что потребление n-3 ПНЖК препятствует снижению когнитивных способностей у пожилых людей [87–89]. Однако при уже имеющихся серьезных нейродегенеративных заболеваниях, например, болезни Альцгеймера, прием n-3 ПНЖК не оказывает существенного положительного воздействия [78].

Положительное воздействие n-3 ПНЖК зарегистрировано при лечении депрессий [48, 86, 90], воспалительных процессов [91–93], в том числе артрита [94], сахарного диабета [48, 95], а также злокачественных опухолевых новообразований [96–98]. Например, ЭПК и ДГК ингибируют рост и вызывают апоптоз клеток опухолевых новообразований молочной железы [99] и улучшают состояние здоровья людей, страдающих от рака легких [100]. ЭПК, ДГК и 22:5n-3 препятствуют пролиферации и вызывают апоптоз клеток колоректальной карциномы, при этом самое сильное влияние оказывает 22:5n-3 [101]. Высокое содержание n-3 ПНЖК (>3 г/сутки) в пище людей, страдающих ожирением, препятствует развитию печеночного стеатоза (накопление жира в гепатоцитах) и инсулиновой резистентности, которая часто развивается на фоне ожирения [71, 102]. Кроме того, у пациентов, принимающих n-3 ПНЖК, наблюдали усиление транскрипции генов, участвующих в β -окислении липидов, что приводило к ослаблению синтеза липидов и усилению их окисления [102, 103].

Учреждения здравоохранения различных стран мира разработали нормы потребления ЭПК + ДГК для профилактики развития сердечно-сосудистых и прочих заболеваний, которые варьируют в пределах 200–1000 мг ЭПК + ДГК в сутки [104]. Наиболее часто для диетологических и других расчетов используют норму, рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения, составляющей 500–1000 мг ЭПК + ДГК в сутки [86]. Хотя по отчетам Комитета Великобритании по питанию и Комитета Великобритании по токсичности (Scientific Advisory Committee On Nutrition и Committee On Toxicity) лечебный эффект при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а именно, снижение концентрации ТАГ в плазме крови, снижение

артериального давления и тромбообразования оказывает ежедневное потребление 1500–2000 мг длинноцепочечных n-3 ПНЖК [104].

Однако в большинстве индустриально развитых стран основу питания составляет мясная продукция, выращенная на искусственных кормах, богатых n-6 ПНЖК [11, 46]. В рационе населения многих европейских стран источником ПНЖК (60–80%) служат растительные и животные жиры, мясная продукция и злаковые, а общее потребление насыщенных ЖК превышает норму, рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения [105]. В то же время потребление ЭПК + ДГК во многих странах значительно ниже рекомендованной нормы [86].

Национальными медицинскими организациями также подчеркивается важность соблюдения норм потребления ПНЖК семейства n-6. Соотношение n-6/n-3 в пище человека не должно превышать 3 : 1 [106]. Однако соотношение n-6/n-3 в рационе людей, населяющих индустриально развитые страны, в несколько раз превышает рекомендованное и достигает 15 : 1–25 : 1 [11, 66, 94, 107]. Тенденция к увеличению соотношения n-6/n-3 в рационе человека продолжается до сих пор. Например, в Европе потребление 18:2n-6 за последние двадцать лет возросло на 50% [94]. При этом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе занимает первое место. По эпидемиологическим данным 2015 г. в целом средняя смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе составила 45% от общей смертности населения [108]. В России по данным на 2016 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляла 47.8% [109]. Многие исследователи указывают на прямую связь между потреблением n-3 ПНЖК и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 46, 71]. Например, по данным Simoroulos у населения Европы и США содержание ЭПК в фосфолипидах тромбоцитов в 3 раза ниже, чем у жителей Японии и в 16 раз ниже, чем у жителей Гренландии, в то время как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 4 и 6 раз выше, чем у жителей Японии и Гренландии соответственно. Население европейских стран различается по потреблению рыбы, а также по показателям смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1). В странах с высоким потреблением рыбы смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в среднем в 3 раза ниже, чем в странах с ее низким потреблением (табл. 1).

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ n-3 ПНЖК В ПИТАНИИ ЧЕЛОВЕКА

Основным пищевым источником длинноцепочечных n-3 ПНЖК для человека являются водные экосистемы, и, в первую очередь, рыба [41, 111]. Абсолютное содержание ЭПК и ДГК сильно варьирует в зависимости от вида рыб и ее физиологического состояния. Различные виды рыб могут различаться по содержанию ЭПК + ДГК в сотни раз [112]. На основании абсолютного содержания ЭПК и ДГК в отдельных видах рыб можно рассчитать порцию рыбы, в которой содержится суточная норма ЭПК и ДГК для человека (табл. 2). Приведенные порции рыб ориентировочные, поскольку человек, как правило, не питается сырой рыбой, а кулинарная обработка может оказать влияние на содержание ЭПК + ДГК в готовом продукте. К наиболее ценным видам рыб в отношении n-3 ПНЖК можно отнести сайру, сардины, скумбрию, семгу и сельдь, которых нужно потреблять менее 100 г в день для получения суточной нормы ЭПК + ДГК (табл. 2). Однако многие промысловые виды рыб, например, лещ, окунь, судак, небогаты n-3 ПНЖК, и потребляя их практически невозможно удовлетворить суточную потребность человека в этих физиологически ценных веществах.

Рост численности населения Земли происходит с высокой скоростью и составляет 1.4% в год. По данным ООН и FAO в 2012 г. численность человечества составила 7 миллиардов, а к 2050 г. может превысить 9 миллиардов [134]. Возникает вопрос,

Таблица 1. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (тыс. на 100000 человек) и потребление рыбы (кг/человек/год) в разных странах Европы по [108, 110]**Table 1.** Human mortality from cardiovascular diseases (thousand per 100000 people) and fish consumption (kg/person/year) in different countries of Europe by [108, 110]

Страны Countries	Смертность Mortality	Потребление рыбы Fish consumption	Страны Countries	Смертность Mortality	Потребление рыбы Fish consumption
Kyrgyzstan	2531	2–5	Switzerland	598	10–20
Tajikistan	2252	<2	Estonia	1492	10–20
Turkmenistan	3048	2–5	Среднее [Mean]	1415 ± 234	
Uzbekistan	2717	<2	The United Kingdom	574	20–30
Среднее [Mean]	2637 ± 167		Belgium	610	20–30
Bulgaria	2302	5–10	Denmark	567	20–30
Hungary	1567	5–10	Israel	468	20–30
Kazakhstan	1218	5–10	Ireland	783	20–30
Poland	1262	5–10	Italy	684	20–30
Romania	2047	5–10	Latvia	1874	20–30
Slovakia	1806	5–10	Netherlands	565	20–30
Turkey	1040	5–10	Russia	2338	20–30
The Czech Republic	1285	5–10	Среднее [Mean]	940 ± 226	
Среднее [Mean]	1566 ± 158		Spain	513	30–60
Austria	849	10–20	Iceland	738	>60
Belarus	2175	10–20	Lithuania	1803	30–60
Germany	839	10–20	Norway	570	30–60
Greece	876	10–20	Portugal	607	30–60
Moldova	2452	10–20	Finland	775	30–60
Slovenia	923	10–20	France	449	30–60
Ukraine	2609	10–20	Sweden	706	30–60
Croatia	1342	10–20	Среднее [Mean]	770 ± 153	

способны ли водные экосистемы обеспечивать население Земли, а также всех животных суши, необходимым количеством n-3 ПНЖК? Уже сейчас промысловый вылов рыб и морепродуктов достиг своих пределов – около 100×10^6 тонн в год [135], из которых более 85% приходится на продукты морских экосистем и около 15% – на продукты континентальных водоемов и водотоков [110]. При этом по данным ФАО среднее потребление рыбы и морепродуктов, включая аквакультуру, на душу населения составляет 20.1 кг в год (данные на 2014 г.) [110]. Среднее содержание ЭПК + ДГК в биомассе рыб и беспозвоночных составляет 2 мг/г сырой массы веса [41]. Следовательно, человек в среднем потребляет 0.11 г ЭПК + ДГК в сутки, что в 5–10 раз меньше существующей рекомендованной нормы. Очевидно, что уже сейчас человечество испытывает острый дефицит в этих физиологически ценных веществах.

Для снижения дефицита ЭПК + ДГК в питании человека существует несколько путей, а именно, аквакультура, биотехнология микроорганизмов и генная инженерия.

Аквакультура производит 44% (73.8×10^6 тонн в год, данные на 2014 г.) всех рыбных продуктов на рынке [110, 111]. Например, практически вся имеющаяся в продаже семга (*Salmo salar*) выращена в аквакультуре [111]. Последние несколько лет около 20% от промыслового улова рыб используется для производства кормов для

Таблица 2. Порция основных промысловых рыб (г сырой массы), содержащая 1 г ЭПК + ДГК (расчет порций проведен на основании абсолютного содержания ЭПК и ДГК в рыбах)
Table 2. Portions of the main commercial fishes (g, wet weight) containing 1 g of EPA + DHA (The calculation of the portions was carried out on the basis of the absolute content of EPA and DHA in fish)

Вид Species	Порция, г Portion, g	Источник Reference
Сайра (<i>Cololabis saira</i>)	28	[113]
Паляя боганидская (<i>Salvelinus boganidae</i>)	31	[114]
Сардина (<i>Sardinops sagax</i>)	39	[115]
Скумбрия (<i>Scomber scombrus</i>)	53	[116]
Семга (<i>Salmo salar</i>)	83	[117]
Сельдь (<i>Clupea harengus</i>)	84	[115, 116, 118]
Кета (<i>Oncorhynchus keta</i>)	100	[119]
Кижуч (<i>Oncorhynchus kisutch</i>)	120	[120, 121]
Мойва (<i>Mallotus villosus</i>)	122	[115]
Ставрида (<i>Trachurus trachurus</i>)	133	[122]
Чавыча (<i>Oncorhynchus tshawytscha</i>)	144	[120, 121]
Горбуша (<i>Oncorhynchus gorbuscha</i>)	155	[115, 119, 123]
Нерка (<i>Oncorhynchus nerka</i>)	166	[119, 120, 124]
Тугун (<i>Coregonus tugun</i>)	173	[114]
Микижа (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	177	[120, 121, 125]
Кумжа (<i>Salmo trutta</i>)	227	[125]
Чир (<i>Coregonus nasus</i>)	236	[114]
Голец арктический (<i>Salvelinus alpinus</i>)	244	[125]
Корюшка (<i>Osmerus mordax</i>)	289	[120]
Тунец (<i>Thunnus tonggol</i>)	290	[126]
Сиг (<i>Coregonus albula</i>)	291	[114]
Ряпушка (<i>Coregonus sardinella</i>)	297	[114]
Елец (<i>Leuciscus leuciscus baikalensis</i>)	301	[112]
Хек (<i>Merluccius productus</i>)	318	[115, 120]
Ленок (<i>Brachymystax lenok</i>)	330	[114]
Налим (<i>Lota lota</i>)	339	[127–129]
Хариус европейский (<i>Thymallus thymallus</i>)	344	[127]
Минтай (<i>Theragra chalcogramma</i>)	347	[115, 120]
Хариус сибирский (<i>Thymallus arcticus</i>)	384	[130, 131]
Сиг (<i>Coregonus lavaretus</i>)	388	[114]
Уклейка (<i>Alburnus alburnus</i>)	405	[128]
Треска атлантическая (<i>Gadus morhua</i>)	413	[116]
Щука (<i>Esox lucius</i>)	422	[112, 121, 127, 128]
Камбала морская (<i>Pleuronectes platessa</i>)	426	[116]
Плотва (<i>Rutilus rutilus</i>)	431	[112, 127, 128]
Треска тихоокеанская (<i>Gadus macrocephalus</i>)	510	[120]
Таймень (<i>Hucho taimen</i>)	515	[114]
Палтус (<i>Paralichthys californicus</i>)	610	[120]
Окунь речной (<i>Perca fluviatilis</i>)	694	[112, 116, 127, 128]

Таблица 2. Окончание

Вид Species	Порция, г Portion, g	Источник Reference
Карась (<i>Carassius carassius</i>)	704	[127, 128]
Пикша (<i>Melanogrammus aeglefinus</i>)	724	[120]
Камбала красная (<i>Glyptocephalus cynoglossus</i>)	725	[120]
Судак (<i>Sander lucioperca</i>)	735	[116, 127, 132]
Густера (<i>Blicca bjoerkna</i>)	800	[116, 127, 133]
Окунь морской (<i>Myxoperca microlepis</i>)	833	[120]
Пыжьян (<i>Coregonus pidschian</i>)	885	[112]
Лещ (<i>Abramis brama</i>)	1000	[112, 116, 127]

аквакультуры и рыбьего жира [110]. Основная доля рыбьего жира, а именно, 75% расходуется на корм рыбам в аквакультуре и лишь 22% на питание человека [110, 136]. Увеличение объема аквакультуры могло повлечь за собой и увеличение доли расходов промыслового улова на поддержание аквакультуры и соответственно снижение доли улова, которую будет потреблять человек. Однако разработка новых сбалансированных кормов, специализированных под потребности разных видов рыб, способна снизить расход морепродуктов на аквакультуру [136]. За последние несколько лет (с 2009 г.) объемы продукции аквакультуры выросли на 40%, при этом потребление морепродуктов аквакультурой осталось на прежнем уровне [110, 136]. Хорошо известно, что замещение рыбьего жира на растительные масла в кормах для рыб приводят к снижению содержания ЭПК + ДГК в биомассе рыб [137]. Кроме того, дефицит n-3 ПНЖК у рыб вызывает развитие различных заболеваний, что дополнительно осложняет содержание аквакультуры [138]. Новые оптимизированные корма со сбалансированным составом, содержащие минимальное, но достаточное для нормального роста и развития рыб количество ЭПК и ДГК, позволяют получать высококачественную рыбную продукцию [139–141]. Например, абсолютное содержание ЭПК+ДГК в лососевых рыбах, выращенных в аквакультуре, значительно превосходит таковое в дикой рыбе [119, 136]. Несмотря на современные разработки в данной области, остается нерешенным вопрос о загрязнении природных водных экосистем аквакультурой. Размещаясь на базе морей, озер, рек и водохранилищ, предприятия аквакультуры оказывают негативное влияние на дикую рыбу, остающуюся до сих пор основным источником n-3 ПНЖК для человека [142, 143].

Промышленное культивирование микроорганизмов, включая генетически модифицированные штаммы, синтезирующие n-3 ПНЖК, может оказаться экономически выгодным и обеспечивать часть населения Земли физиологически ценными веществами [144]. Однако далеко не все микроорганизмы, синтезирующие n-3 ПНЖК, подходят для промышленного использования. Бактерии, вероятно, являются неподходящим объектом, поскольку они не накапливают триацилглицерины [145]. Многие авторы уверены, что использовать фотоавтотрофные микроорганизмы, являющиеся основными продуцентами ЭПК и ДГК в природе, для промышленного производства этих веществ экономически невыгодно [145–148]. Для поддержания оптимальной скорости роста плотность культуры таких микроорганизмов должна быть достаточно низкой, что ведет к низкому производству биомассы при высоких затратах на культивирование. В небольших объемах культивирование микроводорослей встречается в аквакультуре. Например, микроводоросли *Isochrysis*, *Chaetoceros*, *Nannochloropsis*, *Phaeodactylum* и *Pavlova* культивируют для обогащения n-3 ПНЖК зоопланктона и личинок рыб [146, 149]. Культивирование

гетеротрофных микроводорослей в отличие от автотрофных позволяет производить n-3 ПНЖК более эффективно и высококачественно [145, 148]. Например, производство ДГК с помощью облигатных гетеротрофных морских динофитовых водорослей (*Cryptocodinium cohnii*) может достигать 1–1.5 г/л в сутки [146]. ДГК, произведенная динофитами, в основном используется для обогащения искусственных молочных смесей для младенцев и производства пищевых добавок – желатиновых капсул [145, 146]. Самыми продуктивными микроорганизмами в отношении ДГК являются траустохитриды рода *Schizochytrium*, которые производят около 10 г/л в сутки этой ЖК [146]. ДГК, произведенная траустохитридами, применяется 1) в пищевых добавках для человека; 2) в кормах для сельскохозяйственных животных, в основном кур, для обогащения мяса и яиц птиц физиологически ценной ДГК; 3) в аквакультуре, для увеличения содержания ДГК в коловратках и ракообразных, используемых в питании личинок рыб [150]. Другая физиологически ценная ПНЖК – ЭПК, не производится микроорганизмами в промышленных масштабах, поскольку эффективность ее производства низкая. Например, самые продуктивные диатомовые водоросли *Nitzschia laevis* при гетеротрофном способе питания способны производить лишь 0.175 г/л в сутки этой ПНЖК [146]. Однако в последнее время микроводоросли стали объектом генетических модификаций методом CRISPR-Cas9 [151]. Уже получены генномодифицированные микроводоросли – *Chlamydomonas reinhardtii* и *Nannochloropsis gaditana* – с высоким содержанием липидов [152, 153], а в *Nannochloropsis oceanica* удалось значительно увеличить содержание ЭПК [154]. В настоящее время промышленное производство n-3 ПНЖК микроорганизмами вносит небольшой вклад в общее производство этих ПНЖК [145, 155].

На сегодняшний день самым перспективным путем снижения дефицита ЭПК и ДГК в рационе человека можно считать производство генно-модифицированных масличных растений, синтезирующих длинноцепочечные n-3 ПНЖК. Первым объектом генной модификации были растения рода *Arabidopsis*. После удачных экспериментов была выбрана масличная культура рыжик, *Camelina sativa*, которая легко поддается трансгенным манипуляциям методом инфильтрации с помощью бактерий *Agrobacterium* [156, 157]. Кроме того, *C. sativa* богата АЛК (около 45% от общих ЖК в целом растении и около 30% в семенах) [158, 159], из которой синтезируются ЭПК и затем ДГК. Путем подбора оптимального сочетания ферментов (десатураз и элонгаз) были получены растения, семена которых содержали 20–30% длинноцепочечных n-3 ПНЖК, в основном ЭПК, от общей суммы ЖК [156, 160]. В 2014 г. был произведен первый экспериментальный полевой посев трансгенных семян *C. sativa*, с генами, необходимыми для синтеза ЭПК и ДГК приблизительно в равных пропорциях [159]. В собранных семенах содержание ЭПК + ДГК в среднем составило около 15% [159]. Первый полевой посев показал стабильность жирнокислотного состава получаемых семян и стандартные ростовые характеристики трансгенных растений в поле, продемонстрировав возможность получать в промышленном масштабе ЭПК и ДГК из трансгенных растений. Масла семян *C. sativa* уже были апробированы в аквакультуре на *S. salar*. Ростовые характеристики рыб и их пищевая ценность для человека были сопоставимыми при использовании кормовых смесей на основе рыбьего жира и масла трансгенной *C. sativa*, содержащей 20% ЭПК и 0% ДГК от общей суммы ЖК [158]. Несмотря на отсутствие ДГК в корме, содержание ДГК в мышечной массе рыб составляло 8%, что было в 2 раза ниже, чем у рыб, выращиваемых на рыбьем жире [158]. Повышенное содержание 22:5n-3 и ДГК в печени и кишечнике рыб свидетельствовало о наличии активного синтеза ДГК в рыбах [161]. Эксперименты, проведенные другой группой ученых с использованием кормовых смесей на основе рыбьего жира и масла *C. sativa*, содержащего ЭПК и ДГК в равных пропорциях, показали, что пищевая ценность рыб *S. salar*,

выращенных на растительном масле, была выше, чем у рыб, выращиваемых на рыбьем жире [162]. Процентное содержание ЭПК и ДГК, а также соотношение n-3/n-6 было практически одинаковым в мышцах рыб при обеих диетах, однако общее содержание липидов было выше в рыбах, потребляющих корм на основе растительного масла [162]. Наряду с масличной культурой рыжика подобные исследования проводятся и в отношении рапса *Brassica napus* [163].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длинноцепочечные n-3 ПНЖК, а именно ЭПК и ДГК, играют важную роль для здоровья человека. Человек, как и большинство позвоночных, не способен синтезировать эти ПНЖК в достаточных количествах и поэтому должны получать их из пищи. Ключевым источником ЭПК и ДГК для животных служат водные экосистемы. Основную долю этих ПНЖК человек получает, потребляя рыбу и другие морепродукты. Рыбы для нормального роста и развития также нуждаются в достаточном количестве n-3 ПНЖК. Эти кислоты и их производные играют важную роль во многих процессах у рыб, включая формирование стайного поведения, прохождения метаморфоза и других стадий жизненного цикла. Эффективность собственного синтеза данных ПНЖК у рыб сильно варьирует. В целом основным источником ЭПК, ДГК и АРК для рыб также является пища. Вылов дикой рыбы достиг своих пределов и не может быть увеличен без катастрофических последствий. При этом человечество испытывает дефицит этих физиологически ценных веществ, получая лишь 10-20% от потребностей в n-3 ПНЖК. В настоящее время ведутся работы по поиску альтернативных источников ЭПК и ДГК, а также по разработке кормов для аквакультуры с оптимальным содержанием n-3 ПНЖК для снижения нагрузки на природные водные экосистемы. В обзоре обобщены представления, включая самые современные, о роли ПНЖК в физиологии и метаболизме рыб и человека. Кроме того, обозначены ключевые проблемы, связанные с дефицитом этих веществ в питании человека и возможные пути их решения.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-04-00594; Государственным заданием в рамках программы фундаментальных исследований РФ, тема № 51.1.1; Государственным заданием Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Сибирскому федеральному университету на 2020 г. (тема проекта «Биологически активные вещества в трофических сетях водных экосистем как незаменимые компоненты питания человека и маркеры для охраны рыбных ресурсов»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jakob E.M., Marshall S.D., Uetz G.W. Estimating fitness: a comparison of body condition indices. *Oikos*. 77: 61–67. 1996.
2. Froese R. Cube law, condition factor and weight-length relationships: history, meta-analysis and recommendations. *J. Appl. Ichthyol.* 22: 241–253. 2006.
3. Arts M.T., Kohler C.C. Health and condition in fish: the influence of lipids on membrane competency and immune response. *Lipids in aquatic ecosystems*. Arts M.T., Kainz M., Brett M.T. (Eds.). N.Y. Springer. 237 – 255. 2009.
4. Koven W. Key factors influencing juvenile quality in mariculture: a review. *Isr. J. Aquacult. - Bamid*. 55(4): 283–297. 2003.
5. Tocher D.R. Fatty acid requirements in ontogeny of marine and freshwater fish. *Aquaculture Res.* 41: 717–732. 2010.
6. Tocher D.R. Metabolism and functions of lipids and fatty acids in teleost fish. *Rev. Fish Sci.* 11: 107–184. 2003.
7. Sargent J.R., Tocher D.R., Bell J.G. The lipids. *Fish Nutrition*. 3rd edn. Halver J.E., Hardy R.W. (Eds.) San Diego. Acad. Press. 181–257. 2002.

8. *Feller S.E.* Acyl chain conformations in phospholipid bilayers: A comparative study of docosahexaenoic acid and saturated fatty acids. *Chem. Phys. Lipids.* 153: 76–80. 2008.
9. *Wassell S.R., Stillwell W.* Docosahexaenoic acid domains: the ultimate non-raft membrane domain. *Chem. Phys. Lipids.* 153: 57–63. 2008.
10. *Simopoulos A.P.* Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 438–463. 1991.
11. *Simopoulos A.P.* Human requirement for n-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult. Sci.* 79: 961–970. 2000.
12. *Schmitz G., Ecker J.* The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 47: 147–155. 2008.
13. *Glencross B.E.* Exploring the nutritional demand for essential fatty acids by aquaculture species. *Rev. Aquacult.* 1(2): 71–124. 2009.
14. *Santha C.R., Gatlin D.M.* Growth response and fatty acid composition of channel catfish fry fed practical diets supplemented with menhaden fish oil. *The Progressive Fish-Culturist.* 53: 135–140. 1991.
15. *Yang X., Tabachek J.L., Dick T.A.* Effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on lipid and fatty acid composition and haematology of juvenile Arctic charr *Salvelinus alpinus* (L.). *Fish Physiol. Biochem.* 12: 409–420. 1994.
16. *Toyes-Vargas E.A., Parrish C.C., Viana M.T., Carreón-Palau L., Magallón-Servín P., Magallón-Barajas F.J.* Replacement of fish oil with camelina (*Camelina sativa*) oil in diets for juvenile tilapia (var. GIFT *Oreochromis niloticus*) and its effect on growth, feed utilization and muscle lipid composition. *Aquaculture.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735177>
17. *Ahlgren G., Vrede T., Goedkoop W.* Fatty acid ratios in freshwater fish, zooplankton and zoobenthos – are there specific optima? *Lipids in aquatic ecosystems.* Arts M.T., Kainz M., Brett M.T. (Eds.). N.Y. Springer. 147–178. 2009.
18. *Gladyshev M.I., Sushchik N.N., Glushchenko L.A., Zadelenov V.A., Rudchenko A.E., Dgebuadze Y.Y.* Fatty acid composition of fish species with different feeding habits from an Arctic Lake. *Dokl. Biochem. Biophys.* 474(1): 220 – 223. 2017.
19. *Bell J.G., Ghioni C., Sargent J.R.* Fatty acid compositions of 10 freshwater invertebrates which are natural food organisms of Atlantic salmon parr (*Salmo salar*); a comparison with commercial diets. *Aquaculture.* 128(3–4): 301–313. 1994.
20. *Bell J.G., Sargent J.R.* Arachidonic acid in aquaculture feeds: Current status and future opportunities. *Aquaculture.* 218: 491–499. 2003.
21. *Kalogeropoulos N., Alexis M.N., Henderson R.J.* Effects of dietary soybean and cod-liver oil levels on growth and body composition of gilthead bream (*Sparus aurata*). *Aquaculture.* 104: 293–308. 1992.
22. *Watanabe T.* Importance of docosahexaenoic acid in marine fish larvae. *J. World Aquacult. Soc.* 24: 152–161. 1993.
23. *Ibeas C., Izquierdo M.S., Lorenzo A.* Effect of different levels of n-3 highly unsaturated fatty acids on growth and fatty acid composition of juvenile gilthead seabream (*Sparus aurata*). *Aquaculture.* 127: 177–188. 1994.
24. *Rodriguez C., Perez J.A., Badia P., Izquierdo M.S., Fernandez-Palacios H., Hernandez A.L.* The n-3 highly unsaturated fatty acids requirements of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) larvae when using an appropriate DHA/EPA ratio in the diet. *Aquaculture.* 169: 9–23. 1998.
25. *Hamre K., Opstad I., Espe M., Solbakken J., Hemre G.-I., Pittman K.* Nutrient composition and metamorphosis success of Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*, L.) larvae fed natural zooplankton or *Artemia*. *Aquacul. Nutr.* 8(2): 139–148. 2002.
26. *Nemova N.N., Nefedova Z.A., Murzina S.A., Veselov A.E., Ripatti P.O.* Comparative characteristics of the lipid and fatty acid status of eyed-stage atlantic salmon embryos reared in natural and artificial environments. *Biol. Bull.* 42(6): 493–499. 2015.
27. *Koven W., Barr Y., Lutzky S., Ben Atia I., Weiss R., Harel M., Behrens P., Tandler A.* The effect of dietary arachidonic acid (20:4n-6) on growth, survival and resistance to handling stress in gilthead seabream (*Sparus aurata*) larvae. *Aquaculture.* 193: 107–122. 2001.
28. *Ishizaki Y., Takeuchi T., Watanabe T., Arimoto M., Shimizu K.* A preliminary experiment on the effect of *Artemia* enriched with arachidonic acid on survival and growth of yellowtail. *Fish. Sci.* 64: 295–299. 1998.
29. *Villalta M., Estevez A., Bransden M.P.* Arachidonic acid enriched live prey induces albinism in Senegalese sole (*Solea senegalensis*) larvae. *Aquaculture.* 245: 193–209. 2005.
30. *Hamre K., Harboe T.* Critical levels of essential fatty acids for normal pigmentation in Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L.) larvae. *Aquaculture.* 277: 101–108. 2008.
31. *Hamre K., Harboe T.* *Artemia* enriched with n-3 HUFA may give a large improvement in performance of Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L.) larvae. *Aquaculture.* 277: 239–243. 2008.

32. Lund I., Steinfeldt S.J., Banta G., Hansen B.W. The influence of dietary concentrations of arachidonic acid and eicosapentaenoic acid at various stages of larval ontogeny on eyemigration, pigmentation and prostaglandin content of common sole larvae (*Solea solea* L.). *Aquaculture*. 276: 143–153. 2008.
33. Sargent J.R., McEvoy L.A., Bell J.G. Requirements, presentation and sources of polyunsaturated fatty acids in marine fish larval feeds. *Aquaculture*. 155: 119–129. 1997.
34. Castell J.D., Bell J.G., Tocher D.R., Sargent J.R. Effects of purified diets containing different combinations arachidonic and docosahexaenoic acid on survival, growth and fatty acid composition of juvenile turbot (*Scophthalmus maximus*). *Aquaculture*. 128(3–4): 315–333. 1994.
35. Bell M.V., Dick J.R., Thrush M., Navarro J.C. Decreased 20:4n-6/ 20:5n-3 ratio in sperm from cultured sea bass, *Dicentrarchus labrax*, broodstock compared with wild fish. *Aquaculture*. 144: 189–199. 1996.
36. Castell J.D., Lee D.J., Sinnhuber R.O. Essential fatty acids in the diet of rainbow trout (*Salmo gairdneri*): Lipid metabolism and fatty acid composition. *J. Nutr.* 102(1): 93–99. 1972.
37. Castell J.D., Sinnhuber R.O., Lee D.J., Wales J.H. Essential fatty acids in the diet of rainbow trout (*Salmo gairdneri*): Physiological symptoms of EFA deficiency. *J. Nutr.* 102(1): 87–92. 1972.
38. Tocher D.R., Sargent J.R., Frerichs G.N. The fatty acid compositions of established fish cell lines after long-term culture in mammalian sera. *Fish Physiol. Biochem.* 5: 219–227. 1988.
39. Da Silva M.S., Julien P., Pérusse L., Vohl M.C., Rudkowska I. Natural rumen-derived trans fatty acids are associated with metabolic markers of cardiac health. *Lipids*. 50: 873–882. 2015.
40. Simopoulos A.P. Genetic variation and evolutionary aspects of diet. *Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health*. Papas A.M., Boca Raton (Eds.). CRC Press. 65–88. 1999.
41. Gladyshev M.I., Arts M.T., Sushchik N.N. Preliminary estimates of the export of omega-3 highly unsaturated fatty acids (EPA + DHA) from aquatic to terrestrial ecosystems. *Lipids in aquatic ecosystems*. eds. Arts M.T., Kainz M., Brett M.T. (Eds.). N.Y. Springer. 179–209. 2009.
42. Van Kuijk F.J.G.M., Buck P. Fatty acid composition of the human macula and peripheral retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33(13): 3493–3496. 1992.
43. Lauritzen L., Hansen H.S., Jorgensen M.H., Michaelsen K.F. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog. Lipid Res.* 40: 1–94. 2001.
44. McNamara R.K., Carlson S.E. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 75: 329–349. 2006.
45. Rocquelin G., Guenot L., Justrabo E., Grynberg A., David M. Fatty acid composition of human heart phospholipids: data from 53 biopsy specimens. *J. Mol. Cell Cardiol.* 17: 769–773. 1985.
46. Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека. *Бюлл. Сибирск. федер. универ. Серия биол.* 5(4): 352–386. 2012. [Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids and their dietary sources for man. *J. Sib. Fed. Univ. Biol.* 5(4): 352–386. 2012. (In Russ)].
47. Hodson L., Skeaff C.M., Fielding B.A. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog. Lipid Res.* 47: 348–380. 2008.
48. Hulbert A.J., Turner N., Storlien L.H., Else P.L. Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol. Rev.* 80: 155–169. 2005.
49. Mason R.P., Jacob R.F., Shrivastava S., Sherratt S.C.R., Chattopadhyay A. Eicosapentaenoic acid reduces membrane fluidity, inhibits cholesterol domain formation, and normalizes bilayer width in atherosclerotic-like model membranes. *Biochim. Biophys. Acta*. 1858: 3131–3140. 2016.
50. Pamplona R. Advanced lipoxidation end-products. *Chem. Biol. Interactions*. 192: 14–20. 2011.
51. Zimmiak P. Relationship of electrophilic stress to aging. *Free Radic. Biol. Med.* 51: 1087–1105. 2011.
52. Naudí A., Jové M., Ayala V., Portero-Ortín M., Barja G., Pamplona R. Membrane lipid unsaturation as physiological adaptation to animal longevity. *Front Physiol.* 4: 1–13. 2013.
53. Brenna J.T., Carlson S.E. Docosahexaenoic acid and human brain development: Evidence that a dietary supply is needed for optimal development. *J. Hum. Evol.* 77: 99–106. 2014.
54. Henderson R.J., Tocher D.R. The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. *Prog. Lipid Res.* 26: 281–347. 1987.
55. German O.L., Insua M.F., Gentili C., Rotstein N.P., Politi L.E. Docosahexaenoic acid prevents apoptosis of retina photoreceptors by activating the ERK/MAPK pathway. *J. Neurochem.* 98: 1507–1520. 2006.
56. Calder P.C. Docosahexaenoic acid. *Ann. of Nutrition and Metabolism*. 69: 8–21. 2016.
57. Crawford M.A., Bloom M., Broadhurst C.L., Schmidt W.F., Cunnane S.C., Galli C., Gebremeskel K., Linseisen F., Lloyd-Smith J., Parkington J. Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids*. 34: S39–S47. 1999.
58. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog. Retin. Eye Res.* 24: 87–138. 2005.

59. *Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H.* Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(6): 1467S–1476S. 2006.
60. *Qin X., Park H.G., Zhang J.Y., Lawrence P., Liu G., Subramanian N., Kothapalli K.S.D., Brenna J.T.* Brown but not white adipose cells synthesize omega-3 docosahexaenoic acid in culture. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 104: 19–24. 2016.
61. *Bartelt A., Heeren J.* Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10(1): 24–36. 2014.
62. *Seale P.* Transcriptional regulatory circuits controlling brown fat development and activation. *Diabetes.* 64: 2369–2375. 2015.
63. *Betz M.J., Enerback S.* Human brown adipose tissue: what we have learned so far. *Diabetes.* 64: 2352–2360. 2015.
64. *Lidell M.E., Betz M.J., Enerback S.* Two types of brown adipose tissue in humans. *Adipocyte.* 3: 63–66. 2014.
65. *Cunnane S.C., Francescutti V., Brenna J.T., Crawford M.A.* Breast-fed infants achieve a higher rate of brain and whole body docosahexaenoate accumulation than formula fed infants not consuming dietary docosahexaenoate. *Lipids.* 35: 105–111. 2000.
66. *Simopoulos A.P.* Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp. Biol. Med.* 235: 785–795. 2010.
67. *Tassoni D., Kaur G., Weisinger R.S., Sinclair A.J.* The role of eicosanoids in the brain. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 17(S1): 220–228. 2008.
68. *Tapiero H., Nguyen G., Couvreur P., Tew K.D.* Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed. Pharmacother.* 56: 215–222. 2002.
69. *Janssen C.I.F., Kiliaan A.J.* Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog. Lipid Res.* 53: 1–17. 2014.
70. *Bazan N.G.* Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci.* 29(5): 263–271. 2006.
71. *De Caterina R.* N-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 364(25): 2439–2450. 2011.
72. *Rice H.B., Bernasconi A., Maki K.C., Harris W.S., Von Schacky C., Calder P.C.* Conducting omega-3 clinical trials with cardiovascular outcomes: Proceedings of a workshop held at ISSFAL 2014. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 107: 30–42. 2016.
73. *Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J., Ajani U.A., Carey V.J., Willett W.C., Ruskin J.N., Manson J.E.* Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 279(1): 23–28. 1998.
74. *Hu F.B., Bronner L., Willett W.C., Stamper M.J., Rexrode K.M., Albert C.M., Hunter D., Manson J.E.* Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 287: 1815–1821. 2002.
75. *Kromhout D., Giltay E. J., Geleijnse J. M.* Alpha omega trial group, n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 363: 2015–2026. 2010.
76. *Rauch B., Schiele R., Schneider S., Diller F., Victor N., Gohlke H., Gottwik M., Steinbeck G., Castillo U.D., Sack R., Worth H., Katus H., Spitzer W., Sabin G., Senges J.* OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation.* 122: 2152–2159. 2010.
77. *Strand E., Pedersen E.R., Svingen G.F., Schartum-Hansen H., Rebnord E.W., Bjørndal B., Seifert R., Bohov P., Meyer K., Hiltunen J.K., Nordrehaug J.E., Nilsen D.W., Berge R.K., Nygård O.* Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and risk of myocardial infarction in coronary artery disease patients with or without diabetes mellitus: a prospective cohort study. *BMC Med.* 11: 216. 2013.
78. *Joffre C., Nadjar A., Lebbadi M., Calon F., Laye S.* N-3 LCPUFA improves cognition: The young, the old and the sick. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 91: 1–20. 2014.
79. *Uauy R.D., Birch D.G., Birch E.E., Tyson J.E., Hoffman D.R.* Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr. Res.* 28(5): 485–492. 1990.
80. *Colombo J., Kannass K.N., Shaddy D.J., Kundurthi S., Maikranz J.M., Anderson C. J., Blaga O.M., Carlson S.E.* Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child. Dev.* 75(4): 1254–1267. 2004.
81. *Judge M.P., Harel O., Lammi-Keeffe C.J.* Maternal consumption of a docosahexaenoic acid containing functional food during pregnancy: Benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 months. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 1572–1577. 2007.
82. *Jiao J., Li Q., Chu J., Zeng W., Yang M., Zhu S.* Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 100(6): 1422–1436. 2014.

83. *Tofail F., Kabir I., Hamadani J.D., Chowdhury F., Yesmin S., Mehreen F., Huda S.N.* Supplementation of fish-oil and soy-oil during pregnancy and Psychomotor development of infants. *J. Health Popul. Nutr.* 24: 48–56. 2006.
84. *Dunstan J.A., Simmer K., Dixon G., Prescott S.L.* Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* 93: F45–F50. 2008.
85. *Makrides M., Gibson R.A., McPhee A.J., Yelland L., Quinlivan J., Ryan P.* Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 304: 1675–1683. 2010.
86. *Givens D.I.* Manipulation of lipids in animal-derived foods: Can it contribute to public health nutrition? *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 117: 1306–1316. 2015.
87. *Dangour A.D., Allen E., Elbourne D., Fasey N., Fletcher A.E., Hardy P., Holder G.E., Knight R., Letley L., Richards M., Uauy R.* Effect of 2-yn-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 91: 1725–1732. 2010.
88. *Yurko-Mauro K., McCarthy D., Rom D., Nelson E.B., Ryan A.S., Blackwell A., Salem N.Jr., Siedman M.* Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 6: 456–464. 2010.
89. *Dacks P.A., Shineman D.W., Fillit H.M.* Current evidence for the clinical use of long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J. Nutr. Health Aging.* 17: 240–251. 2013.
90. *Rondanelli M., Giacosa A., Opizzi A., Pelucchi C., La Vecchia C., Montorfano G., Negroni M., Berra B., Politi P., Rizzo A.* Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in the treatment of elderly depression: Effects on depressive symptoms, on phospholipids fatty acids profile and on health-related quality of life. *J. Nutr. Health Aging.* 15: 37–44. 2011.
91. *Calder P.C.* Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie.* 91: 791–795. 2009.
92. *Fetterman J., Zdanowicz M.* Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 66: 1169–1179. 2009.
93. *Figueras M., Oliván M., Busquets S., Lopez-Soriano F., Argiles J.* Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes: Improvement of the inflammatory status. *Obesity.* 19: 362–369. 2011.
94. *Wall R., Ross R., Fitzgerald G., Stanton C.* Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr. Res.* 68: 280–289. 2010.
95. *Hellmann J., Tang Y., Kosuri M., Bhatnagar A., Spitem M.* Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB J.* 25: 2399–2407. 2011.
96. *Witte T.R., Hardman W.E.* The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid consumption on mammary carcinogenesis. *Lipids.* 50: 437–446. 2015.
97. *Astorg P.* Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Causes Control.* 15(4): 367–386. 2004.
98. *Leitzmann M., Stampfer M., Michaud D., Augustsson K., Colditz G., Willett W., Giovannucci E.* Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 80(1): 204–216. 2004.
99. *Wu M., Harvey K., Ruzmeto N., Welch Z., Sech L., Jackson K., Stillwell W., Zaloga G., Siddiqui R.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate breast cancer growth through activation of a neutral sphingomyelinase-mediated pathway. *Int. J. Cancer.* 117: 340–348. 2005.
100. *Murphy R., Mourtzakis M., Chu Q., Baracos V., Reima T., Mazurak V.* Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer.* 117: 1775–1782. 2011.
101. *Morin C., Rousseau É., Fortin S.* Anti-proliferative effects of a new docosapentaenoic acid monoacylglyceride in colorectal carcinoma cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 89: 203–213. 2013.
102. *Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M., Wrede C.E., Kunz-Schughart L.A., Schölmerich J., Bollheimer L.C.* Defining high-fat-diet rat models: Metabolic and molecular effects of different fat types. *J. Mol. Endocrinol.* 36: 485–501. 2006.
103. *Siriwardhana N., Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N.* Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv. Food Nutr. Res.* 65: 211–222. 2012.
104. *Givens D.I., Gibbs R.A.* Current intakes of EPA and DHA in European populations and the potential of animal-derived foods to increase them. *Proc. Nutr. Soc.* 67: 273–280. 2008.
105. *Eilander A., Harika R.K., Zock P.L.* Intake and sources of dietary fatty acids in Europe: Are current population intakes of fats aligned with dietary recommendations? *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 117(9): 1370–1377. 2015.

106. *Davis B.C., Kris-Etherton P.M.* Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 78(3): 640S–646S. 2003.
107. *Simopoulos A.P.* The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp. Biol. Med.* 233: 674–688. 2008.
108. *Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M.* Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur. Heart J.* 36: 2696–2705. 2015.
109. *Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д.* Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова.* 118(8): 98–103. 2018. [*Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D.* Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S.S. Korsakova.* 118(8): 98–103. 2018. (In Russ)].
110. *FAO.* Food and Agriculture Organisation. The State of World Fisheries and Aquaculture. *FAO.* Rome. 2016.
111. *Betancor M.B., Olsen R.E., Solstorm D., Skulstad O.F., Tocher D.R.* Assessment of a landlocked Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) population as a potential genetic resource with a focus on long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 1861(3): 227–238. 2016.
112. *Gladyshev M.I., Sushchik N.N., Tolomeev A.P., Dgebuadze Y.Y.* Meta-analysis of factors associated with omega-3 fatty acid contents of wild fish. *Rev. Fish Biol. Fisher.* 28: 277–299. 2018.
113. *Cheung L.K.Y., Tomita H., Takemori T.* Mechanisms of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid loss from Pacific Saury and comparison of their retention rates after various cooking methods. *J. Food Sci.* 81(8): C1899–C1907. 2016.
114. *Gladyshev M.I., Glushchenko L.A., Makhutova O.N., Rudchenko A.E., Shulepina S.P., Dubovskaya O.P., Zuev I.V., Kolmakov V.I., Sushchik N.N.* Comparative analysis of content of omega-3 polyunsaturated fatty acids in food and muscle tissue of fish from aquaculture and natural habitats. *Contemp. Probl. Ecol.* 11(3): 297–308. 2018.
115. *Huynh M.D., Kitts D.D.* Evaluating nutritional quality of pacific fish species from fatty acid signatures. *Food Chem.* 114: 912–918. 2009.
116. *Joordens J.C.A., Kuipers R.S., Wanink J.H., Muskiet F.A.J.* A fish is not a fish: Patterns in fatty acid composition of aquatic food may have had implications for hominin evolution. *J. Hum. Evol.* 77: 107–116. 2014.
117. *Kitson A.P., Patterson A.C., Izadi H., Stark K.D.* Pan-frying salmon in an eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) enriched margarine prevents EPA and DHA loss. *Food Chem.* 114: 927–932. 2009.
118. *Gladyshev M.I., Sushchik N.N., Gubanenko G.A., Demirchieva S.M., Kalachova G.S.* Effect of boiling and frying on the content of essential polyunsaturated fatty acids in muscle tissue of four fish species. *Food Chem.* 101: 1694–1700. 2007.
119. *Henriques J., Dick J.R., Tocher D.R., Bell J.G.* Nutritional quality of salmon products available from major retailers in the UK: content and composition of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Br. J. Nutr.* 112: 964–975. 2014.
120. *Cladis D.P., Kleiner A.C., Freiser H.H., Santierre C.R.* Fatty acid profiles of commercially available finfish filets in the United States. *Lipids.* 49(10): 1005–1018. 2014.
121. *Neff M.R., Bhavsar S.P., Ni F.J., Carpenter D.O., Drouillard K., Fisk A.T., Arts M.T.* Risk-benefit of consuming Lake Erie fish. *Environ Res.* 134: 57–65. 2014.
122. *Chuang L.T., Bulbul U., Wen P.C., Glew R.H., Ayaz F.A.* Fatty acid composition of 12 fish species from the Black Sea. *J. Food Sci.* 77(5): C512–C518. 2012.
123. *Gladyshev M.I., Sushchik N.N., Gubanenko G.A., Demirchieva S.M., Kalachova G.S.* Effect of way of cooking on content of essential polyunsaturated fatty acids in muscle tissue of humpback salmon (*Oncorhynchus gorbuscha*). *Food Chem.* 96: 446–451. 2006.
124. *Gladyshev M.I., Lepsкая E.V., Sushchik N.N., Makhutova O.N., Kalachova G.S., Malyshvskaya K.K., Markevich G.N.* Comparison of polyunsaturated fatty acids content in filets of anadromous and landlocked sockeye salmon *Oncorhynchus nerka*. *J. Food Sci.* 77(12): C1307–C1310. 2012.
125. *Heissenberger M., Watzke J., Kainz M.J.* Effect of nutrition on fatty acid profiles of riverine, lacustrine, and aquaculture-raised salmonids of pre-alpine habitats. *Hydrobiologia.* 650: 243–254. 2010.
126. *Sahari M.A., Farahani F., Soleimani Y., Javadi A.* Effect of frozen storage on fatty acid composition of the different tissues of four scombrid and one dussumeriid species. *J. Appl. Ichthyol.* 30: 381–391. 2014.
127. *Ahlgren G., Blomqvist P., Boberg M., Gustafsson I.-B.* Fatty acid content of the dorsal muscle – an indicator of fat quality in freshwater fish. *J. Fish Biol.* 45(1): 131–157. 1994.
128. *Vasconi M., Caprino F., Bellagamba F., Busetto M.L., Bernardi C., Puzzi C., Moretti V.M.* Fatty acid composition of freshwater wild fish in subalpine lakes: a comparative study. *Lipids.* 50: 283–302. 2015.

129. Wang D.H., Jackson J.R., Twining C., Rudstam L.G., Zollweg-Horan E., Kraft C., Lawrence P., Kothapalli K., Wang Z., Brenna J.T. Saturated branched chain, normal odd-carbon-numbered, and n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids in freshwater fish in the Northeastern United States. *J. Agric Food Chem.* 64(40): 7512–7519. 2016.
130. Sushchik N.N., Gladyshev M.I., Kalachova G.S., Makhutova O.N., Ageev A.V. Comparison of seasonal dynamics of the essential PUFA contents in benthic invertebrates and grayling *Thymallus arcticus* in the Yenisei river. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 145: 278–287. 2006.
131. Sushchik N.N., Gladyshev M.I., Kalachova G.S. Seasonal dynamics of fatty acid content of a common food fish from the Yenisei River, Siberian grayling, *Thymallus arcticus*. *Food Chem.* 104: 1353–1358. 2007.
132. Gladyshev M.I., Sushchik N.N., Gubanenko G.A., Makhutova O.N., Kalachova G.S., Rechkina E.A., Malyshevskaya K.K. Effect of the way of cooking on contents of essential polyunsaturated fatty acids in filets of zander. *Czech. J. Food Sci.* 32(3): 226–231. 2014.
133. Gladyshev M.I., Krylov A.V., Sushchik N.N., Malin M.I., Makhutova O.N., Chalova I.V., Kalacheva G.S. Transfer of essential polyunsaturated fatty acids from an aquatic to terrestrial ecosystem through the fish–bird trophic pair. *Dokl. Biol. Sci.* 431: 121–123. 2010.
134. FAO. How to feed the world in 2050. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome. 2009.
135. Pauly D., Christensen V., Guenette S., Pitcher T.J., Sumaila U.R., Walters C.J., Watson R., Zeller D. Towards sustainability in world fisheries. *Nature.* 418: 689–695. 2002.
136. Tocher D.R. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and aquaculture in perspective. *Aquaculture.* 449: 94–107. 2015.
137. Wijekoon M.P.A., Parrish C.C., Mansou A. Effect of dietary substitution of fish oil with flaxseed or sunflower oil on muscle fatty acid composition in juvenile steelhead trout (*Oncorhynchus mykiss*) reared at varying temperatures. *Aquaculture.* 433: 74–81. 2014.
138. Benítez-Santana T., Masuda R., Juárez Carrillo E., Ganuza E., Valencia A., Hernández-Cruz C.M., Izquierdo M.S. Dietary n-3 HUFA deficiency induces a reduced visual response in gilthead seabream *Sparus aurata* larvae. *Aquaculture.* 264: 408–417. 2007.
139. Sales J., Glencross B.D. A meta-analysis of the effects of dietary marine oil replacement with vegetable oils on growth, feed conversion and muscle fatty acid composition of fish species. *Aquacult. Nutr.* 17: e271–e287. 2011.
140. Turchini G.M., Torstensen B.E., Ng W.K. Fish oil replacement in finfish nutrition. *Rev. Aquacult.* 1: 10–57. 2009.
141. Turchini G.M., Ng W.K., Tocher D.R. Fish oil replacement and alternative lipid sources in aquaculture feeds. Boca Raton. CRC Press Taylor and Francis Group. 2011.
142. De Silva S.S. Aquaculture: a newly emergent food production sector – and perspectives of its impacts on biodiversity and conservation. *Biodiversity and Conservation.* 21: 3187–3220. 2012.
143. Gladyshev M.I., Sushchik N.N., Makhutova O.N. Production of EPA and DHA in aquatic ecosystems and their transfer to the land. *Prostagl. Other Lipid Mediat.* 107: 117–126. 2013.
144. Cao Y., Cao Y., Zhao M. Biotechnological production of eicosapentaenoic acid: from a metabolic engineering point of view. *Process Biochem.* 47(9): 1320–1326. 2012.
145. Sijtsma L., de Swaaf M.E. Biotechnological production and applications of the ω -3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 64: 146–153. 2004.
146. Ward O.P., Singh A. Omega-3/6 fatty acids: alternative sources of production. *Process Biochem.* 40: 3627–3652. 2005.
147. Damude H.G., Kinney A.J. Engineering oilseed plants for a sustainable, land-based source of long chain polyunsaturated fatty acids. *Lipids.* 42: 179–185. 2007.
148. Mendes A., Reis A., Vasconcelos R., Guerra P., da Silva T.L. *Cryptocodinium cohnii* with emphasis on DHA production: a review. *J. Appl. Phycol.* 21: 199–214. 2009.
149. Khozin-Goldberg I., Iskandarov U., Cohen Z. LC-PUFA from photosynthetic microalgae: occurrence, biosynthesis, and prospects in biotechnology. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 91: 905–915. 2011.
150. Raghukumar S. Thraustochytrid marine protists: production of PUFAs and other emerging technologies. *Marine Biotechnol.* 10: 631–640. 2008.
151. Patel V.K., Soni N., Prasad V., Sapre A., Dasgupta S., Bhadra B. CRISPR–Cas9 system for genome engineering of photosynthetic microalgae. *Mol. Biotechnol.* 61: 541–561. 2019.
152. Work V.H., Radakovits R., Jinkerson R.E., Meuser J.E., Elliot L.G., Vinyard D.J., Laurens L.M.L., Diskin G.C., Posewitz M.C. Increased lipid accumulation in the *Chlamydomonas reinhardtii* sta7-10 starchless isoamylase mutant and increased carbohydrate synthesis in complemented strains. *Eukaryot. Cell.* 9(8): 1251–1261. 2010.
153. Aijawi I., Verruto J., Aqui M., Soriaga L.B., Coppersmith J., Kwok K., Peach L., Orchard E., Kalb R., Xu W., Carlson T.J., Francis K., Konigsfeld K., Bartalis J., Schultz A., Lambert W., Schwartz A.S., Brown R.,

- Moellering E.R. Lipid production in *Nannochloropsis gaditana* is doubled by decreasing expression of a single transcriptional regulator. *Nat. Biotechnol.* 35(7): 647–652. 2017.
154. Poliner E., Pulman J. A., Zienkiewicz K., Childs K., Benning C., Farre E. M. A toolkit for *Nannochloropsis oceanica* CCMP1779 enables gene stacking and genetic engineering of the eicosapentaenoic acid pathway for enhanced long-chain polyunsaturated fatty acid production. *Plant. Biotechnol. J.* 16: 298–309. 2018.
 155. Rubio-Rodriguez N., Beltran S., Jaime I., de Diego S.M., Sanz M., Carballido J. R. Production of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrates: a review. *Innov. Food Sci. Emerg.* 11: 1–12. 2010.
 156. Napier J.A., Haslam R.P., Beaudoin F., Cahoon E.B. Understanding and manipulating plant lipid composition: Metabolic engineering leads the way. *Curr. Opin. Plant Biol.* 19: 68–75. 2014.
 157. Napier J.A., Usher S., Haslam R.P., Ruiz-Lopez N., Sayanova O. Transgenic plants as a sustainable, terrestrial source of fish oils. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 117: 1317–1324. 2015.
 158. Betancor M.B., Sprague M., Usher S., Sayanova O., Campbell P.J., Napier J.A., Tocher D.R. A nutritionally-enhanced oil from transgenic *Camelina sativa* effectively replaces fish oil as a source of eicosapentaenoic acid for fish. *Scient. Rep.* 5: 8104. 2015.
 159. Usher S., Haslam R.P., Ruiz-Lopez N., Sayanova O., Napier J.A. Field trial evaluation of the accumulation of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in transgenic *Camelina sativa*: making fish oil substitutes in plants. *Metab. Eng. Commun.* 2: 93–98. 2015.
 160. Ruiz-Lopez N., Haslam R.P., Napier J.A., Sayanova O. Successful high-level accumulation of fish oil omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in a transgenic oilseed crop. *Plant J.* 77: 198–208. 2014.
 161. Betancor M.B., Sprague M., Sayanova O., Usher S., Campbell P.J., Napier J.A., Caballero M.J., Tocher D.R. Evaluation of a high-EPA oil from transgenic *Camelina sativa* in feeds for Atlantic salmon (*Salmo salar* L.): Effects on tissue fatty acid composition, histology and gene expression. *Aquaculture.* 444: 1–12. 2015.
 162. Hixson S.M., Parrish C.C., Anderson D.M. Full substitution of fish oil with camelina (*Camelina sativa*) oil, with partial substitution of fish meal with camelina meal, in diets for farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*) and its effect on tissue lipids and sensory quality. *Food Chem.* 157: 51–61. 2014.
 163. Napier J.A., Olsen R.-E., Tocher D.R. Update on GM canola crops as novel sources of omega-3 fish oils. *Plant Biotechnol. J.* 17: 703–705. 2019.

Essential PUFA in Physiology and Metabolism of Fish and Human: Functions, Needs, Sources

O. N. Makhutova^{a, b, *} and M. I. Gladyshev^{a, b}

^a*Institute of Biophysics of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia*

^b*Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia*

*e-mail: makhutova@ibp.krasn.ru

The long chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) of the omega-3 family (ω 3 or n-3), namely eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n-3) and docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3), are recognized as molecules of high physiological values for animals of different taxonomic groups, including humans. N-3 PUFAs provide the normal functioning of the cardiovascular and nervous systems, immunity and metabolism in general, and their use is preventive. The medicinal properties of these PUFAs are ambiguous and are being actively discussed in the literature. The main source of EPA and DHA for human is fish. The content of n-3 PUFAs in fish depends on a number of factors and, as a result, varies widely. The needs of the different fish species in the PUFAs are not the same. Some species efficiently synthesize EPA and DHA from their precursors, while others obtain these FAs only with food. Moreover, n-3 PUFAs play important roles in the metabolism of all fishes. The catch of wild fish has reached its limit, but it does not satisfy the needs of mankind in n-3 PUFAs. To reduce the deficiency of EPA + DHA in human nutrition, there are several ways: aquaculture, biotechnology of microorganisms (single cell oils) and genetic engineering.

Keywords: eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, aquatic ecosystem, aquaculture food, human diet, human disease prevention

ЦИТИРОВАТЬ:

Махутова О.Н., Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты в физиологии и метаболизме рыб и человека: значение, потребности, источники. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 106(5): 601–621.

DOI: 10.31857/S0869813920050040

TO CITE THIS ARTICLE:

Makhutova O.N., Gladyshev M.I. Essential PUFA in Physiology and Metabolism of Fish and Human: Functions, Needs, Sources. Russian Journal of Physiology. 106(5): 601–621.

DOI: 10.31857/S0869813920050040