Udymovych, V. A., & Belemets, T. O. (2024). Source of polyunsaturated fatty acid and their effects on the human body. *Actual Issues of Modern Science. European Scientific e-Journal, 31*, 164-176. Ostrava: Tuculart Edition, European Institute for Innovation Development. (In Ukrainian)

DOI: 10.47451/med2024-06-01

The paper is published in Crossref, ICI Copernicus, BASE, Zenodo, OpenAIRE, LORY, Academic Resource Index ResearchBib, J-Gate, ISI International Scientific Indexing, ADL, JournalsPedia, Scilit, EBSCO, Mendeley, and WebArchive databases.

Viktor A. Udymovych, Ph.D. in Chemistry and Bioengineering, Senior Lecturer, Department of Biotechnology and Microbiology, Faculty of Biotechnology and Environmental Control, National University of Food Technologies. Kyiv, Ukraine.
ORCID 0009-0007-9263-8755
Tetiana O. Belemets, Candidate of Engineering Sciences (Ph.D.), Senior Lecturer, Department of Biotechnology and Microbiology, Faculty of Biotechnology and Environmental Control, National University of Food Technologies. Kyiv, Ukraine.
ORCID 0000-0002-6701-1711

Source of polyunsaturated fatty acid and their effects on the human body

Abstract: The problem of eating healthy food with high nutritional density as the basis of a complete diet has always been one of the most relevant in the world. After all, it's a scientifically proven fact that approximately 70% of human health and the normal functioning of all organs and systems depends on a balanced diet, in particular, we are also talking about the coordinated work of the immune system with the maintenance of the homeostasis of the entire body. The relevance of this literary study is determined by the high level of diseases (digestive organs, cardiovascular system) and disorders of the synthesis of proteins, enzymes and immunoglobulins caused by insufficient, excessive or irrational use of polyunsaturated fatty acids. Accordingly, the implementation of theoretical research, which can contribute to the prevention of the formation of this problem, is expedient. With the use of modern scientific publications, an analysis of widespread scientometric sources of information was performed in the work using the most current and most widespread global scientometric databases: Web of Science, Google Scholar, PubMed, like leading foreign publishing houses: Cell, Medicine, Biochemical pharmacology, Journal of Sports Science and Medicine, Journal of Lipids, etc. The study object is the metabolic processes in the human body, like the work of the cellular and humoral links of the immune system for changes caused by the daily consumption of a sufficient amount of polyunsaturated fatty acids. The purpose of the conducted theoretical research is to improve the understanding of the significance of the daily intake of polyunsaturated fatty acids with food, delineation of the most rational for consumption of food products with a high percentage of them, like, most significantly, a description of their direct impact on the work of the immune system. Materials are the latest and publicly available works of world scientists in leading and specialized periodicals, regarding issues of immunological impact, sources and biotechnological aspects of obtaining polyunsaturated fatty acids using producer microorganisms. The work presents data on medical and biological studies of the norms recommended by nutritionists for the use of essential fatty acids (4...6% of the energy ration), needs according to gender (80...150 g/day for men and 65...100 g/day for women), as well as the effectiveness of additional intake of n-3 acids in various diseases, diet therapy, corrections of lipid metabolism disorders, etc. By using information sources from world scientometric databases, the article presents a theoretical analysis of the influence of daily consumption of the amount of polyunsaturated fatty acids recommended by nutritionists, like the ratio of n-6 : n-3 families on the processes of oxidative stress, anabolism and catabolism, metabolic flexibility and strength of muscle fibers in athletes. Described the effect of eicosanoids under the condition of their synthesis in large quantities on immunological and metabolic processes in the human body is described.

An impact analysis was carried out of arachidonic and docosahexaenoic acids on the neuroprotective properties of the human brain and the production of a wide range of mediators with a potentially negative impact on its activity and functioning. Particular attention is paid to alternative sources of obtaining polyunsaturated fatty acids, including n-6 and n-3, by the method of biotechnological accumulation with the help of biosynthesis using various biological agents (bacteria, mycelial fungi, microalgae). In particular, the pros and cons of such promising microorganisms (with/without genome modification) as: *Mortierella alpina, Thraustochytrium sp, Schizochytrium sp* are described. etc.

Keywords: immunity, polyunsaturated fatty acids, n-3, n-6, sources of polyunsaturated fatty acids, eicosanoids, phagocytosis.

Віктор Миколайович Удимович, Ph.D. (хімічна та біоінженерія), старший викладач, кафедра біотехнології і мікробіології, факультет біотехнології та контролю навколишнього середовища, Національний університет харчових технологій. Київ, Україна.
ORCID 0009-0007-9263-8755
Тетяна Олександрівна Белемець, кандидат технічних наук, старший викладач, кафедра біотехнології і мікробіології, факультет біотехнології та контролю навколишнього середовища, Національний університет харчових технологій. Київ, Україна.
ORCID 0000-0002-6701-1711

Джерело поліненасичених жирних кислот і їх вплив на організм людини

Анотація: Проблематика вживання здорової їжі з високою нутрітивною щільністю, як основи повноцінного раціону, завжди була однією з найактуальніших у світі. Адже науково доведеним є той факт, що приблизно 70 % здоров'я людини та нормальне функціонування усіх органів та систем, залежить від збалансованого харчування, зокрема мова також йде і про злагоджену роботу імунної системи з підтриманням гомеостазу усього організму. Актуальність даного літературного дослідження визначається високим рівнем захворювань (органів травлення, серцево-судинної системи) та порушеннями синтезу білків, ферментів й імуноглобулінів викликаних недостатнім, надмірним або ж не раціональним вживанням поліненасичених жирних кислот. Відповідно здійснення теоретичного дослідження, котре може сприяти попередженню утворення даної проблематики є доцільними. Із використанням сучасних наукових публікацій, у роботі проведено аналіз розповсюджених наукометричних джерел інформації з застосуванням актуальних і найбільш поширених світових наукометричних баз даних: Web of Science, Google Scholar, PubMed, а також провідних закордонних видавництв: Cell, Medicine, Biochemical pharmacology, Journal of Sports Science and Medicine, Journal of Lipids, та ін. Об'єктом дослідження є метаболічні процеси в організмі людини, а також робота клітинної та гуморальної ланок імунної системи на предмет змін обумовлених щоденним споживанням достатньої кількості поліненасичених жирних кислот. Метою здійсненого теоретичного дослідження є покращення розуміння важливості щоденного надходження з їжею поліненасичених жирних кислот, окреслення найбільш раціональних для вживання харчових продуктів з їх високим відсотковим вмістом, а також, що є найбільш важливим, опис їх безпосереднього впливу на роботу імунної системи. Матеріалами досліджень є новітні й публічно доступні праці світових вчених у провідних та спеціалізованих періодичних виданнях, щодо питань імунологічного впливу, джерел і біотехнологічних аспектів отримання поліненасичених жирних кислот із використанням мікроорганізмів-продуцентів. У праці приведені дані щодо медико-біологічних досліджень рекомендованих дієтологами норм для вживання ессенціальних жирних кислот (4…6% енергетичного раціону), потреб у відповідності до статі (80…150 г/добу для чоловіків і 65…100 г/добу для жінок), а також ефективність від додаткового надходження кислот родини ω-3 при

різноманітних захворюваннях, дієтотерапії, корекцій порушення метаболізму ліпідів, тощо. За використання інформаційних джерел зі світових наукометричних баз даних, у статі представлено теоретичний аналіз на тему впливу щоденного вживання рекомендованої дієтологами кількості поліненасичених жирних кислот, а також співвідношення родин n-6 : n-3 на процеси окислювального стресу, анаболізму й катаболізму, метаболічну гнучкість та силу м'язових волокон у спортсменів. Окреслено дію ейкозаноїдів за умови їх синтезу у великих кількостях на імунологічні та метаболічні процеси в організмі людині. Здійснено аналіз впливу арахідонової і докозагексаєнової кислот на нейропротекторні властивості людського мозку та виробництво широкого спектру медіаторів з потенційно негативним впливом на його активність й функціонування. Особлива увага звертається на альтернативні джерела отримання поліненасичених жирних кислот, включно з n-6 та n-3, методом біотехнологічного накопичення за допомогою біосинтезу із використанням різноманітних біологічних агентів (бактерій, міцеліальних грибів, мікроводоростей). Зокрема описано плюси та мінуси таких перспективних мікроорганізмів (з/без модифікації геному), як: *Mortierella alpina, Thraustochytrium* sp, *Schizochytrium* sp. та ін.

Ключові слова: імунітет, поліненасичені жирні кислоти, n-3, n-6, джерела поліненасичених жирних кислот, ейкозаноїди, фагоцитоз.

Вступ

Жирні кислоти, як правило, є вуглеводневими ланцюгами з карбоксильною групою на одному кінці та метильною групою на іншому кінці. За ступенем ненасиченості найбільш поширені харчові жирні кислоти поділяються на три великі класи: насичені жирні кислоти, мононенасичені жирні кислоти і поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) в межах ацильного ланцюга (*Mariamenatu et al., 2021*; *Saini et al., 2018*). З точки зору ступеня поширення, здоров'я та харчування людини сімейства n-6 і n-3 є найважливішими природними ПНЖК. При цьому усі поживно важливі поліненасичені жирні кислоти згруповані в категорії Омега-3 і Омега-6 на основі положення першого подвійного зв'язку від кінця метилової або Омега жирної кислоти. Термін «Омега-3» або «Омега-6» стосується положення першого подвійного зв'язку в вуглецевому ланцюзі, рахуючи від метильного кінця жирної кислоти. Окрім того існує систематична номенклатура для ПНЖК, яка вказує на розташування подвійних зв'язків з посиланням на перший вуглець у карбоксилатній групі (*Mariamenatu et al., 2021*).

До комплексу поліненасичених жирних кислот відносяться ліпідні структури, які мають більше ніж один подвійний карбоновий зв'язок у своїй будові та зазвичай включають кілька подібних зв'язків. Відповідно до збільшення ланцюга подвійних карбонових зв'язків існує поділ на омега-3 (n-3) та омега-6 (n-6) поліненасичені жирні кислоти. Зокрема рід омега-3 ПНЖК включає: α-ліноленову кислоту, стеаридонову кислоту, ейкозапентаєнову кислоту, клупанодонову кислоту, тетракозапентаєнову та докозагексаєнову кислоти; до роду омега-6 ПНЖК відносяться: лінолева кислота, дигомо-γ-ліноленова та арахідонова кислоти (*Mariamenatu et al., 2021*).

Достатньо давно охарактеризовані ПНЖК отримали наукове підтвердження свого вагомого значення у щоденному харчовому раціоні людини, особливо групи омега-3, за рахунок позитивного впливу на розвиток й оптимальне функціонування імунної системи.

Справа в тому, що композицію жирних кислот клітин імунної системи можна моделювати завдяки дії дієтичних жирів, а результати в композиції – мати вплив на реактивність та функціонування імунних клітин за достатньо короткий період. ПНЖК можуть діяти на імунний статус за допомогою кількох механізмів: інгібування метаболічного процесу синтезу арахідонової кислоти, модифікація внутрішньоклітинних ліпідів, вироблення протизапальних медіаторів, а також активація ядерних рецепторів. При чому результат кожного із зазначених шляхів характеризується своїм специфічним імуномодулюючим ефектом (*Al-Khalaifah, 2020*).

Об'єктом дослідження є метаболічні процеси в організмі людини, а також робота клітинної та гуморальної ланок імунної системи на предмет змін обумовлених щоденним вживанням достатньої кількості поліненасичених жирних кислот.

Метою здійсненого теоретичного дослідження є покращення розуміння важливості щоденного надходження з їжею поліненасичених жирних кислот, окреслення найбільш раціональних для вживання харчових продуктів з їх високим відсотковим вмістом, а також, що є найбільш важливим, опис їх безпосереднього впливу на роботу імунної системи людини.

Основним завданням дослідження є опрацювання наукових джерел інформації використовуючи праці таких світових вчених як Wu, Gammone, Dyall, Mariamenatu, Zhang та ін., задля більш глибокого розуміння впливу ПНЖК на роботу клітин імунної системи.

Результати дослідження

Вплив систематичного вживання ПНЖ на організм та імунну систему людини

Попри класичні думки про ліпідні структури у якості джерела енергії, омега-3 та омега-6 ПНЖК також відіграють доволі суттєві функції у ряді метаболічних процесів в організмі. У відповідності до опублікованих даних медико-біологічних досліджень, надходження жирних кислот з їжею повинно мати систематичний характер (4…6% енергетичного раціону забезпечується за рахунок вживання ессенціальних жирних кислот), але з урахуванням відповідних норм встановлених дієтологами: 80…150 г/добу для чоловіків та 65…100 г/добу для жінок. Окремо слід зауважити, що не менше 30% від загальної кількості спожитого жиру повинно припадати саме на натуральні жири рослинного походження (олії) (*Belemets et al., 2016*).

Аналіз повсякденного раціону середньостатистичної людини виявив значні відхилення від норм збалансованого харчування, які призводять до порушення синтезу гормонів, ферментів, білків та імуноглобулінів. Як наслідок це запускає ряд запальних процесів та захворювань (порушення метаболізму, ожиріння, захворювання серцево-судинної системи й органів травлення). Зокрема більш ранні дослідження на тваринах та людях демонструють, що тип і кількість жирної кислоти напряму пов'язані із впливом на імунну відповідь (*Gandra, et al., 2016*).

Нині споживання ПНЖК родин омега-6 та омега-3 знаходиться у співвідношеннях 10:1…30:1, що призводить до порушення ліпідного обміну. Важливим тут є те, що арахідонова кислота котра вступає у реакцію з вітамінами групи В, синтезується саме з ліноленової кислоти. При цьому надлишок синтезу арахідонової кислоти (більше 2 г/добу) є тригером низки смертельно небезпечних процесів. Саме тому завжди необхідно

блокувати джерело синтезу арахідонової кислоти за рахунок споживання більшої кількості ліноленової (n-3). Їх науково обґрунтоване співвідношення повинно складати 10:1 – для здорового верства населення та 3:1…5:1 – при наявних порушеннях ліпідного обміну (*Belemets et al., 2021a*).

До прикладу, за даними наведеними у статті (*Gammone et al., 2019*) відзначено вплив омега-3 на запальні процеси при захворюваннях серцево-судинної системи, оскільки вони приймають участь у регулюванні артеріального тиску, покращують процес згортання крові, а також застосовуються у якості профілактики дисфункцій обумовлених інтенсивними навантаженнями.

Справа у тому, що під час суттєвих фізичних вправ чи тренувань у клітинах організму людини трапляється окислювальний стрес, який напряму є пов'язаним із порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу. За умови значних фізичних навантажень (силових вправ) може настати окисне пошкодження клітинних компонентів. У цьому випадку спостерігається процес утворення вільних радикалів скелетними м'язами (під час скорочень) з подальшим окисленням інших молекул організму для власної стабілізації. Подібний окислювальний стрес негативно відображається на функціонуванні клітин, що у свою чергу призводить до розвитку гострої втоми як серед професійних спортсменів, так і серед початківців.

Окрім того при фізичних вправах вірогідним також є негативний вплив на імунну систему в цілому у вигляді небажаного імуномодулюючого ефекту, що може відображатися у збільшенні можливості потрапляння різних інфекційних агентів. Як наслідок: посилення вироблення протизапальних цитокінів, а також зниження їх функціонування (*Gammone et al., 2019*, *Black et al., 2018*).

Окислювальний стрес, як результат утворення киснево-центрованих радикалів, має властивість пригнічувати активність нейтрофілів, а також зменшувати проліферацію імунокомпетентних клітин (Т- і В-лімфоцитів), що негативно відображається на роботі кожної із ланок імунної системи (*Gammone et al., 2019*). Тому при проведенні регулярних тренувань, для зменшення негативного впливу на функціонування клітин і організму у цілому, рекомендується вживати додаткові джерела омега-3, оскільки наявність ейкозопентаєнової кислоти може покращувати метаболічну гнучкість м'язів та збільшувати м'язову силу у спортсменів (*Gammone et al., 2019*).

Зазначені вище результати досліджень добре узгоджуються з представленими у наступних працях (*Lembke et al., 2014*; *Corder et al., 2016*; *Tinsley et al., 2017*), згідно з якими ПНЖК родини омега-3 мають властивості покращувати м'язовий анаболізм й катаболізм як серед хворих, так і серед здорових верств населення. Як наслідок – збільшення м'язової маси та її сили у людей різного віку/статті.

Даний вплив ПНЖК на роботу імунної системи можна пояснити наявністю фосфоліпаз, що активно приймають участь в окисленні та підвищують проникність клітинних мембран. Зокрема такі довголанцюгові кислоти як арахідонова та ейкозопентаєнова – від'єднуються від мембранних фосфоліпідів й піддаються окисленню до відповідних ліпідних медіаторів за допомогою ферментів оксигенази, циклооксигенази та цитохрому P450 (*Mariamenatu et al., 2021*; *Saini et al., 2018*).

Загально відомими нині є властивості ПНЖК n-3 посилювати фагоцитарну активність у дослідах на лабораторних мишах. Відтак у праці (*Gutiérrez et al., 2019*) зазначається, що додавання докозагексаєнової кислоти *in vitro* до відокремлених перитонеальних нейтрофілів обумовлює підвищення їх фагоцитарної й фунгіцидної здатностей на 35%. Отримані результати мають свою актуальність і для кіз, у яких поліморфоядерні лейкоцити посилювали свою здатність до поглинання *E. Coli* за умови інкубації разом з ейкозапентаєновою і докозагексаєновою кислотами.

Перелічені ефекти властиві і для людей, що підтверджується рядом експериментів у яких 10-ом учасникам упродовж 60 днів додавали до раціону риб'ячий жир з 26% докозагексаєнової кислоти та 54% ейкозапентаєнової кислоти, що призводило до збільшення фагоцитарної активності нейтрофілів на 62%.

На противагу опубліковані результати іншого проведеного дослідження (*Lim et al., 2017*) у якому добровольці споживали кукурудзяну олію або ейкозапентаєнову кислоту, які не продемонстрували значного впливу на фагоцитарну здатність агранулоцитів.

Відзначається, що наявність у раціоні ейкозопентаєнової та докозогексаєнової кислот призводить до збільшення їх часток у нейтрофілах та моноцитах. Це у свою чергу і формує протизапальний ефект від вживання омега-3 з подальшим зменшенням продукції інтерлейкінів IL-1 та IL-6, – позитивно відображається на хворих з ревматоїдним артритом або сильним болем у суглобах, який може виникати при повторних системних навантаженнях (*Gammone et al., 2019*).

Добре відомими роботами на дану тематику є (*Gomez-Larrauri et al., 2020*; *Dyall, 2017*), де продемонстровано що різноманітні ліпіди мають біологічно активні властивості, які виникають з гліцероліпідів, – лізофосфатидна кислота та фактор активації тромбоцитів (*Dyall et al., 2022*). У свою чергу це відобразилося у формуванні терміну оксиліпін, котрий показує оксигеновмісні сполуки, які утворюються із жирних кислот, організованих моно- або діоксигеназною оксигенацією для подальшого охоплення біологічно активних ліпідних медіаторів. Утворення оксиліпінів відбувається переважно через ферментативні шляхи як циклооксигенази (гемвмісні ферменти з оксигеназною і пероксидазною активностями з подальшою оксигенацією жирних кислот з утворенням простагландинів) та ліпоксигенази (діоксигенази, котрі каталізують утворення гідропероксидів жирних кислот та їх метаболітів) (*Dyall et al., 2022*; *Kirkby N.S. et al., 2016*).

Варто також згадати про імуномодулюючу дію таких ейкозаноїдів (оксигеновані похідні C_{20}ПНЖК), як арахідонова та ейкозопентаєнова кислоти з прозапальними або протизапальними властивостями, разом з аутакоїдами, котрі походять з C_{22}ПНЖК (переважно докозогексаєнова кислота) й мають нейропротектини та здатність зменшувати запальні процеси в організмі людини (*Saini et al., 2018*).

Відтак ейкозаноїди, під час синтезу у великих кількостях, впливають на наступні імунологічні та метаболічні процеси: на активацію лейкоцитів, агрегацію тромбоцитів, регуляцію шлункової секреції, кровотечу, бронхоконстрикцію, бронходилатацію та сигналізацію болю в нервових клітинах, мають властивості до регуляції запалення та роботи імунітету, кровоносних судин, синаптичної пластичності, росту клітин, сну, відчуття болю, тощо (*Saini et al., 2018*).

Наявність кислот дає змогу на належному рівні функціонувати імунній системі, яка є життєво важливою для захисту від патогенних мікроорганізмів, таких як бактерії та віруси. Окрім того імунна система відіграє центральну роль у забезпеченні толерантності до власних тканин, нешкідливих мікроорганізмів, які складають нормальну мікрофлору людини та потенційних алергенів у продуктах харчування. При цьому імунна відповідь включає значну проліферацію клітин, а самі ж поліненасичені жирні кислоти – відіграють ключову роль у її підтримці та регуляції. Зокрема ПНЖК є важливими джерелами енергії для клітин імунної системи, а також життєво важливими структурними й функціональними компонентами мембран імунних клітин (*Calder, 2018*).

Разом з тим загальновідомими є дані щодо ефективності додаткового застосування кислот групи n-3 при лікування різного класу захворювань; за умови збільшення частки споживання даних жирних кислот спостерігається підвищення ефективності дієтотерапії, корекція порушень метаболізму ліпідів у хворих на цукровий діабет II типу, зниження раніше підвищеної активності фосфоліпаз А1 і А2, котрі є відповідальними за дегенерацію фосфоліпідів у процесі клітинного метаболізму (*Belemets et al., 2021b*).

Варто також зазначити, що арахідонова та докозагексаєнова кислоти є основними представниками ПНЖК у мозку людини, оскільки володіють нейропротекторними властивостями (*Dyall, 2015*). Ці довголанцюгові кислоти можуть надходити за рахунок харчування збагаченого ПНЖК або ж за рахунок коротколанцюгових попередників з подальшою обмеженою трансформацією у печінці. Водночас дисбаланс раціону у споживанні між n-3 і n-6 не тільки ставить під загрозу вміст довголанцюгових ПНЖК у мозку, але й також може впливати на виробництво широкого спектру медіаторів з потенційно негативним впливом на його активність та функціонування (*Dyall, 2017*).

Попри усі наведені вище переваги, надмірне споживання у раціоні омега-3 може мати й негативний вплив пов'язаний зі змінами функціонування тромбоцитів. Надмірна кількість ейкозопентаєнової і докозогексаєнової кислот призводить до утворення та накопичення тромбоксану A_3, який не так активно впливає на активацію тромбоцитів ніж тромбоксан A_2. Відповідно, збій активації тромбоцитів через різні ейкозаноїди може призводити до антитромботичного ефекту з подальшим погіршенням процесу загоєння ран, особливо після травмувань або операційних втручання. При цьому додатковим негативним наслідком насиченого споживання омега-3 є перекисне окислення ліпідів з утворенням вільних радикалів, що впливає на стабільність клітинних мембран (*Gammone et al., 2019*).

Отже, хоча n-3 і n-6 сприймаються як сприятливі для здоров'я біологічно активні речовини, за їх надмірного щоденного споживання спостерігається антагоністичний (протилежний) вплив на метаболічні функції в організмі людини, що згодом може призвести до появи багатьох патологічних процесів, якщо баланс «антагоністичних метаболічних функцій» не зміниться (*Saini et.al, 2018*). При цьому омега-3 і омега-6 відповідають за протилежні метаболічні функції, відіграючи значну роль у регулюванні гомеостазу організму, прозапальних і протизапальних процесів (за допомогою локально діючих біоактивних сигнальних ліпідів), агрегації та антиагрегації тромбоцитів. Як правило, n-6 посилює запалення, агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію, тоді як n-3 пригнічує запалення, агрегацію тромбоцитів та посилює вазодилатацію (*Kwon et al., 2020*).

***Рослинні, тваринні та мікробіологічні джерела ПНЖК родин* n-3 та n-6**

α-ліноленова та лінолева кислоти є двома базовими ПНЖК, які повинні надходити зі щоденного раціону харчування, оскільки людський організм не здатен до їх самостійного синтезу. Джерелами омега-3, зазвичай, виступають різноманітні зелені овочі, насіння олійних культур (на кшталт льону), океанська риба (сардини, лосось або ж тунець) (*Simopoulos, 2016*).

α-ліноленова кислота входить до складу хлоропластів культивованих зелених листових овочів (цвітна капуста, брокколі, салат), насіння та горіхів (волоський горіх), букових, сої, ріпаку, червоної й чорної смородини, а також різноманітних фруктів на кшталт авокадо, малини та полуниці. Деяка її кількість наявна у диких їстівних рослинах як *Verbena officinalis* L., *Chenopodium album* L., *Picris echioides* L. та *Sonchus oleraceus* L.

Лінолева ж кислота у великій кількості міститься в насінні таких рослин як: виноград, ріпак, мак, коноплі та мигдаль; у горіхах: бразильському, волоському, кедровому (*Mariamenatu, 2021*).

Омега-6 у свою чергу входить до складу різноманітних рослинних олій (соняшникова, соєва, кукурудзяна), які набули широкого використання під час приготуванні їжі (*Bentsen, 2017*; *Sokoła-Wysoczańska et al., 2018*). Арахідонова кислота знаходиться переважно у фосфоліпідах зернових продуктів тварин і птиці, таких як: м'ясо, сало, індичий жир, вершкове масло та яєчні ліпіди. Ейкозопентаєнова та докозагексаєнова кислоти у достатній кількості знаходяться у жирній морській рибі й риб'ячому жирі з лосося, скумбрії, сардинах, анчоусах, форелі, а також в оліях мікроводоростей (*Sokoła-Wysoczańska et al., 2018*; *Harwood, 2019*; *Ruiz-Lopez et al., 2020*; *Simopoulos, 2020*).

Водночас потрібно розуміти, що із наземних рослин, овочів, тварин, омега-3 і омега-6 неможливо отримати у достатній кількості (з біологічної точки зору), а такі морські джерела кислот як риба, риб'ячий жир і олія мікроводоростей є не однаково доступними за ціновою політикою для переважної більшості населення. Зокрема потрібно додати, що отримання ПНЖК з морської риби, як основного джерела, збільшує антропогенне навантаження на біоценоз океанів, морів та негативно відображається на екологічному стані планеті загалом (*Mariamenatu, 2021*).

Варто також зазначити, що сучасне сільське господарство приділяє увагу виключно питанню виробництва, тобто продовольчій безпеці, а не функціональній продовольчій безпеці. Як наслідок спостерігаємо збагачення омега-6 та суттєве зниження кількості омега-3 у більшості продуктів щоденного вжитку. Відтак зміна системи культивування рослин у сільському господарстві задля отримання кормів для диких тварин – демонструє використання зерна злаків позбавленого омега-3 ПНЖК (корм для домашньої худоби), що у свою чергу впливає на зміни профілю ПНЖК вироблених з них харчових продуктів (м'ясо тварин, яйця та навіть риба) (*Simopoulos, 2020*).

Альтернативою до отримання і накопичення поліненасичених жирних кислот виступає їх біотехнологічна продукція за допомогою біосинтезу різноманітними біологічними агентами, як мікроводорості, гриби та бактерії.

Штами мікроводоростей *Schizochytrium* sp. та *Thraustochytrium* sp. BM2 були предметом значної кількості досліджень завдяки високій продукції поліненасичених жирних кислот,

особливо докозогексаєнової кислоти за умови інтенсивної аерації під час біосинтезу (*Ren et al., 2017*; *Chen et al., 2020*).

Відповідно до інформації, що наведена у (*Md Norashikin et al., 2018*) іншим можливим продуцентом ПНЖК є *Chlorella vulgaris*. Авторами статті описується зміна культури *Chlorella vulgaris* за рахунок її модифікації трансгенними лініями Ch-TL1 та Ch-TL2. Окрім модифікації геному було проведено відбір і корекцію складу поживного середовища для біологічного агента з високим й низьким вмістом нітратів, відповідно для визначення росту, виробництва біомаси, загального вмісту олії, а також жирнокислотного профілю. Це дало змогу збільшити експресію генів з подальшим накопичення пальмітинової, стеаринової, олеїнової й лінолевої кислот.

На сьогоднішній день одним з перспективних продуцентів для отримання поліненасичених жирних кислот є *Mortierella alpina*. Особливістю цих грибів є утворення насичених жирних кислот з подальшою модифікацією і подовженням подвійного ланцюга. Водночас недоліком використання *Mortierella alpina* є створення особливо «ніжних» умов культивування, що відображається у низькій швидкості перемішування й подачі аераційного повітря через особливість морфології культури. При цьому застосування періодичного режиму культивування, внесення підживлюючого розчину поживного середовища упродовж 6 діб за оптимального режиму подачі аераційного кисню, дає змогу отримати на виході 18 г/л ліпідів, серед яких арахідонової кислоти міститься приблизно 42% (*Wu et al., 2017*).

Іншим перспективним продуцентом *γ*-ліноленової кислоти нині є *Mucor circinelloides* – типовий олійний нитчастий гриб, який широко використовується упродовж останніх десятиліть. Одним з чинників синтезу поліненасичених жирних кислот, за використання даної культури, є активність дельта-12 або ж дельта-6 десатураз; надекспресія дельта-6-десатурази відіграє важливу роль у синтезі *γ*-ліноленової кислоти та решти похідних омега-6 (*Zhang et al., 2017*).

Обговорення

На сьогоднішній день споживання ПНЖК класу n-6 у раціоні середньостатистичної людини – значно перевищує кількість n-3. При цьому арахідонова кислота дає початок сімейству ейкозаноїдів (медіаторів запалення) завдяки яким регулює виробництво цитокінів, діяльність запальних клітин та впливає на гомеостаз. Ось чому важливо корегувати кількість утвореної арахідонової кислоти нівелюючи її вживанням більшої кількості ліноленової кислоти (n-3) та дотримуючись рекомендованих дієтологами норм співвідношень n-6 : n-3. Окремо також слід зазначити здатність n-3 посилювати фагоцитарну активність

Хоча наразі джерелами поліненасичених жирних кислот виступає велика кількість рослин, особливо відомими та поширеними залишаються риба, риб'ячий жир та рослинні олії, зокрема лляна олія, яка відрізняється найбільшим вмістом n-3 з-поміж інших. Враховуючи достатньо високу вартість зазначених продуктів харчування, досить перспективним є отримання поліненасичених жирних кислот завдяки використанню мікроорганізмів та біотехнологічного накопичення шляхом застосування процесів

біосинтезу. Наразі з цією метою вже використовують наступні продуценти: *Chlorella vulgaris, Mortierella alpina, Schizochytrium* sp. та *Thraustochytrium* sp.

Загалом компоненти як природнього так і набутого імунітету, разом із продукцією ключових запальних цитокінів, можу піддаватись впливу ПНЖК класу n-3. Незважаючи на те що деякі ефекти спровоковані n-3 можуть бути викликані модуляцією типів й кількістю утворених ейкозаноїдів, вірогідно що дані жирні кислоти можуть викликати свої ефекти за допомоги незалежних від ейкозаноїдів механізмів. Такі властивості обумовлені n-3 можуть бути використані у якості терапії хронічних і гострих запалень, а також розладів, що включають неправильно активовану імунну відповідь.

Важливо відзначити, що отримані результати (*in vitro*) позитивно впливу на роботу клітин імунітету, імунокомпетентних клітин зокрема, мають місце бути на модельних лабораторних мишах та характеризуються деякою неоднозначністю отриманих наукових перспектив по відношенню до їх імуномодулюючої дії в експериментах на людях. Адже з клінічної точки зору отримані результати є невизначеними, оскільки велика кількість захворювань у людей залежить від генетичних факторів навколишнього середовища. Окрім того наявні експериментальні методи аналізу впливу ПНЖК на імунну відповідь є недостатньо чіткими й представляють різні результати, а самі дози *in vitro* та *in vivo* можуть не відповідати фізіологічним концентраціям у біологічних рідинах. Тому здійснення подальших наукових досліджень слід направити саме у русло більш глибокого та детального вивчення процесів активації імунних клітин вродженого і адаптативного імунітету.

Висновки

Згідно проведених теоретичних досліджень, за умови щоденного вживання рекомендованої дієтологами норми, ПНЖК здатні модулювати імунні відповіді, тим самим надаючи сприятливий вплив на перебіг різноманітних захворювань й запальних процесів. Зокрема ПНЖК притаманна властивість підтримувати клітинні функції та структури в організмі людини, покращувати імунні функції, регулювати метаболізм ліпідів, а також експресію генів. Нині науці відомими є кілька механізмів імуномодулюючих функцій поліненасичених жирних кислот, проте саме синтез ліпідного медіатора має велике значення з точки зору впливу на протікання запалення.

Не менш важливим є також споживання ПНЖК класів n-6 та n-3 у раціональному співвідношенні задля максимізації позитивного впливу на роботу імунітету людини. При чому n-3 жирні кислоти є протизапальними, тоді як n-6 – прозапальними. Тому загалом n-6 є менш значущими й в основному використовуються у якості контролю для ПНЖК n-3 у наукових дослідженнях.

Відтак споживання жирних кислот n-3 – зменшує кількість арахідонової кислоти у клітинних мембранах і, таким чином, доступу для виробництва ейкозаноїдів. Тобто n-3 ПНЖК діють як антагоністи по відношенню до арахідонової кислоти. Що ж до імуномодулюючих властивостей n-3, то найбільш важливим механізмом є виробництво біоактивних похідних жиру або оксиліпінів.

Одним із найкращих джерел n-3 й досі залишаються риба, риб'ячий жир та рослинні олії. Проте пропозиція щоденного вживання риби людиною не є стійкою, тому наразі

все більшої популярності отримують альтернативні джерела – олії з насіння, водоростеві олії, тощо.

Отже, поліненасичені жирні кислоти обох типів регулюють запалення, впливають на роботу імунної системи, кровоносних судин, тромбоцитів, клітинних функцій, експресії генів, а також синаптичної пластичності й клітинного росту. Поміж іншим n-3 і n-6 відіграють важливу роль у складі всіх клітинних мембран, де приймають участь у гомеостазі для правильного функціонування мембранних білків.

Conflicts of Interest

The authors declared that there is no conflict of interest.

Список джерел інформації:

Al-Khalaifah, H. (2020). Modulatory effect of dietary polyunsaturated fatty acids on immunity, represented by phagocytic activity. *Frontiers in Veterinary Science*, *7*, 569939. https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569939

Balić, A. et al. (2020). Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3):741. https://doi.org/10.3390/ijms21030741

Belemets, T. et al. (2016). Optimization of composition of blend of natural vegetable oils for the production of milk-containing products. *Eastern European Journal of Advanced Technologies*, *5* (11), 4-9. https://doi.org/10.21303/2504-5695.2016.00192

Belemets, T. et al. (2021a). Evaluation of oxidity resistance of milk-containing products based on blending of vegetable oils. *Technology Audit and Production Reserves*, *1*(3), 57. https://doi.org/10.15587/2706-5448.2021.225530

Belemets, T. et al. (2021b). Impact of vegetable oils on the fatty acid composition of milk-containing product. *Journal of Hygienic Engineering and Design*, *34*, 150-160. UDC 637.1.043.07:543.54

Bentsen, H. (2017). Dietary polyunsaturated fatty acids, brain function and mental health. *Microbial Ecology in Health and Disease*, *28*. https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1281916

Black, K. E. et al. (2018). Adding omega-3 fatty acids to a protein-based supplement during pre-season training results in reduced muscle soreness and the better maintenance of explosive power in professional Rugby Union players. *European Journal of Sport Science*, 10, 1357-1367. https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1491626

Calder, P. C. (2018). Metabolism of Polyunsaturated Fatty Acids by Cells of the Immune System *Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism*, *8*, 135-155. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811230-4.00008-9

Chen, C.-Y. et al. (2020). Enhanced production of microalgal lipids using a heterotrophic marine microalga Thraustochytrium sp. BM2. *Biochemical Engineering Journal*, *154*. https://doi.org/10.1016/j.bej.2019.107429

Corder, K. et al. (2016). Effects of Short-Term Docosahexaenoic Acid Supplementation on Markers of Inflammation after Eccentric Strength Exercise in Women. *Journal of Sports Science and Medicine, 15*(1), 176-183. PMID 26957941

Dyall S. C. (2015). Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*, 52. https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00052

Dyall, S. C. (2017). Interplay between n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids and the endocannabinoid system in brain protection and repair. *Lipids*, *52*(11), 885-900. https://doi.org/10.1007/s11745-017-4292-8

Dyall, S. C. et al. (2022). Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. *Progress in Lipid Research*, *86*, 101165. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101165

Gammone, M. A. et al. (2019). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport *Nutrients, 11*(1), 46. https://doi.org/10.3390/nu11010046

Gandra, J. R. et al. (2016). Effects of whole flaxseed, raw soybeans, and calcium salts of fatty acids on measures of cellular immune function of transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *99*(6), 4590-4606. https://doi.org/10.3168/jds.2015-9974

Gomez-Larrauri, A. et al. (2020). Role of bioactive sphingolipids in physiology and pathology. *Essays Biochem*, *64*(3), 579-589. https://doi.org/10.1042/EBC20190091

Gutiérrez, S. et al. (2019). Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(20), 5028. https://doi.org/10.3390/ijms20205028

Harwood, J. L. (2019). Algae: Critical Sources of Very Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids *Biomolecules, 9*(11), 708, https://doi.org/10.3390/biom9110708

Kirkby, N. S. et al. (2016). Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF-κB and NFAT transcriptional pathways *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(2), 434-439. https://doi.org/10.1073/pnas.1517642113

Kwon, S. Y. et al. (2020). Oxidised metabolites of the omega-6 fatty acid linoleic acid activate dFOXO. *Life Science Alliance*, *3*(2). https://doi.org/10.26508/lsa.201900356

Ledesma-Amaro, R. et al. (2018). Pathway Grafting for Polyunsaturated Fatty Acids Production in Ashbya gossypii through Golden Gate Rapid Assembly. *American Chemical Society Publications*, 7(10), 2340-2347. https://doi.org/10.1021/acssynbio.8b00287

Lembke, P. et al. (2014). Influence of Omega-3 (N3) Index on Performance and Wellbeing in Young Adults after Heavy Eccentric Exercise. *Journal of Sports Science and Medicine, 15*(1), 176-183. PMID: 24570619

Lim, J. J. et al. (2017). Diversity and versatility of phagocytosis: roles in innate immunity, tissue remodeling, and homeostasis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *7*, 191. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00191

Mariamenatu, A. H., & Abdu, E. M. (2021). Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their "Balanced Antagonistic Metabolic Functions" in the Human Body. *Journal of Lipids*. https://doi.org/10.1155/2021/8848161

Md Norashikin, N. et al. (2018). Metabolic engineering of fatty acid biosynthesis in Chlorella vulgaris using an endogenous omega-3 fatty acid desaturase gene with its promoter. *Algal Research*, *31*, 262-275. https://doi.org/10.1016/j.algal.2018.02.020

Ren, L. J. et al. (2017). Enhancement of docosahexaenoic acid synthesis by manipulation of antioxidant capacity and prevention of oxidative damage in Schizochytrium sp. *Bioresource Technology, 223*, 141-148. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.10.040

Ruiz-Lopez, N. et al. (2015). Modifying the lipid content and composition of plant seeds: engineering the production of LC-PUFA *Applied Microbiology and Biotechnology, 99*(1), 143-154. https://doi.org/10.1007/s00253-014-6217-2

Saini, R. K., & Keum, Y.-S. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance – a review. *Life Sciences*, *203*, 255-267. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049

Simopoulos, A. P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients, 8*(3), 128. https://doi.org/10.3390/nu8030128

Simopoulos, A. P. (2020). Omega-6 and omega-3 fatty acids: Endocannabinoids, genetics and obesity *Lipids and Health,* 27. https://doi.org/10.1051/ocl/2019046

Sokoła-Wysoczańska, E. et al. (2018). Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in cardiovascular system disorders – a review. *Nutrients*, *10*, 1561. https://doi.org/10.3390/nu10101561

Tinsley, G. M. et al. (2017). Effects of Fish Oil Supplementation on Postresistance Exercise Muscle Soreness. *Journal of Dietary Supplements, 14*(1), 89-100. https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1205701

Wu, W.-J. et al. (2017). An efficient multi-stage fermentation strategy for the production of microbial oil rich in arachidonic acid in Mortierella alpina. *Bioresources and Bioprocessing*, *4*, 8. https://doi.org/10.1186/s40643-017-0138-8

Zhang, Y. et al. (2017). Improved γ-linolenic acid production in Mucor circinelloides by homologous overexpressing of delta-12 and delta-6 desaturases. *Microbial Cell Factories*, *16*, 113. https://doi.org/10.1186/s12934-017-0723-8