

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 612.8.04:612.822.2

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ
И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В ЦНС**

Синякин И.А., Дробяскина К.А., Баталова Т.А.

*ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск,
e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru*

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются незаменимыми ненасыщенными жирными кислотами с двойной связью (C=C). Они являются важными нутриентами, но млекопитающие не могут их синтезировать, поэтому получают из источников пищи или пищевых добавок. Среди важных полиненасыщенных n-3 жирных кислот α-линоленовая кислота (ALA), эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA) необходимы для нейронов в головном мозге и оказывают антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические эффекты. Они участвуют во многих процессах в организме и, как показывают исследования, обладают нейропротекторным эффектом при неврологических заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера. Также было доказано их влияние на когнитивные и поведенческие функции, а также на некоторые эффекты при психических расстройствах. Зубчатая извилина и область гиппокампа участвуют в познании и регуляции настроения. Гиппокамп представляет собой одну из двух областей мозга млекопитающих, в которых происходит нейрогенез у взрослых. Этот процесс связан с влиянием на когнитивные способности, настроение и хроническое фармакологическое лечение. Воздействие n-3 жирных кислот усиливает нейрогенез гиппокампа у взрослых, связанный с когнитивными и поведенческими процессами, способствуя синаптической пластичности за счет увеличения долгосрочного потенцирования и модулируя экспрессию синаптических белков, стимулируя дендритный спраунинг и образование новых шипов.

Ключевые слова: нейропластичность, ПНЖК, нейрогенез, дендритный спраунинг, синаптогенез

**BIOLOGICAL EFFECTS OF FATTY ACIDS AND THEIR METABOLITES
IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Sinyakin I.A., Drobyaskina K.A., Batalova T.A.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are essential unsaturated fatty acids with a double bond (C=C). They are essential nutrients, but because mammals cannot synthesize them, they are obtained from food sources or supplements. Among the important polyunsaturated n-3 fatty acids, α-linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosahexaenoic acid (DHA) are required for neurons in the brain and have antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects. They are involved in many processes in the body and have been shown to have a neuroprotective effect in neurological diseases, including Alzheimer's disease. They have also been shown to influence cognitive and behavioral functions, as well as some effects in psychiatric disorders. The dentate gyrus and hippocampal region are involved in cognition and mood regulation. The hippocampus is one of two areas of the mammalian brain where adult neurogenesis occurs. This process is associated with effects on cognition, mood and chronic pharmacological treatment. Exposure to n-3 fatty acids enhances adult hippocampal neurogenesis associated with cognitive and behavioral processes, promoting synaptic plasticity by increasing long-term potentiation and modulating synaptic protein expression, stimulating dendritic sprouting and new spike formation.

Keywords: neuroplasticity, PUFA, neurogenesis, dendritic sprouting, synaptogenesis

Включение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в мембраны нервных клеток головного мозга и сетчатки глаз является одним из процессов перинатального развития, который способствует функциональному созреванию центральной нервной системы (ЦНС). У позвоночных 2 основные ПНЖК входят в структуру мембран нервных клеток: арахидоновая кислота (AA, 20:4n-6) и докозагексаеновая кислота (DHA, 22:6n-3). AA является основным длинноцепочечным производным предшественника ряда незаменимых жирных кислот n-6, линолевой кислоты (LA, 18:2n-6), тогда как DHA образуется из предшественника ряда n-3, альфа-линоленовой кислоты (α-LNA, 18:3n-3) [1]. Оба предшественника синтезируются в различных высших растениях, водорос-

лях, бактериях и грибах, но не в организме позвоночного животного. В организме животных LA и α-LNA превращаются в длинноцепочечные ПНЖК AA и DHA соответственно. Таким образом, концентрация AA и DHA в тканях животных частично зависит от потребления предшественников, содержащихся в продуктах питания. Человек и плотоядные животные могут непосредственно поглощать AA и DHA из продуктов питания и добычи, в то время как травоядные животные зависят исключительно от наличия в растениях предшественников, LA и α-LNA. Начиная с 1970-х годов, разработка моделей животных с дефицитом n-3 жирных кислот, с использованием растительных масел, богатых LA и с дефицитом α-LNA [2], позволила обнаружить

существенную роль ДНА в созревании зрительного анализатора [3] и работе коры головного мозга [4]. У животных с дефицитом n-3 ПНЖК изменения функций сетчатки и головного мозга сопровождаются снижением концентрации ДНА в сетчатке и мозге и его заменой в тканевых липидах длинноцепочечным ПНЖК n-6, докозапентаеновой кислотой (n-6 DPA, 22:5n-6).

Чтобы выяснить взаимосвязь между ПНЖК и центральной нервной системой, мы провели широкий поиск в литературных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Wiley Online Library. Ключевая выборка слов включала понятия: ПНЖК, ЦНС, нейроны, ДНА, LA, AA.

Цель данного обзора состоит в том, чтобы обобщить имеющиеся данные об участии ПНЖК в нейрогенезе, синаптогенезе, нейропластичности в гиппокампе, иммунном ответе, а также физиологии старения и взаимосвязи с эндоканнабиноидной системой.

Метаболизм EPA, DPA и ДНА в головном мозге

Мозг имеет уникальный состав жирных кислот с высоким содержанием пальмитата (16:0), арахидоновой кислоты (AA, 20:4n-6) и ДНА, но низким содержанием других ПНЖК омега-3, особенно EPA [5]. Действительно, уровни EPA в мозге, как правило, в 250-300 раз ниже, чем ДНА [6]. Таким образом, ДНА количественно является наиболее важным ПНЖК омега-3 в головном мозге. В дополнение к различиям в тканевых уровнях EPA, DPA и ДНА, существуют также различия в их фосфолипидном спектре в головном мозге, так, ДНА и DPA этерифицируются до фосфатидилэтаноламина (PE) и фосфатидилсерина (PS), тогда как EPA этерифицируется до фосфатидилинозитола [7].

Эндогенный синтез EPA, DPA и ДНА в мозге невысок по сравнению с поступлением из пула неэтерифицированных жирных кислот плазмы [8], что позволяет предположить, что мозг поддерживает уровни данных ПНЖК за счет поглощения из пищевых источников через плазму крови. При использовании анализа церебральной перфузии *in situ* обнаружено, что EPA и ДНА поступают в мозг с одинаковой скоростью и, следовательно, пересекают гематоэнцефалический барьер путем простой диффузии [9], и, предположительно, DPA проникает аналогичным образом. Низкие уровни EPA поддерживаются множеством механизмов, включая β -окисление, элонгацию до DPA и более низкую рециркуляцию фосфолипидов [10]. Подробный механизм

транспорта ПНЖК через гематоэнцефалический барьер будет описан в последующих главах.

Роль ПНЖК в пре- и постнатальных периодах развития нервной системы плода

Во время эмбрионального периода у человека до 7 недель происходит увеличение клеточной массы головного мозга, а с 8 недель ее функциональное развитие [11]. При рождении головной мозг развит, но только на 25% от его окончательного объема; постнатально мозг увеличивается за счет пролиферации глиальных клеток, роста аксонов, дендритов и миелинизации нервных волокон. Этот скачок роста мозга начинается пренатально в третьем триместре беременности [12]. В это время мозг младенца начинает накапливать докозагексаеновую кислоту (ДНА, 22:6n-3) внутритробно, и это продолжается до первых 24 месяцев роста новорожденного, хотя постнатальное накопление ДНА происходит медленнее [12; 13]. В этот период развитие нервной системы в наибольшей степени зависит от достаточного количества ПНЖК.

ПНЖК являются необходимыми питательными веществами для развития и функционирования мозга и зрительной системы [12; 14; 15]. Самая распространенная ПНЖК в мозге – это ДНА, которую в основном получают из морской рыбы, и арахидоновая кислота (ARA, 20:4n-6) из животных источников, таких как мясо и яйца. Линолевая кислота (LA, 18:2n-6) является молекулой-предшественником ARA, который получают из LA путем десатурации и элонгации углеродной цепи. ДНА и эйкозапентаеновая кислота (EPA, 20:5n-3) образуются из α -линоленовой кислоты (ALA, 18:3n-3). Состав жирных кислот плаценты зависит от поступления жирных кислот из материнской плазмы. После рождения младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, впоследствии получают жирные кислоты n-3 и n-6 из грудного молока, которые поддерживают быстрый рост и развитие мозга [14; 16; 17]. Наиболее важными ПНЖК, ответственными за рост мозга, являются ДНА и ARA. Помимо кардиопротекторного эффекта, ПНЖК являются важными строительными блоками нейрональных мембран. Липидный бислой мембран нейронов состоит из фосфолипидов, основными из которых являются ДНА, ARA. Для мембраны нейрона важны 3 основных соединения: источник уридина, источник жирных кислот и источник холина, которые синтезируются в цикле Кеннеди [18].

Эпидемиологические исследования показали важность приема ДНА во время беременности для развития нейронов. Большое исследование (n=11875) показало, что более низкое потребление морепродуктов, богатого источника ДНА, во время беременности было связано с риском неполноценного развития. Напротив, дети, рожденные от матерей, которые потребляли морепродукты во время беременности, демонстрировали более просоциальное поведение, лучшие показатели мелкой моторики и социального развития, а также более высокий вербальный интеллект в возрасте восьми лет [19]. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) также представило доказательства положительного эффекта добавок ДНА во время беременности. Например, прием 200 мг ДГК перорально в день в течение четырех месяцев во время беременности улучшал когнитивные способности детей, протестированных в пятилетнем возрасте [20]. В более позднем многоцентровом РКИ среди 377 детей, напротив, было установлено, что ежедневный прием 200 мг ДНА и 200 мг АА в течение 6 месяцев не приводил к улучшению когнитивного развития и ранних показателей исполнительной функции по сравнению с плацебо и, возможно, приводил к негативным последствиям для развития речи и контроля усилий в определенных подгруппах детей. Эти данные не подтверждают назначения добавок ДНА на втором году жизни детям, родившимся недоношенными [21].

ПНЖК при физиологическом старении

Концентрация ПНЖК в головном мозге снижается с возрастом как у людей, так и у грызунов. У пожилых людей ПНЖК потенциально действуют как нейропротекторные медиаторы и тормозят механизмы, приводящие к когнитивным нарушениям или воспалению [22]. ДНА повышает уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который преимущественно синтезируется нейронами гиппокампа. BDNF может действовать на передачу сигналов рецептора тирозинкиназы В (Trk В) и приводить к активации синаптических белков, таких как синапсин-1 [23]. Этот белок может способствовать повышению синаптической пластичности и когнитивных функций соответственно. Синапсин-1 увеличивает синтез синаптических мембран, что приводит к повышению уровня фосфатидов и специфических пре- и постсинаптических белков [24]. По этому пути ДНА увеличивает количество дендритных шипов и, возможно, синапсов на нейронах гиппо-

кампа, особенно на возбуждающих глутаматергических синапсах, которые участвуют в обучении, и объем памяти [24]. Исследование [25] показало, что добавка n-3 ПНЖК обладает способностью для нормализации процессов фосфорилирования, тем самым восстанавливая когнитивные функции. Кроме того, добавление в рацион ДНА может улучшить когнитивные функции за счет усиления нейрогенеза через рецептор ретиноида X (RXR) и рецептор ретиноевой кислоты (RAR), экспрессия которых снижается с возрастом на моделях животных [26].

Нейропротекторные эффекты синаптамида

N-докозагексаеноилэтанолламин (синаптамид) – эндоканнабиноидоподобный метаболит, синтезируемый из докозагексаеновой кислоты, стимулирует рост аксонов, синаптогенез и усиливает глутаматергическую синаптическую активность с сопутствующим увеличением экспрессии субъединицы синапсина и глутаматного рецептора в нейронах гиппокампа [27].

Синаптамид также ослабляет вызванный липополисахаридами нейровоспалительный ответ и уменьшает токсическое воздействие этанола на нейрогенную дифференцировку нервных стволовых клеток (НСК). Эти действия опосредованы специфическим рецептором-мишенью синаптамида GPR110 (ADGRF1), рецептора, связанного с G-белком, который экспрессируется в НСК и головном мозге во время онтогенеза. Связывание синаптамида с GPR110 индуцирует продукцию цАМФ, фосфорилирование протеинкиназы А (РКА) и белка, связывающего элемент ответа цАМФ (CREB). Этот сигнальный путь приводит к экспрессии нейрогенных и синаптогенных генов и подавляет экспрессию провоспалительных генов. GPR110-зависимые клеточные эффекты синаптамида наблюдаются на животных моделях, предполагая, что механизмы действия синаптамида могут иметь трансляционные последствия. Биоактивность синаптамида обеспечивает новую цель для нейроразвития и нейропротекторного контроля, а также новое понимание механизмов положительного воздействия ДНА на центральную нервную систему [27].

Роль ПНЖК в иммунной системе

Жирные кислоты (FAs) являются мощными регуляторами иммунной системы. Омега 3/6 полиненасыщенные жирные кислоты являются противовоспалительными, в то время как насыщенные жирные кис-

лоты провоспалительными [28]. Хотя липиды участвуют в воспалении, механизмы, определяющие, как FAs влияют на иммунные клетки, остаются неизвестными. Современные теории включают образование метаболитов FA, роль белков, связывающих жирные кислоты (FABPs), изменение состава клеточных мембран, перекисное окисление FAs и, в последнее время, рецепторные реакции [29-31].

Пальмитиновая кислота (PA) может активировать врожденные иммунные клетки через TLR4. Например, активация PA микроглии ингибируется антителами, нейтрализующими TLR4, и было показано, что пищевые FAs активируют сигнализацию TLR4 в макрофагах и усиливают димеризацию TLR4 [32]. Olona A. et al. показали, что насыщенные FAs не активировал NF- κ B в клеточных линиях TLR4-негативных макрофагов [33].

Моделирование белка гидрофобности показало, что PA может связываться с гидрофобным карманом белка-адаптера TLR4 – MD-2. Дальнейшие экспериментальные данные показали, что стимуляция активации пути NF- κ B PA регулируется сигнализацией TLR4 и активные формы кислорода могут быть важны для усиления этой провоспалительной реакции [34].

Взаимосвязь ПНЖК и эндоканнабиноидной системы

Кроме того, n-6 и n-3 ПНЖК также являются предшественниками эндогенных лигандов эндоканнабиноидных рецепторов (эндоканнабиноидов). Эндоканнабиноидная система состоит из каннабиноидных рецепторов (рецепторов CB1 и CB2), эндоканнабиноидов и ферментов, необходимых для синтеза и разрушения их [35]. Были идентифицированы два семейства эндоканнабиноидов: 2-ацилглицеролы и этаноламиды; однако не все они являются лигандами каннабиноидных рецепторов [36]. Наиболее распространенными и характерными эндоканнабиноидами в головном мозге, синтезируемыми из ARA, являются: 2-ацилглицерин, 2-арахидоноилглицерин (2-AG), этаноламид, N-арахидоноилэтанолламин (AEA, анандамид) [37]. Аналогичные разновидности эндоканнабиноидов были идентифицированы из n-3 ПНЖК. Альфа-линоленоилэтанолламин (ALEA) образуется из ALA и был идентифицирован в плазме крови человека, уровни которого можно коррелировать пищевыми добавками ALA [38]. Лучшее всего изучены омега-3 ПНЖК-производные каннабиноидов, синтезируемые из DHA и EPA: 2-ацилглицеролы – 2-докозагексаеноилглицерол,

2-эйкозапентаеноилглицерол (EPG) и этаноламиды – N-докозагексаеноилэтанолламин (DHEA) и N-эйкозапентаеноилэтанолламин (EPEA) [39].

Роль линолевой кислоты в патогенезе мигрени

Поскольку линолевая кислота имеет низкую концентрацию в головном мозге (<2% от общего количества жирных кислот), LA считается нефункциональным, особенно по сравнению с AA и DHA соответственно [39]. Предположительно, более половины LA, поступающей в мозг, становится субстратом для β -окисления или действует как предшественник для синтеза окисленных метаболитов [39]. Роль этих метаболитов в головном мозге еще до конца не изучена, хотя они могут быть связаны с такими расстройствами, как мигрень. Ramsden et al. показали, что снижение в продуктах LA с 7% до 2% в сочетании с приемом 1,5 г в день DHA и EPA в течение трех месяцев снижало частоту мигрени у пациентов и улучшало качество жизни [39]. Неясно, является ли это следствием более низкого уровня LA, увеличения содержания длинноцепочечных омега-3 ПНЖК или сочетания того и другого. Следовательно, еще предстоит изучить на предмет влияния LA на мигрень.

Роль ПНЖК в регуляции захвата глюкозы нейронами

DHA может играть роль в регулировании поглощения глюкозы мозгом. У грызунов низкий уровень в мозге DHA связан со снижением цитохромоксидазы, активностью и снижением эндотелиального переносчика глюкозы 1 (GLUT1), опосредованным поглощением глюкозы [40]. Кроме того, DHA добавка может спасти снижение уровня GLUT1 индуцируется низким DHA и увеличивает плотность GLUT1 у крыс в эндотелиоцитах головного мозга [40]. Эти данные свидетельствуют о том, что ДГК может иметь прямое влияние на усвоение глюкозы нейронами мозга.

Астроциты и олигодендроциты в областях серого и белого вещества головного мозга способны синтезировать жирные кислоты

Как мы писали ранее, жирные кислоты в основном головной мозг получает за счет поглощения из пищевых источников липидов, поступающих в плазму крови. В 2017 году в исследовании [41] авторы продемонстрировали, что астроциты и олигодендроциты в областях серого и белого

вещества головного мозга метаболизируют жирные кислоты. Астроциты быстро продуцировали значительные количества сложного эфира холестерина, нейтральных липидов, ди- и триацилглицерина, в то время как в олигодендроцитах были обнаружены лишь незначительные количества этих липидов, даже после очень длительного времени инкубации. Также авторы обнаружили в медиальной оболочке, обращенной к желудочкам, нейтральные липидсодержащие капли, но которые не обнаруживаются в паренхиме.

Заключение

В этом обзоре мы описали некоторые специфические факторы, участвующие в транспорте длинноцепочечных ПНЖК из крови в ЦНС. Этот обзор показывает, что ПНЖК оказывают благотворное влияние на здоровье, но соотношение n-6/n-3 наиболее важно для установления здорового и сбалансированного питания. Широкий спектр доступных исследований показал, что ПНЖК способны различными способами влиять на мозг на протяжении всей жизни. В целом ПНЖК играют важную роль в текучести мембран и их функции в качестве медиаторов воспаления. Они важны в пре- и постнатальном периодах для поддержки развития нервной ткани и предотвращения нарушений нервно-психического спектра и остаются важными компонентами на протяжении всей жизни для текучести мембран, профилактики воспалительных состояний и функционирования сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Sprecher H. An update on the pathways of polyunsaturated fatty acid metabolism // *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 1999. Vol. 2(2). P. 135–138. DOI: 10.1097/00075197-199903000-00007.
2. Galli C., Agradi E., Paoletti R. The (n-6)pentaene:(n-3) hexane fatty acid ratio as an index of linolenic acid deficiency // *Biochimica et biophysica acta*. 1974. Vol. 369(2). P. 142–145. DOI: 10.1016/0005-2760(74)90247-1.
3. Wheeler T.G., Benolken R.M., Anderson R.E. Visual membranes: specificity of fatty acid precursors for the electrical response to illumination // *Science*. 1975. Vol. 188. P. 1312–1314.
4. Bourre J.M., Francois M., Youyou A., Dumont O., Piciotti M., Pascal G., Durand G. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats // *The Journal of nutrition*. 1989. Vol. 119(12). P. 1880–1892. DOI: 10.1093/jn/119.12.1880.
5. Petermann A.B., Reyna-Jeldes M., Ortega L., Coddou C., Yévenes G.E. Roles of the Unsaturated Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Central Nervous System: Molecular and Cellular Insights // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23(10). P. 5390. DOI: 10.3390/ijms23105390.
6. Iwao T., Takata F., Matsumoto J., et al. Aging decreases docosahexaenoic acid transport across the blood-brain barrier in C57BL/6J mice // *PLoS One*. 2023. Vol. 18(2). P. e0281946. DOI: 10.1371/journal.pone.0281946.
7. Morgese M.G., Schiavone S., Bove M., Colia A.L., Dimonte S., Tucci P., Trabace L. N-3 PUFA Prevent Oxidative Stress in a Rat Model of Beta-Amyloid-Induced Toxicity // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol. 14(4). P. 339. DOI: 10.3390/ph14040339.
8. Taha A.Y., Hennebelle M., Yang J., et al. Regulation of rat plasma and cerebral cortex oxylipin concentrations with increasing levels of dietary linoleic acid // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018. Vol. 138. P. 71–80. DOI: 10.1016/j.plefa.2016.05.004.
9. Patrick R.P. Role of phosphatidylcholine-DHA in preventing APOE4-associated Alzheimer's disease // *FASEB J*. 2019. Vol. 33(2). P. 1554–1564. DOI: 10.1096/fj.201801412R.
10. Chen C.T., Domenichiello A.F., Trépanier M.O., Liu Z., Masoodi M., Bazinet R.P. The low levels of eicosapentaenoic acid in rat brain phospholipids are maintained via multiple redundant mechanisms // *Journal of lipid research*. 2013. Vol. 54(9). P. 2410–2422. DOI: 10.1194/jlr.M038505.
11. Lim J., Rod-In W., Monmai C., Jang A.Y., Choi J., Park W.J. In Vitro Immune-Enhancement and Anti-Inflammatory Effects of Fatty Acids Extracted from the *Halocynthia aurantium* Gonad on RAW264.7 Macrophages // *Nutrients*. 2022. Vol. 14(21). P. 4510. DOI: 10.3390/nu14214510.
12. Mostofsky David, Yehuda Shlomo, Salem Norman. Fatty acids. Physiological and behavioral functions. A volume of nutrition and health // *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2002. Vol. 46. P. 50–51. DOI: 10.1080/110264802753704145.
13. Basak S., Duttaroy A.K. Maternal PUFAs, Placental Epigenetics, and Their Relevance to Fetal Growth and Brain Development // *Reprod Sci*. 2023. Vol. 30(2). P. 408–427. DOI: 10.1007/s43032-022-00989-w.
14. Young B.E., Kyere-Davies G., Farriester J.W., et al. Infant Red Blood Cell Arachidonic to Docosahexaenoic Acid Ratio Inversely Associates with Fat-Free Mass Independent of Breastfeeding Exclusivity // *Nutrients*. 2022. Vol. 14(20). P. 4238. DOI: 10.3390/nu14204238.
15. Vizzari G., Morniroli D., Alessandretti F., et al. Comparative Analysis of Docosahexaenoic Acid (DHA) Content in Mother's Milk of Term and Preterm Mothers // *Nutrients*. 2022. Vol. 14(21). P. 4595. DOI: 10.3390/nu14214595.
16. Rogers L.K., Valentine C.J., Keim S.A. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood // *Pharmacol Res*. 2013. Vol. 70(1). P. 13–19. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.12.003.
17. Elbandy M. Anti-Inflammatory Effects of Marine Bioactive Compounds and Their Potential as Functional Food Ingredients in the Prevention and Treatment of Neuroinflammatory Disorders // *Molecules*. 2022. Vol. 28(1). P. 2. DOI: 10.3390/molecules28010002.
18. Wurtman R.J., Cansev M., Sakamoto T., Ulus I.H. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis // *Annual review of nutrition*. 2009. Vol. 29. P. 59–87. DOI: 10.1146/annurev-nutr-080508-141059.
19. Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study // *Lancet*. 2007. Vol. 369(9561). P. 578–585. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60277-3.
20. Sittiprapaporn P., Bumrungrert A., Suyajai P., Stough C. Effectiveness of Fish Oil-DHA Supplementation for Cognitive Function in Thai Children: A Randomized, Doubled-Blind, Two-Dose, Placebo-Controlled Clinical Trial // *Foods*. 2022. Vol. 11(17). P. 2595. DOI: 10.3390/foods11172595.
21. Keim S.A., Boone K.M., Klebanoff M.A., Turner A.N., Rausch J., Nelin M.A., Rogers L.K., Yeates K.O., Nelin L., Shepard K.W. Effect of Docosahexaenoic Acid Supplementation vs Placebo on Developmental Outcomes of Toddlers Born Preterm: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Pediatr*. 2018. Vol. 172(12). P. 1126–1134. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.3082.

22. Fekete M., Szarvas Z., Fazekas-Pongor V., Feher A., Csipo T., Forrai J., Dosa N., Peterfi A., Lehoczki A., Tarantini S., Varga J.T. Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases // *Nutrients*. 2022. Vol. 15(1). P. 47. DOI: 10.3390/nu15010047.
23. Zhuang J., Zhang Y., Shu H., Zhang S., Zhao W., Ward N., Wang J. Phosphatidylserine in the Nervous System: Cytoplasmic Regulator of the AKT and PKC Signaling Pathways and Extracellular "Eat-Me" Signal in Microglial Phagocytosis // *Mol Neurobiol*. 2023. Vol. 60(2). P. 1050-1066. DOI: 10.1007/s12035-022-03133-6.
24. Xie S.H., Li H., Jiang J.J., Quan Y., Zhang H.Y. Multi-Omics Interpretation of Anti-Aging Mechanisms for ω -3 Fatty Acids // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12(11). P. 1691. DOI: 10.3390/genes12111691.
25. Fadó R., Molins A., Rojas R., Casals N. Feeding the Brain: Effect of Nutrients on Cognition, Synaptic Function, and AMPA Receptors // *Nutrients*. 2022. Vol. 14(19). P. 4137. DOI: 10.3390/nu14194137.
26. Ghyselinc N.B., Duester G. Retinoic acid signaling pathways // *Development*. 2019. Vol. 146(13). DOI: 10.1242/dev.167502.
27. Kim H.Y., Spector A.A. N-Docosahexaenoylethanolamine: A neurotrophic and neuroprotective metabolite of docosahexaenoic acid // *Mol Aspects Med*. 2018. Vol. 64. P. 34-44. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.004.
28. Hwang D.H., Kim J.A., Lee J.Y. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid // *Eur J Pharmacol*. 2016. Vol. 785. P. 24-35. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.024.
29. Leonarduzzi G., Gamba P., Gargiulo S., Biasi F., Poli G. Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis // *Free radical biology medicine*. 2012. Vol. 52(1). P. 19-34. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.031.
30. Hirasawa A., Hara T., Katsuma S., Adachi T., Tsujimoto G. Free fatty acid receptors and drug discovery // *Biological pharmaceutical bulletin*. 2008. Vol. 31(10). P. 1847-1851. DOI: 10.1248/bpb.31.1847.
31. Shaikh S.R., Jolly C.A., Chapkin R.S. n-3 Polyunsaturated fatty acids exert immunomodulatory effects on lymphocytes by targeting plasma membrane molecular organization // *Molecular Aspects Medicine*. 2012. Vol. 33(1). P. 46-54. DOI: 10.1016/j.mam.2011.10.002.
32. Cullberg K.B., Larsen J.Ø., Pedersen S.B., Richelsen B. Effects of LPS and dietary free fatty acids on MCP-1 in 3T3-L1 adipocytes and macrophages in vitro // *Nutrition Diabetes*. 2014. Vol. 4(3). P. 113. DOI: 10.1038/ntd.2014.10.
33. Olona A., Hateley C., Muralidharan S., Wenk M.R., Torta F., Behmoaras J. Sphingolipid metabolism during Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated macrophage activation // *Br J Pharmacol*. 2021. Vol. 178(23). P. 4575-4587. DOI: 10.1111/bph.15642.
34. Nicholas D.A., Zhang K., Hung C., Glasgow S., Aruni A.W. Palmitic acid is a toll-like receptor 4 ligand that induces human dendritic cell secretion of IL-1 β // *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0176793.
35. Paes-Colli Y., Aguiar A.F.L., Isaac A.R., et al. Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice // *Front Cell Neurosci*. 2022. Vol. 16. P. 917164. DOI: 10.3389/fncel.2022.917164.
36. Cascio M.G. PUFA-derived endocannabinoids: an overview // *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2013. Vol. 72(4). P. 451-459. DOI: 10.1017/S0029665113003418.
37. Augustin S.M., Lovinger D.M. Functional Relevance of Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity in the Central Nervous System // *ACS Chem Neurosci*. 2018. Vol. 9(9). P. 2146-2161. DOI: 10.1021/acchemneuro.7b00508.
38. Jones P.J., Lin L., Gillingham L.G., Yang H., Omar J.M. Modulation of plasma N-acyl ethanolamine levels and physiological parameters by dietary fatty acid composition in humans // *Journal of lipid research*. 2014. Vol. 55(12). P. 2655-2664. DOI: 10.1194/jlr.P051235.
39. Ramsden C.E., Zamora D., Makrissanis A., Wood J.T., Mann J.D., Faurot K.R., MacIntosh B.A., Majchrzak-Hong S.F., Gross J.R., Courville A.B., Davis J.M., Hibbeln J.R. Diet-induced changes in n-3- and n-6-derived endocannabinoids and reductions in headache pain and psychological distress // *Journal Pain*. 2015. Vol. 16. P. 707-716. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.04.007.
40. Pifferi F., Jouin M., Alessandri J.M., Haedke U., Roux F., Perrière N., Denis I., Lavielle M., Guesnet P. n-3 Fatty acids modulate brain glucose transport in endothelial cells of the blood-brain barrier // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007. Vol. 77. P. 279-286. DOI: 10.1016/j.plefa.2007.10.011.
41. Hofmann K., Rodriguez-Rodriguez R., Gaebler A. et al. Astrocytes and oligodendrocytes in grey and white matter regions of the brain metabolize fatty acids // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 10779. DOI: 10.1038/s41598-017-11103-5.