РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 456 985** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008134874/15, 19.02.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.02.2007

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
28.02.2006 US 60/777,345

(43) Дата публикации заявки: **10.04.2010** Бюл. № 10

(45) Опубликовано: **27.07.2012** Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2005/063050 A1, 14.07.2005. WO 2004012727 A1, 12.02.2004. Манцорос Х.С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека. - Международный журнал медицинской практики, 2000, №9, с.57-67. Flachs P. et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat** (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **29.09.2008**

(86) Заявка PCT:
US 2007/004421 (19.02.2007)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2007/100561 (07.09.2007)

Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр. 1, 4-й этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", пат.пов. Ю.В.Дементьевой, рег.№ 560

(72) Автор(ы):
МОРРИС Кристин (US),
РАМСЕЙ Стивен С. (US),
ЭНТОНИ Джошуа С. (US),
БРЕННА Томас Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US),
КОРНЕЛЛ РЕСЕРЧ ФАУНДЕЙШН, ИНК. (US)

RU 2456985 C2

(54) СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ СУХОЙ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ И УМЕНЬШЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к педиатрии, и может быть использована для повышения экспрессии IL-15 в скелетных мышцах младенца. Для этого младенцу вводят докозагексаеновую кислоту в количестве, приблизительно, от 15 до 30 мг на 1 кг массы тела младенца в день и от 20 мг до 60 мг арахидоновой кислоты на 1 кг массы тела в день. Такое введение также способствует понижению экспрессии IL-15 в подкожной жировой клетчатки младенца. Группа изобретений обеспечивает увеличение мышечной массы и препятствует излишнему

отложению жира, что препятствует формированию ожирения у младенца или ребенка. 2 н.п. ф-лы, 3 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):
diet // Diabetologia. 2006 Feb; 49(2): 394-7. Epub 2006 Jan 6, abstract. Reseland J.E. Reduction of leptin gene expression by dietary polyunsaturated fatty acids // J Lipid Res. 2001 May; 42(5):743-50. Raclot T. Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose // Journal of Lipid Research Volume 38, 1997, p.1963-1997. QUINN L.S. et al. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle // Endocrinology, 1995, Vol 136, 3669-3672, abstract.

RU 2456985 C2

RU 2456985 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 456 985** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008134874/15, 19.02.2007**

(24) Effective date for property rights:
19.02.2007

Priority:
(30) Convention priority:
28.02.2006 US 60/777,345

(43) Application published: **10.04.2010** Bull. 10

(45) Date of publication: **27.07.2012 Bull. 21**

(85) Commencement of national phase: **29.09.2008**

(86) PCT application:
US 2007/004421 (19.02.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/100561 (07.09.2007)

Mail address:
119034, Moskva, Prechistenskij per., 14, str. 1, 4-j ehtazh, "Goulingz Internehshnl Ink.", pat.pov. Ju.V.Dement'evoj, reg.№ 560

(72) Inventor(s):
MORRIS Kristin (US),
RAMSEJ Stiven S. (US),
EhNTONI Dzhoshua S. (US),
BRENNA Tomas Dzh. (US)

(73) Proprietor(s):
BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US),
KORNELL RESERCh FAUNDEJShN, INK. (US)

RU 2456985 C2

(54) METHOD FOR LEAN MUSCLE MASS GAIN AND FATTY TISSUE REDUCTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely to paediatrics, and may be used for increasing IL-15 expression in infant's skeletal muscles. That is ensured by introducing docosahexaenoic acid into the infant in the amount approximately 15 to 30 mg per 1 kg of infant's body weight a day and 20 to 60 mg of arachidonic acid per 1 kg of body weight. Such introduction promotes reduced IL-15 expression in infant's subcutaneous fat.

EFFECT: group of inventions provides muscle mass gain and prevents excessive fat deposition that enables avoiding obesity in an infant.

2 cl, 3 tbl, 1 ex

RU 2456985 C2

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к способу профилактики и лечения ожирения.

Уровень техники

В Соединенных Штатах Америки более 25% взрослых людей и более 14% детей и подростков страдают от ожирения. Ожирение - это медицинское состояние, для оценки которого используются различные факторы, такие как индекс массы тела (BMI, от англ. Body Mass Index, далее в тексте ИМТ) и обхват талии. Например, если у человека ИМТ превышает 30, а обхват талии превышает 40 дюймов, считается, что он страдает от ожирения. Диагноз ожирения также выставляют на основе сравнения количества жировой ткани, специализированной соединительной ткани, которая выполняет функцию хранилища жира, и сухой мышечной массы. Заболеваемость ожирением очень высока, это заболевание приводит к уменьшению продолжительности жизни, кроме того, доказано, что ожирение способствует повышению артериального давления, нарушению функции дыхания, развитию сердечных заболеваний вплоть до инфаркта, развитию диабета, гиперлипидемии, повышению уровня холестерина, развитию заболеваний желчного пузыря, подагры, некоторых типов рака и остеоартрита.

Доказано, что ожирение развивается на протяжении всей жизни, начиная с детства. Zive, M.M., et at, Infant-feeding Practices and Adiposity in 4-y-old Anglo- and Mexican-Americans, Am. J. Clin. Nutr. 55:1104-1108 (1992). В действительности, исследования показали, что около одной трети взрослых тучных людей и в детстве страдали от ожирения, а около 50% подростков, страдающих от ожирения, также в детском возрасте страдали от этого заболевания. Mulhins, A.G., The Prognosis in Juvenile Obesity, Arch. Dis. Childhood 33:307-314 (1958); Poskitt, E.M.E., The Fat Child. Clin. Paediatr. Endocrin. 141-158(1981).

Если степень ожирения у взрослых можно легко оценить при помощи таких показателей, как ИМТ и обхват талии, то у детей и подростков указанные величины не применимы. Исследователи и врачи пришли к общему мнению, что оценка общей конституции, а именно определение того, какой процент от массы тела составляет жировая ткань, костная ткань и мышечная ткань, более достоверно отражает рост, развитие и пищевой статус у детей, чем росто-весовые показатели. Таким образом, лучший способ профилактики развития ожирения в детстве, подростковом или взрослом возрасте заключается в улучшении общей конституции в раннем детстве.

Таким образом, было бы полезно создать композицию, которая может улучшать общую конституцию у детей и, следовательно, способствовать профилактике ожирения в детстве, подростковом и взрослом возрасте. Кроме того, было бы полезно создать молочную смесь или пищевую добавку, содержащую указанную композицию, предназначенную для улучшения общей конституции у младенцев и детей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новому способу профилактики или лечения ожирения у субъекта, который заключается во введении субъекту терапевтически эффективного количества DHA или ARA, по отдельности или в комбинации друг с другом. Субъектом может быть младенец или ребенок.

Настоящее изобретение также относится к новому способу увеличения сухой мышечной массы и уменьшения жировой ткани у субъекта, который заключается во введении субъекту терапевтически эффективного количества DHA или ARA, по отдельности или в комбинации друг с другом. Кроме того, настоящее изобретение

относится к способу повышения регуляции экспрессии IL-15 в скелетных мышцах субъекта, который заключается во введении субъекту терапевтически эффективного количества DHA или ARA, по отдельности или в комбинации друг с другом. Настоящее изобретение также относится к способу понижения регуляции экспрессии IL-15 в подкожной жировой клетчатке субъекта, который заключается во введении субъекту терапевтически эффективного количества DHA или ARA, по отдельности или в комбинации друг с другом.

Кроме того, настоящее изобретение относится к новому способу повышения регуляции экспрессии адипонектина в скелетных мышцах субъекта, который заключается во введении субъекту терапевтически эффективного количества DHA или ARA, по отдельности или в комбинации друг с другом. Кроме того, настоящее изобретение относится к новому способу понижения регуляции экспрессии рецептора печеночного лептина у субъекта, который заключается во введении субъекту терапевтически эффективного количества DHA или ARA, по отдельности или в комбинации друг с другом.

Настоящее изобретение имеет множество преимуществ, среди которых необходимо отметить то, что оно способствует профилактике или лечению ожирения. Настоящее изобретение увеличивает объем сухой мышечной массы в организме и уменьшает количество жировой ткани. Таким образом, настоящее изобретение также способствует профилактике развития множества заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с ожирением.

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее представлено подробное описание наиболее предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, которые проиллюстрированы одним или несколькими примерами. Каждый из указанных примеров представлен с целью объяснения вариантов осуществления настоящего изобретения и ни в коем случае не ограничивает его сущность. В действительности, любому специалисту в данной области очевидно, что могут быть внесены различные изменения и модификации заявленного изобретения в пределах представленной ниже формулы изобретения. В частности, свойства и особенности одного варианта осуществления настоящего изобретения могут использоваться для описания или иллюстрации другого варианта осуществления настоящего изобретения.

Следовательно, подразумевается, что настоящее изобретение включает такие свои варианты и модификации, которые попадают под представленную ниже формулу изобретения. Другие объекты, характерные особенности и аспекты настоящего изобретения рассматриваются далее либо являются очевидными из представленного ниже детального описания. Любому специалисту в данной области очевидно, что настоящее обсуждение представляет собой лишь описание примерных вариантов осуществления настоящего изобретения без ограничения всей широты его сущности.

Используемый здесь термин "повышение регуляции" относится к положительному регуляторному эффекту на экспрессию генов.

Используемый здесь термин "понижение регуляции" относится к отрицательному регуляторному эффекту на экспрессию генов.

Используемый здесь термин "экспрессия" относится к процессу переноса генетической информации, кодируемой геном, на информационную РНК (мРНК), транспортную РНК (тРНК) или рибосомальную РНК (рРНК) путем транскрипции.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству

вещества, которое приводит к улучшению течения заболевания или патологического состояния, или к уменьшению симптомов указанного заболевания или патологического состояния.

Термин "младенец" относится к человеку в постнатальном периоде, возраст которого составляет менее 1 года.

Термин "ребенок" относится к человеку, возраст которого от 1 до 12 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, ребенком считается человек, возраст которого составляет от 1 до 6 лет. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения, возраст ребенка составляет от 7 до 12 лет.

Используемый здесь термин "молочная смесь" относится к композиции, которая полностью удовлетворяет питательные потребности ребенка и представляет собой заменитель женского молока. В США состав молочных смесей регламентируется постановлениями федерального агентства 21 C.F.R., Разделы 100, 106 и 107. Указанные постановления регулируют макронутриентный, витаминный, минеральный состав молочной смеси, а также уровни других компонентов для того, чтобы наилучшим образом воспроизвести свойства женского грудного молока.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается новый способ профилактики или лечения ожирения у субъекта, который заключается во введении субъекту терапевтически эффективного количества докозагексаеновой кислоты (DHA) и арахидоновой кислоты (ARA).

В действительности, в настоящем изобретении раскрывается, что введение DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом увеличивает экспрессию интерлейкина-15 (IL-15) в скелетных мышцах и уменьшает экспрессию IL-15 в подкожной жировой клетчатке, таким образом делается вывод о том, что введение DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом способствует изменению общей конституции младенца или ребенка, что проявляется увеличением сухой мышечной массы и уменьшением объема жировой ткани.

IL-15 представляет собой цитокин, который активно экспрессируется в скелетной мышечной ткани и обладает анаболическим эффектом на белок скелетных мышц. Он стимулирует синтез белка мышечных волокон скелетной мускулатуры и ингибирует деградацию белка. Quinn, L.S., et al, Interleukin-15: A Novel Anabolic Cytokine for Skeletal Muscle, Endocrinol. 136: (8)3669-3672 (1995). Было показано, что введение IL-15 ингибирует отложение жировой ткани, по-видимому, за счет прямого эффекта на указанную ткань. Alvarez, B., et al, Effects of Interleukin-15 (IL-15) on Adipose Tissue Mass in Rodent Obesity Models: Evidence for Direct IL-15 Action on Adipose Tissue, Biochimica et Biophysica Acta 1570:33-37 (2002).

За счет стимуляции роста мышц и ингибирования роста жировой ткани способ, заявленный в соответствии с настоящим изобретением, может изменять общую конституцию и быть полезен для лечения ожирения. В действительности, было сделано предположение, что определенные изменения рецепторов к IL-15 могут быть причиной некоторых типов ожирения. Таким образом, влияние DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом на экспрессию IL-15 является полезным для изменения общей конституции младенцев и детей и, возможно, способствует профилактике ожирения в более поздние годы жизни.

Было показано, что настоящее изобретение увеличивает экспрессию рецептора-2 адипонектина в скелетных мышцах. Адипонектин представляет собой белковый гормон, продуцируемый и секретируемый исключительно жировой тканью, который регулирует метаболизм липидов и глюкозы. Он опосредует повышенную активность

активируемой протеинкиназы (AMPK) и лиганда а-рецептора активатора пролиферации пероксисом (PPAR), а также оксидацию жирных кислот и захват глюкозы полноразмерным адипонектином. Повышенная экспрессия адипонектина в склетных мышцах увеличивает оксидацию жирных кислот в скелетной мускулатуре.

Уровни гормона обратно коррелируют с индексом массы тела и ожирением. Таким образом, было сделано предположение о том, что повышенная экспрессия адипонектина может способствовать профилактике или лечению ожирения. Haluzik, M., et al, Adiponectin and Its Role in the Obesity-Induced Insulin, Physiol. Res. 53:123-129 (2004). Поскольку авторами настоящего изобретения было показано, что DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом увеличивают экспрессию рецептора-2 адипонектина в скелетной мускулатуре, что приводит к повышению уровней адипонектина, способ, заявленный в соответствии с настоящим изобретением, полезен для изменения общей конституции и профилактики или лечения ожирения.

Авторы настоящего изобретения также показали, что введение DHA или ARA по отдельности или в комбинации приводит к уменьшению экспрессии рецептора печеночного лептина. Лептин представляет собой гормон, продуцируемый белой жировой тканью, которая участвует в метаболизме и регулирует массу тела. Лептин действует как циркулирующий фактор, который передает сигнал о насыщении в гипоталамус, что приводит к уменьшению аппетита. Также было показано, что лептин увеличивает потребление энергии, что характеризуется повышенным потреблением кислорода, повышением температуры тела и потерей жировой ткани. Таким образом, у людей, не имеющих каких-либо генетических дефектов гена ожирения - (ob) гена, который кодирует лептин, повышенные уровни циркулирующего лептина коррелируют с потерей жировой ткани.

Даные из литературы позволяют сделать предположение о том, что печень является первичным источником растворимого циркулирующего рецептора лептина (sOb-R), который связывает свободный лептин и ограничивает его действие. Авторами настоящего изобретения было показано, что введение DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом может понижать экспрессию рецептора лептина в печени. За счет понижения экспрессии рецептора лептина большее количество лептина остается в свободной циркуляции, что способствует уменьшению количества жировой ткани.

Согласно настоящему изобретению, введение DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом младенцам или детям способствует изменению общей конституции, которое проявляется увеличением сухой мышечной массы и уменьшением количества жировой ткани. DHA и ARA представляют собой полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью (LCPUFA, от англ. Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids), для которых доказан благоприятный эффект на рост и здоровье младенцев. В частности, было показано, что DHA или ARA поддерживают развитие головного мозга, глаз и нервной системы детей. Birch, E., et al, A Randomized Controlled Trial of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation of Formula in Term Infants after Weaning at 6 Weeks of Age, Am. J. Clin. Nutr. 75:570-580 (2002). Clandinin, M., et al., Formulas with Docosahexaenoic Acid (DHA) and Arachidonic Acid (ARA) Promote Better Growth and Development Scores in Very-Low-Birth-Weight Infants (VLBW), Pediatr. Res. 51: 187A-188A (2002). DHA и ARA обычно поступают в организм младенца из грудного молока, конечно, в том случае, если ребенок находится на естественном вскармливании. У детей на искусственном вскармливании DHA и ARA должны быть включены в рацион питания.

В настоящее время доказан благоприятный эффект DHA и ARA на развитие головного мозга, глаз и нервной системы младенцев, но ни в одном предыдущем исследовании не упоминалось их благоприятное влияние на профилактику или лечение ожирения. Положительное влияние DHA и ARA на профилактику или лечение ожирения оказалось неожиданным открытием.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, субъект нуждается в профилактике или лечении ожирения. Указанный субъект может иметь риск развития ожирения за счет генетической предрасположенности, диеты, образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний и патологических состояний и т.д. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, субъектом является младенец или ребенок. Согласно данным вариантам осуществления настоящего изобретения, указанный младенец или ребенок нуждается в профилактике или лечении ожирения.

Согласно настоящему изобретению, способ введения DHA и ARA не является критичным, если субъекту вводится их терапевтически эффективное количество. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, DHA и ARA вводятся субъекту в форме таблеток, пилюлей, капсул, каплет, гелевых капсул, масляных капель или саше. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, DHA и ARA добавляют в продукты питания или напитки, которые употребляет ребенок. Указанными продуктами питания или напитками могут быть детские продукты питания, такие как усовершенствованные формулы, молоко для вскармливания или молочный порошок, либо указанным продуктом питания может быть детское питание, такое как молочная смесь.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, субъектом является младенец. Согласно данным вариантам осуществления настоящего изобретения, молочные смеси, которыми вскармливают ребенка, обогащают DHA или ARA по отдельности или в комбинации.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, молочная смесь, используемая в соответствии с настоящим изобретением, является сбалансированной по питательным веществам и содержит подходящие типы жиров, углеводов, белков, витаминов и минералов в нужных количествах. Количество липидов или жиров может варьировать от 3 до 7 г/100 ккал. Количество белков обычно варьирует от 1 до 5 г/100 ккал. Количество углеводов обычно варьирует от 8 до 12 г/100 ккал. Источниками протеинов могут быть любые известные источники, например обезжиренное молоко, молочная лактоза, глюкоза, кукурузный сироп, мальтодекстрины, сахароза, крахмал, рисовый сироп и т.п. сыворотка, казеин, соевый белок, гидролизированный белок, аминокислоты и т.п. Источниками углеводов могут быть любые известные источники, например лактоза, глюкоза, мальтодекстрины, сахароза, крахмал, сухой остаток рисового сиропа, сухой остаток кукурузного сиропа. Источниками липидов могут быть любые известные источники, включая овощные масла, такие как пальмовое масло, соевое масло, пальмоелин, кокосовое масло, масло триглицеридов средних цепей, высокомасличное подсолнечное масло, высокомасличное сафлоровое масло и т.п.

Обычно используются коммерчески доступные детские молочные смеси. Например, Enfamil®, Enfamil® Premature Foremula, Enfamil® с железом, Lactofree®, Nutramigen®, Pregestimil® и ProSobee® (производимые компанией Mead Johnson & Company, Evansville, IN, U.S.A) могут быть обогащены DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом, в подходящем количестве для реализации способа,

заявленного в соответствии с настоящим изобретением. Кроме того, Enfamil® LIPIL®, которая содержит эффективные количества DHA и ARA, является коммерчески доступной и может использоваться в соответствии с настоящим изобретением.

Способ, заявленный в соответствии с настоящим изобретением, подразумевает введение DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом. Согласно данному варианту осуществления настоящего изобретения, весовое соотношение ARA: DHA составляет обычно от 1:3 до 9:1. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, указанное соотношение варьирует от 1:2 до, приблизительно, 4:1. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, указанное соотношение варьирует, приблизительно, от 2:3 до, приблизительно, 2:1. Согласно определенному варианту осуществления настоящего изобретения данное соотношение составляет 2:1. Согласно другому определенному варианту осуществления настоящего изобретения, указанное соотношение составляет, приблизительно, 1:1.5. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения, указанное соотношение составляет, приблизительно, 1:1.3. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, указанное соотношение составляет, приблизительно, 1:1.9. Согласно определенному варианту осуществления настоящего изобретения, указанное соотношение составляет, приблизительно, 1.5:1. Согласно дополнительному варианту осуществления настоящего изобретения, указанное соотношение составляет, приблизительно, 1.47:1.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, уровень DHA составляет, приблизительно, от 0.0% до 1.00% жирных кислот, по весу. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, введение только ARA может способствовать лечению или уменьшению ожирения.

Уровень DHA может составлять, приблизительно, 0.32% по весу. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, уровень DHA может составлять, приблизительно, 0.33% по весу. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, уровень DHA может составлять, приблизительно, 0.64% по весу. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, уровень DHA может составлять, приблизительно, 0.67% по весу. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, уровень DHA может составлять, приблизительно, 0.96% по весу. Согласно дополнительному варианту осуществления настоящего изобретения, уровень DHA может составлять, приблизительно, 1.00% по весу.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, уровень ARA составляет, приблизительно, от 0.0% до 0.67% жирных кислот по весу. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, введение только DHA может способствовать лечению или уменьшению ожирения. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, уровень ARA может составлять, приблизительно, 0.67% по весу. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, уровень ARA может составлять, приблизительно, 0.5% по весу. Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения, уровень DHA может составлять, приблизительно, от 0.47% до 0.48% по весу.

Эффективное количество DHA, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, варьирует обычно от 3 мг на 1 кг массы тела в день до 150 мг на 1 кг массы тела в день. Согласно другому варианту осуществления настоящего

изобретения, указанное количество находится в пределах от 6 мг на 1 кг массы тела в день до 100 мг на 1 кг массы тела в день. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, указанное количество варьирует от 15 мг на 1 кг массы тела в день до приблизительно 60 мг на 1 кг массы тела в день.

Эффективное количество ARA, согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, составляет обычно от 5 мг на 1 кг массы тела в день до 150 мг на 1 кг массы тела в день. Согласно одному варианту осуществления данного изобретения, данное количество варьирует от 10 мг на 1 кг массы тела в день до 120 мг на 1 кг массы тела в день. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, указанное количество находится в пределах от 15 мг на 1 кг массы тела в день до 90 мг на 1 кг массы тела в день. Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения, данное количество составляет от 20 мг на 1 кг массы тела в день до 60 мг на 1 кг массы тела в день.

Количество DHA в молочных смесях, используемых в соответствии с настоящим изобретением, обычно варьирует от 2 мг/100 ккал до, приблизительно, 100 мг/100 ккал. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, количество DHA варьирует от 5 мг/100 ккал до, приблизительно, 75 мг/100 ккал. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, количество DHA составляет от 15 мг/100 ккал до, приблизительно, 60 мг/100 ккал.

Количество ARA в молочных смесях, используемых в соответствии с настоящим изобретением, обычно варьирует от 4 мг/100 ккал до, приблизительно, 100 мг/100 ккал. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, количество ARA варьирует от 10 мг/100 ккал до, приблизительно, 67 мг/100 ккал. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, количество ARA составляет от 20 мг/100 ккал до, приблизительно, 50 мг/100 ккал. Согласно определенному варианту осуществления настоящего изобретения, количество ARA составляет, приблизительно, от 25 мг/100 ккал до, приблизительно, 40 мг/100 ккал. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, количество ARA составляет, приблизительно, 30 мг/100 ккал.

Молочная смесь, обогащенная маслами, содержащими DHA и ARA, используемая в соответствии с настоящим изобретением, может быть получена с помощью стандартных технологий, хорошо известных специалистам в данной области. Например, указанные соединения могут быть добавлены в формулу путем замещения эквивалентного количества масла, такого как высокомасличное подсолнечное масло, обычно присутствующее в такой смеси.

Источниками DHA и ARA могут быть любые известные источники, такие как, например, жиры морских млекопитающих, рыбий жир, масло одноклеточных организмов, яичный желток, мозговые липиды и т.д. DHA или ARA могут быть получены из естественных источников, а это подразумевает, что указанный источник LCPUFA не оказывает какого-либо неблагоприятного воздействия на организм младенца. Альтернативно, DHA или ARA могут использоваться в рафинированной форме.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, источник LCPUFA может содержать или не содержать эйкозапентаеновую кислоту (EPA). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, LCPUFA не содержит EPA или содержит ее незначительное количество. Например, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, молочная смесь содержит менее 20 мг EPA/100 ккал; согласно другому варианту

осуществления настоящего изобретения - менее 10 мг EPA/100 ккал; согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения - менее 5 мг EPA/100 ккал. Согласно одному особенному варианту осуществления настоящего изобретения, молочная смесь не содержит EPA.

Источниками DHA и ARA могут быть масла одноклеточных организмов, как описано в патентах США номер 5,374,657; 5,550,156; и 5,397,591, которые включены в настоящее описание в качестве ссылок.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом обогащают пищевой рацион младенца с момента его рождения до достижения возраста одного года. Согласно определенному варианту осуществления настоящего изобретения, младенец является недоношенным. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом обогащают пищевой рацион младенца с момента его рождения до достижения возраста двух лет. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения, DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом обогащают пищевой рацион субъекта на протяжении всей его жизни. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, субъектом может быть ребенок, подросток или взрослый человек.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, субъектом является ребенок, возраст которого составляет от одного года до шести лет. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, субъектом является ребенок, возраст которого составляет от семи до двенадцати лет. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, введение DHA ребенку в возрасте от одного года до двенадцати лет является эффективным для лечения или профилактики ожирения. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения, введение DHA или ARA ребенку в возрасте от одного года до двенадцати лет является эффективным для лечения или профилактики ожирения.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом являются эффективными для лечения или профилактики ожирения у животных. Субъектом может быть животное, которое нуждается в профилактике или лечении ожирения. Таким животным обычно является млекопитающее, которое может быть домашним, сельскохозяйственным, спортивным, питомцем зоопарка или домашним животным, к таким животным обычно относятся собаки, лошади, кошки, крупный рогатый скот и т.п.

Настоящее изобретение относится к применению DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения ожирения. Согласно данному варианту осуществления настоящего изобретения, DHA или ARA по отдельности или в комбинации друг с другом могут использоваться для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики ожирения у любого субъекта в неонатальном периоде, человека или животного. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, животное нуждается в профилактике или лечении ожирения.

В представленных ниже примерах описаны некоторые варианты осуществления настоящего изобретения. Другие варианты осуществления настоящего изобретения в пределах представленной ниже формулы изобретения будут очевидны специалистам в данной области. Подразумевается, что специфические варианты осуществления

настоящего изобретения, а также примеры их реализации представлены исключительно с целью иллюстрации и лучшего понимания настоящего изобретения и находятся в пределах представленной ниже формулы изобретения без ограничения его объема и сущности. Во всех представленных ниже примерах, если дополнительно не оговаривается иное, все данные выражены в процентах от массы.

Пример 1

В данном примере представлены результаты применения DHA и ARA для улучшения общей конституции.

Способы

Животные

Вся работа с животными проводилась на юго-западной базе биомедицинских исследований (SFBR, от англ. Southwest Foundation for Biomedical Research), расположенной в Сан-Антонио, штат Техас. Все процедуры исследования на животных одобрены SFBR и IACUC (от англ. Institutional Animal Care and Use Committee) корнельского университета. Все характеристики лабораторных животных представлены в Таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика новорожденных павианов.

Количество животных	14
Пол	10 особей женского пола, 4 - мужского
Возраст начала прикорма (дни)	181.8±6.2
Вес при рождении (г)	860.3±150.8
Вес в возрасте 12 недель (г)	1519.1±280.7
Прирост массы (г)	658.8±190.4

Четырнадцать беременных самок павианов произвели на свет детенышей на сроке 182 дней гестации. Новорожденных детенышей помещают в питомник через 24 ч с момента рождения и случайным образом разделяют на три пищевые группы. Животных содержат в закрытых инкубаторах в течение 2-х недель, после чего переносят в отдельные клетки из нержавеющей стали, расположенные в питомнике с контролируемым доступом. Температуру в питомнике поддерживают на уровне 76°F-82°F с 12-часовым циклом дня и ночи. Животных кормят экспериментальными смесями до достижения ими возраста 12-ти недель.

Пищевые рационы

Каждое лабораторное животное включают в одну из трех групп, получающих экспериментальные смеси, содержащие LCPUFA, концентрации которых представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

LCPUFA композиции молочных смесей

	C	L	L3
DHA (%, вес/вес)	0	0.42±0.02	1.13±0.04
DHA (мг/100 ккал)	0	21.3±1.0	62.8±1.9
ARA (%, вес/вес)	0	0.77±0.02	0.71±0.01
ARA (мг/100 ккал)	0	39.4±0.9	39.2±0.7

Нужные концентрации устанавливают, как показано в скобках, а режим питания подбирают с избытком с учетом аналитической и производственной вариабельности и/или возможных потерь во время хранения. Контрольная (C) и L молочные смеси (L смесь - смесь с умеренным содержанием DHA) являются коммерчески доступными

молочными смесями для детского питания, Enfamil® и Enfamil LIPIL® соответственно. Молочная смесь L3 содержит эквивалентную концентрацию ARA и концентрацию DHA, в три раза превышающую концентрацию в смеси L.

Молочные смеси предоставлены компанией Mead Johnson & Company (Evansville, IN) в форме, готовой к употреблению. Каждая смесь находится в консервной банке, меченной двумя различными цветовыми кодами так, что исследователи не знают о содержимом банок. Животных кормят в объеме 1 унция смеси четыре раза в день в 7:00, 10:00, 13:00 и 16:00 с дополнительным кормлением в первые 2 ночи. На 3-й день и далее животные получают всего 4 унции смеси; затем они употребляют полное количество; предлагаемое количество увеличивают ежедневно на 2 унции. Новорожденных кормят вручную в первые 7-10 дней жизни, пока не установится самостоятельное кормление.

Рост

Рост новорожденных оценивают, измеряя прирост массы тела два или три раза в неделю. У каждого животного также раз в неделю измеряли окружность головы и расстояние от темени до крестца. Вес внутренних органов определяли на 12-й недели после аутопсии.

Получение образцов

Животным дают общий наркоз и умерщвляют путем кровопускания на сроках 84.57±1.09 дней. Кровь собирают в пробирки Vacutainer, содержащие ЭДТА, эритроциты (RBC) и плазму сепарируют путем центрифугирования. Глаза и одно полушарие головного мозга извлекают и незамедлительно изготавливают срезы. Срезы структур центральной нервной системы (ЦНС) изготавливает опытный невролог; срезы взвешивают, замораживают в жидком азоте и хранят при температуре -80°C до момента анализа. Сетчатку и образец ткани левого желудочка и правой доли печени весом 1 грамм обрабатывают аналогичным образом.

Также получают образцы тканей скелетной мускулатуры, подкожной жировой клетчатки и висцеральной жировой ткани, печени, из полученных образцов выделяют ДНК для последующего анализа экспрессии на микропанелях.

Анализы

Общие липиды экстрагируют из гомогената тканей при помощи метода Блея и окаршивания. Метиловые эфиры жирных кислот (FAME) получают с использованием гидроксида натрия и 14% трехфтористого бора (BF_3) в метаноле, и анализируют при помощи газовой хроматографии (HP 5890; колонка BPX-70, SGE, Austin TX) с использованием газа-носителя H_2, как описано выше. Природу жирных кислот (FA) определяют при помощи ковалентной аддуктивной химической ионизации и масс-спектрометрии, после чего определяют их количество с использованием метилгептадеканоата в качестве внутреннего стандарта и коэффициентом чувствительности детектора, выведенного на основе равномерного веса смеси FAME. Концентрации FA выражают в виде весовых процентов от общего веса жирных кислот, содержащих от 14 до 24 атомов углевода.

Статистика

Данные выражают как среднее значение ± стандартное отклонение (DS). Статистический анализ осуществляют, используя дисперсионный анализ (ANOVA) для проверки гипотез эквивалентных средних величин, полученных на 12-й неделе, и коррекцию Тьюки для контроля над множественными сравнениями. Изменения потребления молочных смесей, массы тела, окружности головы и расстояния от темени до крестца в течение времени оценивают при помощи регрессионной модели

случайных коэффициентов для сравнения LCPUFA групп (L, L3) и контрольной группы (C). Анализ осуществляют при помощи программы SAS для Windows 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) с уровнем значимости $p<0.05$.

Результаты

Рост

Не было отмечено существенных различий показателей в различных пищевых группах: группах, получавших LCPUFA и C группы, в течение времени ($p=0.64$). Аналогично не было отмечено существенных различий для массы тела (BW, $p=0.47$), окружности головы ($p=0.68$), расстояния от темени до крестца (CRL, $p=0.38$) или соотношения BW/CRL ($p>0.50$) (данные не представлены) с течением времени. Также не было отмечено существенных различий между указанными антропометрическими показателями и на 12-й неделе исследования. Не было отмечено существенных различий и тенденций на 12-й неделе при взвешивании органов, вес которых выражали в процентах от массы тела (BW), таких как головной мозг, печень, тимус, селезенка, сердце, легкие, правая почка и поджелудочная железа.

Жирные кислоты печени и сердца

Употребление молочной смеси с высоким содержанием DHA приводит к существенному повышению концентрации DHA в печени; в группах L и L3 было отмечено повышение концентрации DHA в 2.2 и 3.6 раза по сравнению с C группой соответственно. В противоположность DHA употребление пищевого рациона на основе ARA приводит к повышению печеночных концентраций в L группе; концентрация ARA понижается на 14.3% от L группы к L3 группе. Концентрации продукта элонгации ARA, адреновой кислоты (AdrA) были значительно выше в C группе ($0.99\pm0.13\%$) по сравнению с группами L и L3. Аналогичная, однако не столь выраженная тенденция наблюдалась для докозапентаеновой кислоты (DPA) n-6; ее концентрация была наибольшей в C группе, затем снижалась от L группы к L3 группе. Концентрации DPAn-3 уменьшались двукратно у животных, получавших LCPUFA, по сравнению с контрольной группой. Соотношение DPAn-6/DHA значительно повышалось в L и C группах по сравнению с L3 в 4.6 раз и 14 раз. Увеличение концентрации LCPUFA компенсировалось уменьшением общей концентрации мононенасыщенных жирных кислот (MUFA) и линолевой кислоты (LA, 18:2n-6), но не общей концентрации насыщенных жирных кислот (SFA).

Как и в печени, концентрация DHA в сердце в L и L3 группах увеличивалась в 2.8 и 3.9 раз соответственно, в то время как концентрация DPAn-3 существенно уменьшалась. По-видимому, повышение концентрации DHA происходит за счет SFA, в то время как уменьшение SFA в группах L-L3-C не достигает статистической значимости. Концентрация линолевой кислоты уменьшалась от C группы к L группе и к L3 группе, однако различия между L и L3 группами не были значимыми.

Жирные кислоты RBC и плазмы

Применение обогащенных молочных смесей существенно увеличивает DHA RBC в L и L3 группах в 3.8 и 4.6 раз соответственно по сравнению с контрольной группой. Аналогичная тенденция наблюдалась и для жирных кислот плазмы, концентрация DHA

увеличивалась в 4.6 и 7.5 раз для групп, потреблявших LCPUFA, L и L3. В то время как концентрация ARA в RBC существенно увеличивалась от C группы к L группе, уровни ARA снижались от L группы к L3 группе. Постоянная, однако не существенная тенденция отмечалась для плазменных концентраций ARA, с умеренным увеличением от C группы (5.36 ± 1.00) к L группе (10.06 ± 0.99), с промежуточным уровнем в L3 группе (7.79 ± 0.84). AdrA является второстепенным компонентом, однако его

концентрации в плазме и RBC не отвечали на диету, однако, существенно понижались в L3 группе по сравнению с C и L группами. Концентрация DPAn-6 были существенно выше в RBC контрольной группы. Концентрация DPAn-3 была выше в C группе по сравнению с L и L3 группами как в RBC, так и в плазме. Соотношение DPAn-6/DPA было существенно выше в контрольной группе и L группе по сравнению с L3 группой, приблизительно, в 4 и 10 раз.

Жирные кислоты сетчатки

Изменения концентрации DHA в сетчатки в зависимости от диеты (LCPUFA) не были существенными, хотя показатели для L и L3 групп были выше, чем для C группы, количественные величины соответствуют предыдущим исследованиям. Композиция смесей не оказала существенного влияния на концентрацию ARA. Концентрации DPAn-6 были существенно выше в контрольной группе по сравнению с группой, получавшей наиболее обогащенной рацион, L3. Концентрация DPAn-3 увеличивалась в группах, получавших LCPUFA, и была наибольшей в L3 группе по сравнению с C группой. Индекс DPAn-6/DHA для C и L групп был в 3.6-раз выше, чем в L3 группе, получавшей наибольшее количество DHA.

Жирные кислоты ЦНС

Концентрация DHA увеличивалась пропорционально концентрации DHA в молочной смеси в коре головного мозга прецентральной извилины, основном моторном участке головного мозга. Употребление обогащенных молочных смесей приводит к повышению уровней DHA на 24% и 43% в L и L3 группах по сравнению с контролем, при этом различие между L и L3 группами является статистически значимым. LCPUFA обогащение также приводит к увеличению концентрации DHA во фронтальной коре на 30% и 41% в L и L3 группах соответственно по сравнению с контрольной группой, однако, различие между L и L3 группами было пограничным (p=0.10).

Употребление DHA-обогащенных смесей приводит к увеличению концентрации DHA в базальных ганглиях бледного шара и хвостатого ядра, а также в участках среднего мозга: нижнем и верхнем бугорках, однако значимых различий между L и L3 группами отмечено не было. Для данного соединения также были отмечены невыраженные тенденции к увеличению в скорлупе и миндалевидном теле. Концентрация DPAn-6 существенно понижалась от C группы к L и L3 группам во всех участках ЦНС.

За исключением двух участков ЦНС пищевой рацион не повлиял на концентрацию ARA. Концентрация ARA в бледном шаре и верхнем бугорке была наибольшей в L группе и наименьшей (на 10%) в группе, получавшей наибольшее количество DHA.

Аналогичные результаты для индекса n-3-насыщения были получены во всех участках головного мозга. Соотношение DPAn-6/DHA было существенно выше в C группе по сравнению с группой, получавшей наибольшее количество DHA, L3, во всех участках ЦНС. Показатели для L и L3 групп существенно различались в таких участках ЦНС, как фронтальная кора, бледный шар, хвостатое ядро и нижний бугорок. Показатели для C и L групп были выше в 2 и 5- раз соответственно по сравнению с L3 группой.

Конституция

Результаты исследования показали, что в течение ранних постнатальных недель обогащение пищевого рациона в количестве 0.33% DHA/0.67% ARA и 1.00% DHA/0.67% ARA приводи к повышению экспрессии IL-15 в скелетных мышцах и понижению

экспрессии IL-15 в подкожной жировой клетчатке по сравнению с контрольными группами. Влияние DHA и ARA на экспрессию IL-15 предполагает наличие взаимосвязи между метаболизмом в скелетной мускулатуре и подкожной жировой клетчатке. Обогащение DHA и ARA может усиливать мобилизацию жира из депо и также благоприятно влиять на синтез белка в скелетной мускулатуре и ее рост. Кроме того, обогащение DHA и ARA повышает экспрессию адипонектина в скелетной мускулатуре и понижает экспрессию рецептора печеночного лептина. Полученные результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3[1]

		Экспериментальные группы		
Ткань	Ген	Контроль	L1	L3
Скелетная мускулатура	Рецептор Адипонектина-2	9.029	9.256	9.827
Скелетная мускулатура	Интерлейкин-15	2.987	3.047	3.533
Подкожная жировая клетчатка	Интерлейкин-15	6.44	5.669	3.556
Печень	Десатураза-2 жирных кислот	7.479	6.40	6.278
Печень	Стерол-КоА-десатураза-1	4.453	3.606	3.619
Печень	Стерол-КоА-десатураза-2	5.622	4.321	3.727
Печень	Протеин-2, связывающий регуляторный элемент стерола	4.362	4.349	3.407
Печень	Рецептор лептина	6.295	5.792	5.746

[1] - Величины представляют собой величины на основе Log2. Следовательно, 2-кратное увеличение на log 2 шкале соответствует 4-кратному увеличению на линейной шкале. Например, экспрессия IL-15 в подкожной жировой клетчатке была в 8 раз выше на линейной шкале в контрольной группе по сравнению с L3 группой (6.444 vs 3.556=2.888).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что увеличение содержания DHA в пищевом рационе с 0 (C) до 0.33% (L) приводит к увеличению концентрации DHA во всех изучаемых тканях, хотя увеличение концентрации в сетчатке, скорлупе и миндалевидном теле не достигало статистически значимых величин.

Включение DHA в пищевой рацион в количестве 0.3% вес/вес нормализует концентрацию DHA в тканях участках ЦНС до уровня, наблюдаемого у младенцев на грудном вскармливании, за исключением коры головного мозга, где концентрация DHA увеличивалась по сравнению с контрольной группой, однако достигала только 87% против 90% у младенцев на грудном вскармливании. Вполне рациональной является гипотеза о том, что более высокое содержание DHA в пищевом рационе будет способствовать увеличению концентрации DHA в коре головного мозга до уровня, характерного для детей на грудном вскармливании. Полученные данные показывают, что концентрация DHA в прецентральной извилине увеличивалась на 24% от C группе к L группе и на 43% от C группы к L3 группе. Дополнительное увеличение от L группы к L3 группы на 19% было статистически значимым, что свидетельствует о том, что употребление молочных смесей с наибольшим содержанием DHA (L3) эффективно увеличивает концентрацию DHA в прецентральной извилине. Несмотря на то, что в настоящее исследования не была включена контрольная группа животных на грудном вскармливании, степень увеличения концентрации была аналогична той, которая наблюдается при изучении группы на грудном вскармливании vs контроль. Исследователи отмечают, что концентрация DHA в прецентральной извилине увеличивалась менее чем в 2 раза, хотя количество DHA в пищевом рационе утраивалось от L группы к L3 группе. Это наблюдение показывает, что выравнивание концентраций жирных кислот в тканях в ответ на увеличение количества жирных кислот в пищевом рационе, наблюдаемое у крыс, достигается и у приматов (в тканях

головного мозга) при употреблении в пищу DHA в количестве, аналогичном наибольшему количеству, которое поступает в организм младенца при грудном вскармливании.

Базальные ганглии - это структуры ЦНС, в которых происходит интеграция и координация сигналов, поступающих из фронтальной коры и ассоциированных с двигательной координацией и исполнительной функцией. Верхний бугорок - структура ствола головного мозга, которая контролирует саккады (быстрые движения глазных яблок) и также имеет связи с корой; нижний бугорок ассоциирован с распознаванием источников звука. В целом, в указанных структурах не было отмечено существенных различий в концентрациях DHA между L и L3 группами. Только в такой структуре, как бледный шар, отмечалось несущественное, но биологически значимое различие (11%) концентраций DHA между L и L3 группами; в других тканях концентрация DHA увеличивалась не более чем на 4% или даже незначительно уменьшалась. Частично из данного наблюдения можно сделать вывод о том, что необходимая умеренная статистическая значимость данного исследования на приматах не ограничивает возможность определения различий. Полученные результаты подтверждают заключение о том, что концентрация DHA в коре головного мозга наиболее восприимчива к изменению уровней DHA в пищевом рационе. Принимая во внимание то, что ЦНС человека наиболее активно развивается в течение первых двух лет жизни и то, что кора головного мозга является наибольшим в количественном отношении участком ЦНС, потребности в DHA необходимо полностью удовлетворять не только в младенческом возрасте.

Грудное молоко человека и павиана содержит n-3 LCPUFA EPA и DPA в концентрациях, которые составляют значительную фракцию концентрации DHA. У взрослых людей указанные LCPUFA намного более эффективно трансформируются в DHA, чем α-линоленовая кислота (ALA). Молочные смеси, производимые в США, содержат незначительные количества EPA и n-3 DPA, поскольку источник n-3 LCPUFA, масло, получаемое из морских водорослей Crypthecodinium cohnii, не содержит указанные LCPUFAs. Введение DHA в количестве, превышающем количество в традиционных молочных смесях и соответствующем количеству, которое получала экспериментальная группа L3, может покрывать количество указанных минимальных n-3 LCPUFA. В действительности, в исследовании было показано, что количество n-3 DPA уменьшается во многих тканях в ответ на введение DHA в умеренном количестве, и резко увеличивается при введении DHA в количестве, которое использовалось в L3 группе. Исключением является сетчатка, в которой концентрация n-3 DPA увеличивается с увеличением количества вводимого DHA. EPA в структурах ЦНС определялась в следовых количествах.

В печени, RBC и плазме концентрация ARA в L группе значительно увеличивается и затем достигает промежуточной величины в L3 группе; эквивалентная, но не настолько выраженная картина наблюдается и в сердечной ткани. Эти результаты соответствуют предыдущим данным, свидетельствующим о том, что концентрации ARA в тканях, в особенности в ЦНС, в большей степени зависят от количества ARA в молочной смеси, чем концентрации DHA. Никаких изменений не было выявлено в коре головного мозга, сетчатке, скорлупе, хвостатом ядре и миндалине. Однако концентрация ARA в L3 группе уменьшалась по сравнению с контрольной группой, в верхнем бугорке и по сравнению с L группой в бледном шаре.

DPAn-6 является продуктом элонгации и 4-5-десатурации продукта ARA, его концентрация постоянно увеличивается в условиях экспериментального дефицита n-3

жирных кислот и уменьшается в ответ на обогащение DHA у нормальных приматов. Концентрация DPAn-6 уменьшается во всех тканях с увеличением количества вводимой DHA, в некоторых тканях, таких, как кора головного мозга, величины DPAn-3 в L3 группы представляли собой фракцию величин в C группе. Это уменьшение и сопутствующее ему увеличение DHA способствуют тому, что соотношение DPA/DHA уменьшается от L группе к L3 группе.

Эти результаты показывают что, концентрация DHA во многих тканях более восприимчива к пищевому рациону, чем ARA. Они также показывают, что концентрация DHA в коре головного мозга увеличивается с повышением количества DHA в рационе, которое превышает количество в традиционных молочных смесях, при этом концентрация DHA в базальных ганглиях и лимбической системе не увеличивается.

Полученные данные также являются основой гипотезы о том, что применение молочных смесей, содержащих DHA в концентрации, которая превышает концентрацию в традиционных молочных смесях, но остается в рамках, характерных для грудного молока, способствует нормализации состава жирных кислот в тканях ЦНС до уровня, который наблюдается у детей на грудном вскармливании. Изменения тканевого состава сами по себе не являются прямым подтверждением эффективности изменений в композиции молочных смесей и должны оцениваться вместе с достигаемым функциональным результатом.

Полученные данные также показывают, что DHA и ARA (1) взаимно регулируют экспрессию IL-15 в скелетных мышцах и жировой ткани, что, в свою очередь, эффективно увеличивает мышечную массу и препятствует излишнему отложению жира; (2) понижают экспрессию рецептора печеночного лептина, что способствует реализации более выраженного насыщающего эффекта циркулирующего лептина; и (3) повышают экспрессию рецептора адипонектина в скелетных мышцах, что усиливает окисление жирных кислот и восприимчивость к инсулину.

Обогащение пищевого рациона DHA и ARA также приводит к уменьшению синтеза LCPUFA в печени de novo за счет понижения регуляции протеина-2, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP2) с координированной супрессией стерол-Коа-десатуразы (дельта-9 десатураза), десатуразы жирных кислот (дельта-5 десатуразы) и десатуразы-2 жирных кислот (дельта-6 десатуразы). Супрессия стерол-КоА-десатуразы (SCD) подавляет аккумуляцию омега-9 жирных кислот в мембранах и способствует поддержанию правильной композиции фосфолипидов в мембранах. Это необходимо для нормального фетального и неонатального роста. Пониженная регуляция SCD согласуется с подавлением синтеза жирных кислот de novo DHA и ARA. Конечным результатом является уменьшение композиции пальмитолеата триглицеридов и адипоцитов. В данном исследовании результатом увеличения количества DHA в пищевом рационе является значительное уменьшение уровней мРНК SCD, это позволяет сделать предположение о том, что более высокое содержание DHA в пищевом рационе более эффективно подавляет липогенез de novo и обеспечивает более благоприятную композицию триглицеридов и липопротеинов в тканях организма.

Конечным результатом всех перечисленных событий является уменьшение липогенеза de novo и усиление окисления жирных кислот, повышение восприимчивости тканей к инсулину и улучшение реактивности лептина, что в итоге способствует созданию благоприятного метаболического статуса, препятствующего формированию ожирения.

Все ссылки, приведенные в данном описании, в том числе на публикации, патенты, патентные заявки, отчеты, обзоры, рукописи, тезисы, брошюры, книги, сайты интернета, журнальные статьи, периодические издания и т.д., включены в описание исключительно в качестве цитируемого материала. Обсуждение ссылок имеет целью просуммировать утверждения авторов указанных публикаций и здесь не делается каких-либо допущений по поводу их вхождения в уровень техники. Заявителю оставляют право оспорить точность и достоверность цитируемых источников информации.

Раскрытые в описании и другие модификации и варианты настоящего изобретения могут быть осуществлены специалистом в данной области знаний без выхода за пределы объема изобретения, который отражен в формуле. Кроме того, должно быть понятно, что различные аспекты и воплощения изобретения могут быть частично или полностью изменены без изменения его сущности. Специалисту в данной области также ясно, что приведенное в данной заявке описание изобретения служит исключительно иллюстративным целям и ни в коей мере не ограничивает объема изобретения, сущность которого выражена в формуле. Таким образом, содержание и широта притязаний формулы изобретения не ограничивается описанием, которое характеризует предпочтительные воплощения изобретения.

Формула изобретения

1. Способ повышения экспрессии IL-15 в скелетных мышцах младенца, заключающийся во введении младенцу докозагексаеновой кислоты в количестве, приблизительно от 15 до 30 мг на 1 кг массы тела младенца в день и от 20 мг до 60 мг арахидоновой кислоты на 1 кг массы тела в день.

2. Способ понижения экспрессии IL-15 в подкожной жировой клетчатке младенца, заключающийся во введении младенцу докозагексаеновой кислоты в количестве, приблизительно от 15 мг до 30 мг на 1 кг массы тела младенца в день и от 20 мг до 60 мг арахидоновой кислоты на 1 кг массы тела в день.