

Ovlivnění vývoje imunity v prenatálním a perinatálním období

MUDr. Alice Mocková, Ph.D.

Neonatologické oddělení, FN Plzeň

V článku je stručně zmíněn proces ontogeneze imunitního systému u plodu. Vývoj imunity, zejména přirozené, je u dítěte formován na základě endogenních faktorů, zahrnujících především genetickou dispozici. Specifická (adaptivní) imunita je vytvářena převážně vlivem vnějších faktorů, zahrnujících expozici mikroorganismům a zevním patogenům, mikrobiální kolonizaci střeva dítěte, nutriční faktory a aktivní imunizaci.

Klíčová slova: imunita, novorozenec, vývoj.

Influences on immunity development in the prenatal and perinatal period

The current knowledge about a complex process of the immune system ontogenesis in the fetus and neonate is briefly summarized in the article. Development of the neonatal, especially innate immunity, is affected by endogenous, primarily genetic, factors. Specific (adaptive) immunity is created mainly as a result of external factors including exposure to external pathogens and microorganisms, microbial colonization of the child's gut, nutritional factors, and active immunization.

Key words: immunity, neonate, development.

Pediatr. praxi 2014; 15(4): 197–200

Úvod

Vývoj imunitního systému dětí je ovlivněn řadou exogenních a endogenních stimulů, které mají schopnost programovat buněčnou strukturu a funkci, ovlivňovat vyvíjející se orgánové systémy a homeostázu organismu. V 80. letech 20. století se teorie o vlivu těchto stimulů ve fetálním období zabývaly především následky přebytku či nedostatku makronutrientů na antropometrické parametry dítěte, teprve v pozdějších letech se výzkum zaměřil na plasticitu imunitního systému, včetně jeho specifických funkčních změn. Je známo, že alterace vyvíjejícího se imunitního systému mohou vést v pozdějším věku ke vzniku imunopatologických či alergických chorob, chronických zánětlivých procesů (metabolický syndrom) či kardiovaskulárních chorob a diabetu I. typu.

Ontogeneze imunitního systému

Imunitní systém dítěte prochází v průběhu embryonálního vývoje a po narození velmi dynamickým vývojem. Začátek vývoje imunitních buněk je v časném embryonálním období spojen s tvorbou krvetvorby, která začíná ve žlutkovém váčku (extraembryonální fáze). V 18. dni gestace se objevuje krvetvorba v paraaortální splanchopleurální oblasti embrya a po 6.–8. týdnu gestace se hematopoéza přesouvá do jater a přetrvává zde během celého nitroděložního vývoje. V daných lokalitách dochází k tvorbě pluripotentních hematopoetických kmenových buněk, které osídlují kostní dřeň okolo 5. týdne gestace, od 20. týdne je

kostní dřeň hlavním místem krvetvorby. Fetální slezina se tranzitorně účastní na hematopoéze ve 3.–5. měsíci gestace (1).

Mezi první imunitní buňky patří B-lymfocyty, které nacházíme ve fetálních játrech okolo 9. týdne gestace. Během vývoje B-lymfocytů dochází především ke změnám genomu, kódujícího protilátky. Původní progenitorové B-buňky, u kterých nejdříve probíhá rekombinace genových segmentů pro řetězce imunoglobulinů, se postupně vyvíjejí do stadia zralých B-lymfocytů. Během vývoje zanikají apoptózou autoreaktivní klon B-lymfocytů, zaměřené proti vlastním tkáním plodu (klonální delece). Klon B-lymfocytů s nefunkčním povrchovým receptorem BCR, sloužícím k rozpoznání a zpracování antigenních struktur, jsou rovněž odstraněny, anebo přecházejí do stadia anergie. Vývoj zralých B-lymfocytů, exprimujících povrchový receptor BCR ve formě IgM a IgD, je dokončen v sekundárních lymfatických orgánech (slezina, lymfatické uzliny aj.). Vlivem antigení stimulace se z části B-lymfocytů vyvíjejí plazmatické buňky, schopné od 12. týdne gestace syntézy IgM, která je vystupňována při intrauterinní infekci plodu. Po 20. týdnu gestace se část aktivovaných B-lymfocytů mění v paměťové buňky (1). Tvorba IgA není přítomna do 30. týdne gestace. Protilátková odpověď u novorozence je odlišná od adultní nejen kvantitativně, ale i kvalitativně. Novorozenecká syntéza IgM je významná a prodloužená, na rozdíl od odpovědi IgG a IgA. Tento jev je však spíše zapříčiněn nedostatečnou spoluprací s T-lymfocyty (1).

Hladiny imunoglobulinu IgG jsou u plodu jako jediné z pěti tříd imunoglobulinů zajišťovány transplacentárním transportem v podstatném množství. Specifický transport IgG je prováděn pomocí neonatálního receptoru (FcRn). FcRn receptor má rozdílnou afinitu pro jednotlivé podtřídy IgG. Přednostně jsou transportovány podtřídy IgG1 a IgG3, následované podtřídami IgG4 a IgG2, což může hrát určitou úlohu při infekci novorozenců bakteriemi *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Protilátky proti těmto opouzdřeným bakteriím jsou převážně podtřídy IgG2. Poněvadž exprese FcRn je závislá na gestačním stádiu fétu a je pravděpodobně maximálně vyjádřena v třetím trimestru gravidity, hladina celkového IgG u novorozenců je dependentní na délce gestace. Transfer IgG od matky k fétu začíná již ve 13. týdnu gestace, ve 28.–32. týdnu gestace dosahují fetální hladiny IgG 50 % mateřských hladin. Většina IgG je do fetální cirkulace přenesena během posledních čtyř týdnů gravidity, takže v době termínu porodu mohou hladiny IgG plodu převyšovat o 20–30 % mateřské hodnoty. Transport protilátek může být ovlivněn placentařními patologiemi či chorobami těhotné (HIV infekce, hypergamaglobulinemie) (2).

Thymus se vyvíjí v 5. týdnu z třetí faryngeální výchlípků a dosahuje největší velikosti vzhledem k hmotnosti těla v neonatálním období. V 7. týdnu gestace přestupují prekurzorové buňky z ložisek fetální krvetvorby do thymu. Pro zrání a diferenciaci thymových lymfocytů je nezbytný jejich kontakt s thymovými epitelii,

kteří sekretují thymové působky a hormony. V thymu rovněž nastává proces rekombinace genů, kódujících specifické proteiny, které tvoří povrchové buněčné receptory T-lymfocytů (TCR). Většina T-lymfocytů nese TCR tvořený α a β řetězci. TCR jsou nezbytné pro rozpoznání antigenních struktur bakterií, virů, parazitů či vlastních apoptotických buněk. Subpopulace thymocytů, exprimujících TCR, CD3 a CD2, jsou v thymu přítomny po 9. týdnu gestace. Naivní T-lymfocyty ve spolupráci s dendritickými buňkami procházejí pozitivní a negativní selekcí. Autoagresivní a nereaktivní T-lymfocyty jsou odstraněny apoptózou a T-lymfocyty, reagující s antigeny cizích tkání, jsou uvolněny do cirkulace plodu. Subpopulace T-lymfocytů CD4 a CD 8 jsou identifikovatelné od 14. týdne gestace. Počet T-lymfocytů narůstá ještě v období do 6 měsíců po porodu. I když jsou fetální T-lymfocyty schopny odpovědi *in vitro* na mitogeny (fytohemagglutinin) již v 10.–12. týdnu gestace, jejich imunitní funkce vyzrává až po narození dítěte (3).

Buňky NK jsou detekovány u fétu v 6. týdnu gestace a v době porodu mají 10–15% podíl na počtu všech lymfocytů v pupečníkové krvi. I když je kvantitativní podíl neonatálních NK buněk srovnatelný s hodnotami v adultní periferní krvi, mají značně sníženou cytolytickou aktivitu (4).

Vývoj monocyto-makrofágového systému začíná v 3.–4. týdnu gestace ve žlutkovém vaku a pokračuje ve fetálních játrech. Zrání a diferenciace buněk jsou ovlivněny kolonie stimulujícími faktory (GM-CSF, M-CSF). Zralé formy monocytů se nalézají ve fetální cirkulaci od 5. měsíce života a mají sníženou schopnost tvorby cytokinů a chemotaxe. Zralé formy neutrofilů jsou detekovatelné v 12.–14. týdnu gestace. Tranzitorně snížená schopnost fagocytózy a eradikace patogenů je u neonatálních granulocytů vyvážena zvýšením jejich počtu v cirkulaci.

Dendritické buňky (DC), které reprezentují spojení mezi přirozenou a specifickou imunitou, se objevují okolo 6. týdne gestace, ve 12. týdnu gestace osídlují lymfatické uzliny a ve 23. týdnu jsou detekovány v kůži a lymfatické tkáni krku plodu. Podobně jako všechny fetální buňky schopné prezentovat antigen mají redukovanou schopnost stimulace T-lymfocytů. Ve srovnání s adultními DC mají fetální DC nižší expresi MHC molekul I. a II. třídy a adhezních molekul (ICAM-1). Při zpracování apoptotických či nekrotických buněk fetálními DC dochází k navození tolerance a jen k minimálnímu zvýšení prozánětlivých cytokinů (např. TNF α , IL-12),

kostimulačních molekul a aktivačních markerů. Tyto odlišnosti jsou zodpovědné za menší odolnost plodu a posléze i novorozence proti infekcím (5). Syntéza komplementu začíná u fétu v játrech během prvního trimestru a v době porodu dosahuje 50–70% hladin dospělých. Maternální komplementové bílkoviny nepřestupují placentu.

Faktory ovlivňující vývoj imunitního systému

Mikrobiální expozice

Během intrauterinního vývoje dochází k těsné interakci mezi fětem a matkou, na placentárním rozhraní je upřednostňována Th2 buněčná odpověď. Th2 typ reaktivity je charakteristický po novorozence i v postnatálním období. Modulace imunitního systému mikrobiální zátěží začíná již prenatálně a má za následek stimulaci Th1 orientované imunitní odpovědi, zvýšení regulačních T-lymfocytů v pupečníkové krvi a změny ve vrozené imunitě v pozdějším věku. Expozice mikrobům aktivuje imunitní buňky a řadu jejich receptorů (např. Toll-like receptory), které jsou schopny rozeznat patogenní mikroorganismy na základě jejich specifických molekulárních znaků označovaných jako pathogen-associated molecular patterns – PAMP (5).

Původní teorie o mikrobiologicky sterilním plodu je nyní zpochybněna řadou studií, které prokazují průnik komenzálních bakterií z mateřského trávicího či urogenitálního traktu prostřednictvím dendritických buněk. Tato mateřská flóra je následně detekovatelná v pupečníkové krvi, amniové tekutině, placentě aj. a přispívá k vývoji slizničního imunitního systému v gastrointestinálním traktu plodu (5).

Mikrobiální stimulace v časném životě má dle hygienické hypotézy za následek urychlení maturace imunitního systému a indukci regulačních mechanismů, které mají protektivní charakter před zánětlivými procesy v pozdějším životě (6). Tato hypotéza byla podpořena epidemiologickými studiemi, demonstrujícími inverzní vztah mezi alergickými a autoimunitními onemocněními a expozicí mikrobiální zátěží, představované životem na venkově, velkými rodinami, kolektivními zařízeními či chováním domácích zvířat. Při následném snížení pomocných Th2 – lymfocytů se předpokládalo snížení onemocnění zprostředkovaných Th2, včetně astmatu, senné rýmy a ekzému. Původní tvrzení, že k tomu dochází pouze na základě změny rovnováhy Th1/Th2, vyvolané infekcí, je v současné době považováno za příliš simplifikující.

Tento názor podporují např. expozice parazitárním infekcím, které jsou spojeny se silnou Th2 odpovědí. Některé infekce hlísty (*Schistosoma mansoni*) jsou spojovány se silným ochranným účinkem vůči atopické/alergické senzibilizaci. Při hlístové eradikaci došlo u školních dětí k nárůstu alergické reaktivity, prokázané při kožních testech, a ke zvýšenému výskytu ekzematických příznaků bez současného nárůstu astmatu nebo rinokonjunktivitidy (7, 8). Imunomodulační efekt na vyvíjející se imunitní systém plodu má i parazitární infekce matky (malárie, střevní parazité) v graviditě. Parazité na rozdíl od mikrobů mohou potlačit imunitní odpověď hostitele a u dětí matek s chronickými parazitárními infekcemi byly pozorovány zvýšené počty dendritických buněk, snížená sekrece tumor necrosis faktoru (TNF α) a interferonu gama (IFN γ).

Nutriční faktory

Imunitní systém plodu je rovněž významně ovlivněn stavem jeho výživy *in utero*. I když intrauterinní růstová retardace plodu má řadu příčin, mateřská malnutrice je hlavní determinantou pro poruchu vývoje plodu. Prenatální malnutrice negativně ovlivňuje extrémně vulnerabilní lymfatické tkáně, zejména thymus, jehož atrofizace je spojena se sníženou produkcí thymových hormonů a nižším počtem T-lymfocytů. Nedostatečná výživa plodu může být spojena se snížením NK a fagocytujících buněk, méně jsou postiženy počty B-lymfocytů. Prenatální malnutrice bývá spojena se sníženou protilátkovou odpovědí na vakcinaci, např. proti břišnímu tyfu (9).

Nedostatek esenciálních mastných kyselin, které jsou zdrojem eikosanoidů (např. leukotrienů, prostacyklinů, tromboxanů), vede k poruchám vývoje thymu, NK buněk, CD4 T-lymfocytů a makrofágů u plodu. Deficit vitaminů (A, B $_6$, B $_{12}$, C, E, kyselina listová) ve stravě matky vede ke snížení fagocytózy, specifické imunity buněčné i humorální. Insuficientní mateřský příjem stopových prvků v potravě (zejména železa, zinku a selenu) má za následek negativní vliv na buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Redukce příjmu stravy bohaté na antioxidanty (ovoce, zelenina) v graviditě může být spojena s vyšším rizikem obstrukčních bronchitid a atopického ekzému u dětí.

Dostatečný příjem vitamínu D matkou má za následek indukci tvorby antigen prezentujících buněk a T-regulačních lymfocytů u plodu. Vitamin D $_3$ (1,25-dihydroxycholecalciferol, kalcitriol) blokuje proliferaci B lymfocytů, jejich diferenciaci na plazmatické buňky, IgG a IgM

produkcí a vznik paměťových B buněk. U dětí, jejichž matky měly v graviditě deficienci vitamínu D₃, byl pozorován zvýšený výskyt astmatických projevů. V pozdějším věku pak deficiencie vitamínu D₃ koreluje se zvýšeným výskytem autoimunitních chorob, jako je roztroušená skleróza, revmatoidní artritida a systémový lupus (10).

Probiotika, preparáty s obsahem živých přesně definovaných mikroorganismů v dostatečném množství, ve stravě těhotné ženy pozitivně ovlivňují mateřskou střevní flóru, zvyšují slizniční produkci IgA a redukuje sekreci prozánětlivých cytokinů. Perinatální podávání probiotik s obsahem *Lactobacillus rhamnosus* a bifidobakterií matkám působí příznivě i na mikroflóru vaginálně porozených a kojených novorozenců. Konzumace určitých probiotik gravidními ženami byla dle některých studií spojena s redukcí předčasného porodu či preeklampsie. Jednoznačný benefit prenatálně podávaných probiotik těhotným ženám na redukcí alergických onemocnění jejich potomků není zatím dle metaanalýz z roku 2013 jednoznačně dokázán (11).

Environmentální faktory

Na plod i novorozence působí imunomodulačně také faktory vnějšího prostředí. Expozice plodu nikotinu byla spojena s elevací IgE hladiny v pupečnickové krvi, zvýšením produkce IL-4 a IL-13 a snížením hladiny interferonu gama. Postnatální expozice nikotinu je u dětí spojena se snížením hladin IgG a IgM a snížením proliferačních schopností T-lymfocytů a aktivity NK buněk. Vliv maternálního stresu se prenatálně u plodu projevuje ovlivněním hypotalamicko-hypofyzární-adrenální osy a následným zvýšením Th2 buněčné predominance a zvýšením produkce IgE (12). Podobné dopady na fetální imunitní systém má i expozice matek některým inhalačním alergenům (roztoči) v těhotenství, rovněž zvyšující hladinu IgE v pupečnickové krvi (13). Pre- i postnatální kontakt s chemickými látkami hapténové povahy (detergencia, barvy, lepidla, potravinová aditiva, dezinficiencia aj.), které řadíme mezi xenobiotika, může způsobit aktivaci faktorů přirozené imunity, dominance Th2 reaktivity a spolupodílet se na rozvoji alergií. Podobný efekt mohou mít i některá ATB či antiflogistika (paracetamol).

Kolonizace sliznic novorozence

Po porodu dochází u novorozence k rozvoji imunitního slizničního systému, do kterého řa-

díme především sliznice nosu, ústní dutiny, respiračního, trávicího a urogenitálního systému. Hlavní komponentou imunitního slizničního systému je slizniční lymfatický systém (MALT – mucous associated lymphoid tissue), v neonatálním období hraje důležitou roli GALT (gut associated lymphoid tissue). Po porodu dochází k rychlé kolonizaci neonatálního GI traktu, primárně je novorozenec exponován bakteriálním kmenům přítomným v rektovaginální flóře matky. Kolonizace je dále závislá na gestačním stáří novorozence, způsobu porodu a jeho výživě. U kojených dětí je primární kolonizace mateřskou fekální mikroflórou nahrazena bakteriální mikroflórou, tvořenou z 90 % bifidobakteriemi a laktobacily, které mechanismem kompetitivní inhibice zabraňují adhezí patogenních mikroorganismů ve střevě. Současně produkcí látek fyziologickou střevní mikroflórou, ke kterým patří např. mastné kyseliny s krátkým řetězcem, dekonjugované žlučové kyseliny, bakteriociny, defenziny aj. se zvyšuje baktericidní schopnost střeva (14).

Mikroflóra rovněž přispívá k přesmyku od postnatálně dominujícího Th2 typu imunitní odpovědi na Th1 typ. Opožděná kolonizace komenzálními kmeny je přítomna u dětí porozených císařským řezem, u nedonošených dětí či u novorozenců s přítomností perinatální infekce, vyžadující terapii antibiotiky. V případě absence adekvátní střevní kolonizace může perzistovat predominance Th2 imunitní odpovědi, spojená se zvýšenou prevalencí autoimunitních či alergických chorob. Novější genetické metody sekvenování DNA přispěly k detailnímu poznání střevního mikrobiomu a předpokládá se, že střevní mikroflóra participuje na řízení genové exprese pomocí signálů ke geneticky predisponovaným buňkám a přispívá ke vzniku některých chronických onemocnění (např. ulcerózní kolitida, obezita) (15).

Výživa novorozence – mateřské mléko

Z imunologického hlediska představuje mateřské mléko (MM) pro kojené děti nejen zdroj pasivní ochrany před infekcí, ale má i aktivní imunoregulační vliv na vývoj jejich slizniční a systémové imunity. K důležitým složkám MM patří imunokompetentní buňky, z nichž největší část tvoří makrofágy (cca 60 %), dále neutrofilní leukocyty (30–40 %) a lymfocyty (5–10 %). Produkty mléčného kvašení laktózy MM jsou zdrojem kyselého prostředí ve střevě novorozence a stimulují tak osídlení GIT optimální mikrobiální flórou (*Lactobacillus*, *Bifidobacter*). Mezi složky MM,

které přímo ovlivňují růst přirozené střevní mikroflóry novorozence, řadíme neutrální oligosacharidy, označované jako prebiotika či bifidogenní faktor. Oligosacharidy MM snižují kolonizaci střeva patogeny, slouží jako substrát pro fyziologickou mikroflóru, mají zprostředkovaně protizánětlivý efekt a modulují slizniční a systémovou imunitní odpověď dítěte. Vývoj optimální střevní mikroflóry novorozence ovlivňuje dále antimikrobiální vliv proteinů MM (kasein, laktoferrin, alfa-laktalbumin, lysozym). K podpoře imunitních vlastností střevní sliznice přispívají v mateřském mléce přítomné cytokiny (IFN γ , IL-4, IL-5, IL-13, IL-12 aj.) a růstové faktory. Důležitou součástí humorální imunity MM představují imunoglobuliny, zejména sekreční IgA, tvořený B-lymfocyty slizničního systému mléčné žlázy na základě aktivace enteromamárního systému u matky. Sekreční IgA, přenesené od matky k dítěti, blokují adhezenci bakterií na sliznici, jsou schopny vazby se specifickými antigeny, podporují fagocytózu novorozence a stimulují rozvoj jeho adaptivní imunity (16).

Nezanedbatelný imunitní vliv v MM je připisován komplexu esenciálních polyneenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (long chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFA), které se podílejí na vývoji CNS a senzorických orgánů a ovlivňují množství biologických procesů. Skupina mastných kyselin omega-3, k níž řadíme např. kyselinu eicosapentaenovou a docosahexaenovou, má protizánětlivý vliv, ovlivňuje buněčnou signalizaci, funkci a počty imunitních buněk a polarizaci imunitního systému. Mastné kyseliny skupiny omega-6 (např. kyselina arachidonová) se podílejí na modulaci zejména zánětlivé odpovědi (17). V MM je zajištěn optimální poměr omega-3 a omega-6 LC-PUFA (1 : 1–1 : 2). Předpokládá se, že substituce omega-3 LC-PUFA ve stravě gravidní ženy (mořské ryby, listová zelenina aj.) může příznivě působit i na vyvíjející se imunitní a nervový systém dítěte (18). Pro nekojené děti jsou z výše uvedených důvodů umělé formule fortifikovány esenciálními mastnými kyselinami.

Závěr

Z výše uvedených údajů je zřejmé, že vývoj imunitních funkcí dítěte je determinován řadou prenatálních i časných postnatálních faktorů. Část z těchto faktorů lze pozitivně ovlivnit správnou prenatální péčí o graviditu, optimalizací stravy těhotných žen a volbou přirozené výživy novorozenců – kojení.

Literatura

1. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*, 2000; 55(8): 688–697.
2. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*, 2003; 21(24): 3365–3369.
3. Mebius RE. Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol*, 2003; 3(4): 292–303.
4. Uksila J, et al. Development of natural killer cell function in the human fetus. *J Immunol*, 1983; 130(1): 153–156.
5. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*, 2007; 7(5): 379–390.
6. Okada H, et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*, 2010; 160(1): 1–9.
7. Jenmalm MC. Childhood immune maturation and allergy development: regulation by maternal immunity and microbial exposure. *Am J Reprod Immunol*, 2011; 66(Suppl 1): 75–80.
8. Brooks C, et al. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013; 13(1): 70–77.
9. Palmer AC. Nutritionally mediated programming of the developing immune system. *Adv Nutr*, 2011; 2(5): 377–395.
10. Wagner CL, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients*, 2012; 4(3): 208–230.
11. Azad MB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2013; 347: f6471.
12. Marques AH, et al. The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci*, 2013; 7: 120.
13. Peters JL, et al. Prenatal negative life events increases cord blood IgE: interactions with dust mite allergen and maternal atopy. *Allergy*, 2012; 67(4): 545–551.
14. Sjogren YM, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*, 2009; 39(12): 1842–1851.
15. Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(1): 81–85.
16. Hose A, Blewett HJ, et al. The immunological components of human milk. *Adv Food Nutr Res*, 2008; 54: 45–80.
17. Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants. *J Nutr*, 2008; 138(9): 1807S–1812S.
18. Whalley LJ, et al. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 2004; 80(6): 1650–1657.

Článek doručen redakci: 22. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2014

MUDr. Alice Mocková, Ph.D.

Neonatologické oddělení FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
mockova@fnplzen.cz

