

Д.А. Рождественский¹, В.А. Бокий²
**Клиническая фармакология омега-3
полиненасыщенных жирных кислот**

¹Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск

²Бобруйская городская больница
скорой медицинской помощи им. В.О. Морзона

Достаточно новым и перспективным направлением терапии патологии сердечно-сосудистой системы, которое начало развиваться в конце XX века является применение модуляторов продукции организмом человека эндогенных регулирующих факторов, к которым относятся и эйкозаноиды – молекулы простагландинов и лейкотриенов, регулирующие в организме процессы воспаления, микроциркуляции, пролиферации клеток. В качестве естественных модуляторов продукции эйкозаноидов в современной кардиологии используются средства на основе омега-3 (ω -3) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). На фармацевтическом рынке нашей страны средства данного ряда были представлены исключительно зарубежными препаратами (главным образом из разряда биологически активных добавок к пище с нестандартизированным содержанием ω -3 полиненасыщенных жирных кислот). Однако в последнее время разработаны отечественные лекарственные средства на основе ω -3 полиненасыщенных жирных кислот. Одним из таких средств является препарат **Омекорд-МИК®**, производимый РУП «Минскинтеркапс». В составе **Омекорда-МИК®** – ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты: эйкозапентаеновая (46%) и докозагексаеновая (38%).

Остановимся более подробно на обсуждении вопросов клинической фармакологии данных видов кислот применительно к кардиологической практике.

Данные эпидемиологических диетологических исследований. В 1975 г. опубликованы результаты длительного проспективного исследования, которое провели диетологические ассоциации США и Канады. Объектами данного исследования были выбраны 3 целевые группы населения земного шара: жители Дании, потомки североамериканских поселенцев (нынешнее население США и Канады), а также аборигены Северной Америки – эскимосы Гренландии [1]. Основная цель исследования – показать, что избыточное потребление жира (которое было максимальным у эскимосов) оказывает негативное влияние на

здоровье человека. Полученные данные были обескураживающими: несмотря на высокий процент жиров в рационе, распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертность от инфаркта миокарда у датчан и американцев была почти в 10 раз больше, чем у эскимосов Гренландии!

При детальном анализе пищевого рациона исследуемых популяций диетологи пришли к выводу, что причина кроется в ином составе жиров, которые поступают с пищей. Основой жиров пищевого рациона датчан и американцев были триглицериды, которые содержали насыщенные и ω -6 полиненасыщенные жирные кислоты. Уровень этих кислот практически в 2 раза превышал их потребление эскимосами. Основа же пищевого жира эскимосов – ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, которые они получали с жиром морских рыб (составляла всего лишь 10–20% в рационе американцев и датчан) [1, 2]. Так в поле зрения кардиологов и диетологов впервые попал особый класс полиненасыщенных жирных кислот – ω -3 кислоты.

За прошедшие 30 лет ситуация кардинально не изменилась. Более того, были накоплены дополнительные эпидемиологические данные, которые подтвердили особую пищевую роль этой группы жирных кислот. В проспективном эпидемиологическом исследовании, выполненном в Сиэтле в 1995 г. с использованием модели «случай-контроль», показано, что содержание в мембране эритроцитов 6,5% ω -3 ПНЖК на 90% снижает риск внезапной коронарной смерти по сравнению с лицами, в мембранах эритроцитов которых уровень ω -3 ПНЖК не превышает 3,3% [3]. Несколько позже аналогичные данные были получены и в исследовании *Physicians' Health Study*, где у врачей с уровнем ω -3 ПНЖК в крови 6,87% риск внезапной коронарной смерти был на 90% ниже, чем у их коллег с уровнем кислот в крови 3,58% [4].

Клиническая биохимия и нутрициология жирных кислот. Жирные кислоты представляют собой молекулы, в которых можно выделить полярный кислотный центр и соединенную с ним неполярную длинную углеводородную цепь. Характеристика жирных кислот включает в себя 2 важнейших параметра: длину углеводородной цепи и число ненасыщенных связей (Δ -связей), которые указывают в виде отношения – «длина цепи : число связей». Как правило, местоположение Δ -связи указывают считая от последней или концевой метильной группы углеводной цепи. Эта группа получила название «омега» (ω) по последней букве греческого алфавита (рис. 1).

В зависимости от положения двойной связи выделяют 2 больших класса ПНЖК – ω -3 и ω -6 кислоты¹. Номенклатура каждого из классов ПНЖК, включая их принятый сокращенный код, представлена в табл. 1. Природные ПНЖК

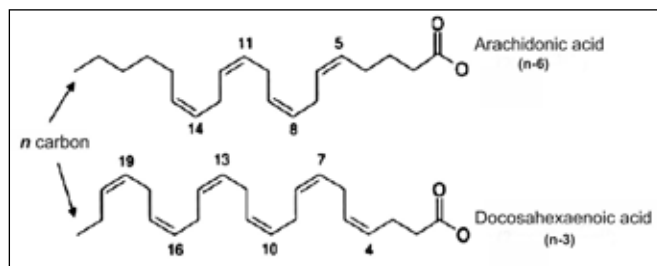


Рис. 1. Номенклатура ПНЖК на примере арахидоновой и докозагексаеновой кислот

содержатся в растительных маслах и в значительно меньших количествах – в тканях животных. Как правило, все природные ПНЖК являются кислотами в *цис*-конформации, т.е. их атомы водорода при

ω -связи располагаются по одну сторону молекулы. Такая конформация молекул обеспечивает их «рыхлую» укладку в мембранах клеток и делает мембраны более текучими. В процессе производства из растительных масел гидрогенизированных жиров – маргарины и так называемые «мягкие масла» – часть *цис*-ПНЖК переходит в *транс*-формы. В молекулах *транс*-жирных кислот атомы водорода лежат по разные стороны Δ -связи, сами молекулы имеют более компактную форму и снижают текучесть мембран. В настоящее время установлено, что *транс*-формы жирных кислот вмешиваются в процесс транспорта холестерина и оказывают на него неблагоприятное влияние.

Источниками незаменимых ПНЖК пищи является линолевая кислота и α -линоленовая кислота. Линолевая кислота (семейство ω -6 кислот) содержится в сафлоровом, подсолнечном, кукурузном масле. В процессе удлинения цепи и десатурации из нее образуются все прочие ω -6 ПНЖК.

Таблица 1

Номенклатура ПНЖК

Класс	Название		Цепь	Код
	тривиальное	систематическое		
ω -6	Линолевая кислота	Октадекадиеновая	18:2	LA
	γ -линоленовая кислота	Октадекатриеновая	18:3	GLA
	Дигомо- γ -линоленовая кислотата	Эй-козатриеновая	20:3	DGL
	Арахидоновая кислота	Эйкозатетраеновая	20:4	AA
ω -3	α -линоленовая кислота	Окта-декатриеновая	18:3	ALA
	Тимнодоновая кислота	Эйкозапентаеновая	20:5	EPA
	Цервоновая кислота	Докозапентаеновая	22:5	DPA
		Докозагексаеновая	22:6	DHA

¹Иногда их обозначают соответственно как n-3 и n-6 (читается «n минус 3» и «n минус 6») кислоты, подчеркивая, что от свободной углеродной группировки n-конца молекулы нужно отсчитать 3 или 6 атомов углерода.

α -линоленовая кислота (семейство ω -3 кислот) содержится в льняном, тыквенном, рапсовом маслах и масле грецкого ореха. В процессе удлинения цепи и десатурации из нее могут образоваться EPA и DHA. Однако в организме человека и других млекопитающих этот синтез кислот не превышает 3–10% [5]. Основным источником длинноцепочечных ω -3 ПНЖК являются морепродукты (жирные сорта морских рыб, которые получают эти кислоты, поедая планктон) [24]. Интересно отметить, что оливковое масло практически не содержит ПНЖК всех классов. Основная кислота этого масла – мононенасыщенная олеиновая кислота семейства ω -9.

Дальнейшее превращение ПНЖК в организме человека включает в себя окисление по циклооксигеназному и липоксигеназному пути [26]. Окисляясь циклооксигеназой, ПНЖК превращаются в простагландины, которые обладают вазоактивными свойствами и способностью регулировать агрегацию тромбоцитов. ω -6 семейство кислот дает простагландины класса 1 и 2, а ω -3 семейство образует третий класс простагландинов [6]. При этом с увеличением класса простагландины усиливают свое вазодилатирующее и антиагрегационное действие при одновременном ослаблении вазоконстрикторных и проагрегационных свойств (рис. 2) [7, 23].

Липоксигеназный путь превращения кислот дает соответствующие классы лейкотриенов: 3 и 4 для ω -6 кислот, 5 – для ω -3 кислот. Чем выше класс лейкотриенов, тем слабее у них выражены провоспалительные и атерогенные свойства. Таким образом, продукты окисления ω -3 ПНЖК обладают вазодилатирующим, антиагрегационным эффектом, замещают собой провоспалительные и атерогенные лейкотриены эндогенных ω -6 ПНЖК.

Механизмы активности ПНЖК. Помимо оксигеназного метаболизма

ω -3 ПНЖК, с которым связаны их цитозольные эффекты, они могут обеспечивать структурные эффекты за счет включения в состав фосфолипидов и дальнейшего встраивания в клеточные мем-

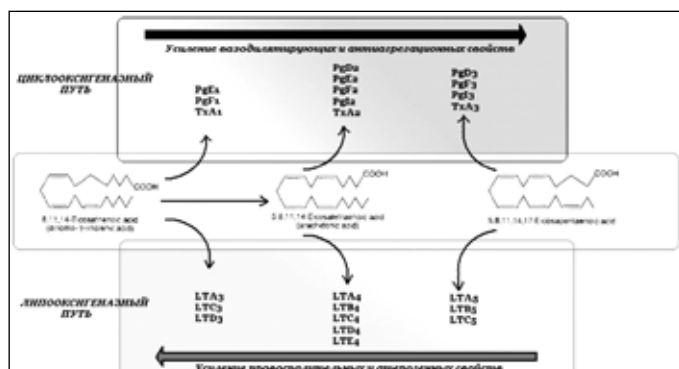


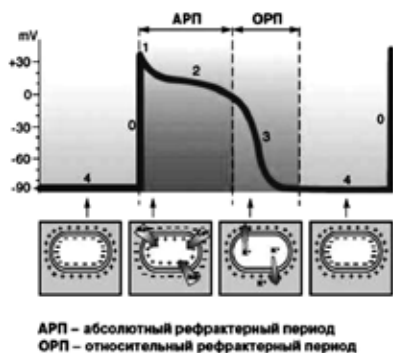
Рис. 2. Метаболизм ПНЖК в организме человека



Рис. 3. Механизмы активности ПНЖК, связанные со структурным действием [15]

браны организма. При этом они опосредуют трансмембранные и эпигеномные эффекты (рис. 3, табл. 2), на которых следует остановиться несколько подробнее [12, 15].

Трансмембранные эффекты ω -3 ПНЖК связывают с их антиаритмогенным действием [11]. Фосфолипиды, содержащие ω -3 ПНЖК, способны встраиваться в мембраны клеток миокарда вблизи трансмембранных ионных каналов. При этом они меняют конфигурацию канала для ионов натрия и блокируют его. Степень блокады тем выше, чем более активен канал исходно и чем чаще происходит его открытие. На этом фоне, напротив, активируется кальций-магниевый обмен, который осуществляется через низкоселективные каналы, лишённые «ионного фильтра» и поэтому не способные блокироваться ω -3 ПНЖК. В конечном итоге трансмембранное действие ω -3 ПНЖК реализуется в виде удлинения абсолютного рефрактерного



АРП – абсолютный рефрактерный период
ОРП – относительный рефрактерный период

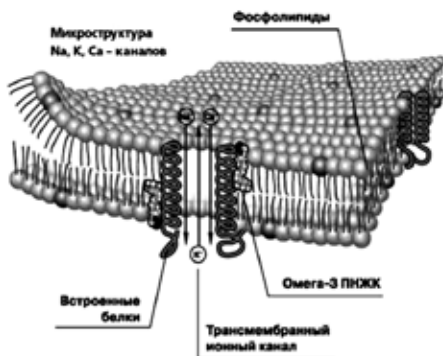


Рис. 4. Влияние ПНЖК на аритмогенез миокарда

Таблица 2

Механизмы активности ПНЖК [8–10, 20, 27]

Биологический эффект	Молекулярный механизм
Антиатерогенный	Снижение синтеза ТГ, апо-В Усиление синтеза апо-Е, клиренса ЛПОНП Активация пероксисомных рецепторов PPAR α, γ, δ Усиление экскреции желчных кислот
Гипотензивный	Снижение ангиотензин- и катехоламинзависимого вазоспастического эффекта Усиление эндотелийзависимой релаксации на ВК, 5-НТ, АДФ, тромбин
Противовоспалительный	Снижение синтеза PGE ₂ , Pgf ₂ , TxA ₂ Снижение синтеза LT се-рии 4 Снижение экспрессии генов IL-1 β , -2, -6, -8, -12 Снижение экспрессии генов IFN γ , TNF α , COX2
Гипокоагуляционный	Повышение синтеза Pgl ₂ , Pgl ₃ Снижение образования TxA ₂
Липотропный	Снижение экспрессии гена лептина Активация липоксиновых рецепторов печени LXR α
Антиаритмогенный	Блокада Na-каналов миокарда Активация Ca/Mg-обмена

периода и сокращения относительного рефрактерного периода миокарда, напоминая действие анти-ритмических средств 3-го класса (рис. 4).

Эпигеномные эффекты ω -3 ПНЖК связывают с реализацией их антиатерогенного, липотропного, гипотензивного, противовоспалительного и гипокоагуляционного действия (см. табл. 2) [20]. Наиболее выраженной среди всех классов ПНЖК является способность кислот семейства ω -3 подавлять экспрессию провоспалительных и тромбогенных факторов. Например, в культуре клеток обработка ω -3 ПНЖК подавляет продукцию тромбоцитарных факторов роста А и В более чем на 20% в течение 20 часов, тогда как эффект всех других семейств ПНЖК при этом статистически недостоверен (рис. 5) [22].

Доказательная база эффективности ω -3 ПНЖК. В 2006 г. British Medical Journal опубликовал метаанализ эффективности применения ω -3 ПНЖК в кардиологической практике [19, 25]. Анализ был проведен по двум вмешательствам: применение короткоцепочечных ω -3 ПНЖК (пищевых масел, естественных для рациона человека, – так называемая «континентальная диета») против

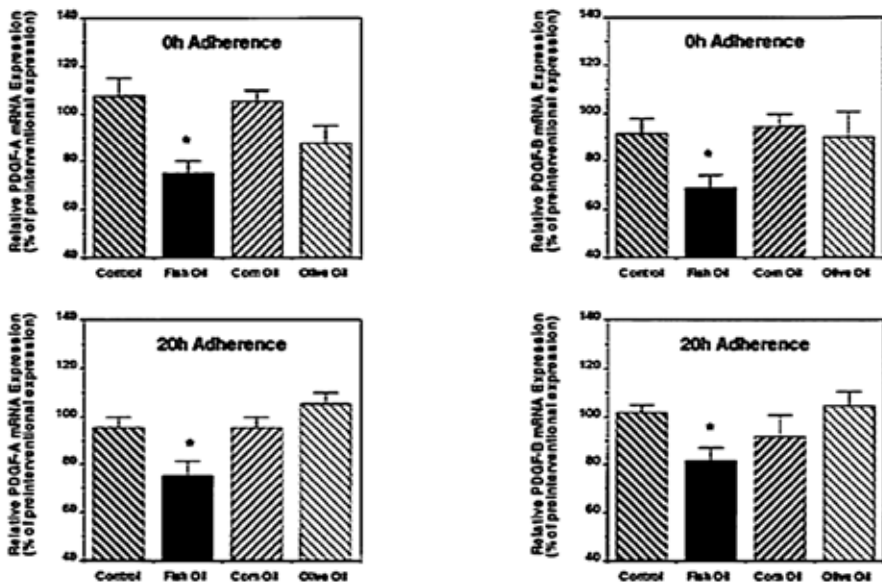


Рис. 5. Влияние различных ПНЖК на продукцию тромбоцитарных факторов роста. Control – интактная культура клеток; Fish oil – жир морских рыб, содержащий ω -3 ПНЖК; Corn oil – кукурузное масло, содержащее ω -6 ПНЖК; Olive oil – оливковое масло, содержащее ω -9 ПНЖК [22]

включения в рацион питания длинноцепочечных ω -3 ПНЖК (жира морских рыб, редко входящих в рацион среднего европейца, – так называемая «средиземноморская диета»).

В анализ общей смертности было включено 1995 случаев. Показано, что длинноцепочечные и короткоцепочечные ω -3 ПНЖК оказывают равный протективный эффект в отношении ранней смертности от всех причин у кардиологических больных. Только в когортных исследованиях наблюдалось достоверное уменьшение общей смертности. Парадоксально, но было отмечено, что протективный эффект длинноцепочечных ω -3 ПНЖК способен даже ухудшаться при их длительном приеме: OR=0,008 (ДИ=0,003–0,012).

В анализ кардиальной смертности авторы включили 2628 случаев. При этом не было обнаружено четкого защитного действия ω -3 ПНЖК в отношении смертности от кардиологических причин, а статистическая обработка результатов этого метаанализа сопровождалась большой систематической ошибкой, обусловленной гетерогенностью групп данных (общее значение ошибки составило 65%).

При анализе смертности, связанной с инсультом, были обработаны ре-

зультаты 243 случаев исследуемых вмешательств. Метаанализ не установил однозначного защитного действия длинноцепочечных ω -3 кислот в предупреждении инсульта.

Общий вывод, который был сделан авторами метаанализа, звучал перспективно для данной группы биологически активных веществ: «Длинноцепочечные ω -3 ПНЖК не имеют четких преимуществ в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, смертности от онкологических заболеваний».

Однако уже в следующем году в журнале *Cardiovascular Research* публикуется критическая статья, где авторы формулируют ряд принципиальных замечаний по результатам проведенного в 2006 г. метаанализа:

- в метаанализ было включено только одно РКИ – DART-2, которое имело методологические погрешности;
- авторы сообщили, что результаты метаанализа имели высокую гетерогенность, которая уменьшалась после исключения данных DART-2;
- после исключения DART-2 результаты оценки для показателя общей смертности составили $OR=0,83$ (0,75–0,91); авторы при этом не сообщали вероятности оценки;
- авторами были исключены из метаанализа несколько крупных когортных исследований, а также исследований с определением биомаркеров ω -3 ПНЖК;
- в анализ были включены исследования с ошибками в методологии вследствие противоречивых критериев поиска данных.

В настоящее время доказательная база применения ω -3 ПНЖК, помимо неудавшегося исследования DART-2, насчитывает еще 3 крупных рандомизированных контролируемых многоцентровых испытаний, в которых эффект ω -3 ПНЖК был убедительно продемонстрирован (табл. 3).

Наиболее впечатляющими являются результаты применения ω -3 ПНЖК в исследовании GISSI Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardio), выполненном в 172 клинических центрах Италии на 11323 пациентах [16]. Участники испытания были рандомизированы на 4 группы. Помимо стандартной контрольной группы и группы пациентов, принимавших ω -3 ПНЖК в виде препарата Ома-кор®, по 1 г в сутки, были выделены еще 2 группы – пациенты, получавшие 300 мг в день витамина Е и сочетание витамина Е с ω -3 ПНЖК. Цель такого дизайна исследования – демонстрация роли и значения антиоксидантов в реализации или усилении кардиопротекторного действия стандартной терапии.

Таблица 3

Результаты РКИ с применением в качестве вмешательства ω -3 ПНЖК [21, 28]

Вид	Характеристика	Результаты
DART-1 (1989)	<i>Diet And Reinfarction Trial</i> 2033 пациента с первичным ИМ давностью 42 дня ПНЖК 2,5 г/нед (900 мг/сут) Наблюдение 2 года	Общая смертность – 29% Смертность от фИМ – 32%
DART-2 (2003)	<i>Diet And Reinfarction Trial</i> 2033 пациента с первичным ИМ Употребление рыбы VS ПНЖК Наблюдение 2 года Анализ БХ-профиля 2% участников в течение 6 мес., детальный анализ только в подгруппах	Нет отличий в смертности
JELIS (2003)	<i>Japan EPA Lipid Intervention Study</i> 18 645 пациентов с гиперлипидемией (3664 с установленным диагнозом КБС) Распространенность факторов риска: АГ – 35%, СД – 16%, курение – 19% (аналогично HOPE и EUROPA) ПНЖК (EPA) 1,8 г/сут + 5 мг SVS/10 мг PVS Наблюдение 4,6 года	Большие коронарные со- бытия (смерть, ОКС, ЧТК, АКШ) – 19% Риск КБС + 1%/год (в HOPE, EUROPE + 3%/ год)

В исследование были включены пациенты любого возраста, перенесшие инфаркт миокарда менее 3 месяцев назад (по результатам исследования медиана этого показателя составила 16 дней). Включенные в исследование добровольцы не имели заболеваний, которые неблагоприятно влияют на краткосрочный прогноз выживаемости (например, де-компенсированная сердечная недостаточность, онкопатология) и противопоказаний к применению ω -3 ПНЖК. По итогам рандомизации установлено, что распространение факторов риска в избранной популяции соответствовало средневропейским эпидемиологическим данным: курение – 42%, сахарный диабет – 14%, артериальная гипертензия – 36%.

Результаты исследования GISSI оказались впечатляющими. Кривые смертности в группе пациентов получающих ω -3 ПНЖК², зафиксировали снижение числа смертей от всех причин уже через 90 дней, от внезапной коронарной смерти – уже через 120 дней и сердечно-сосудистой смертности и смертности, связанной с сердечной недостаточностью – уже че-

²Авторы исследования полагали, что несоблюдение именно этого условия не позволило в рамках протокола DART-2 подтвердить пользу применения ω -3 ПНЖК.

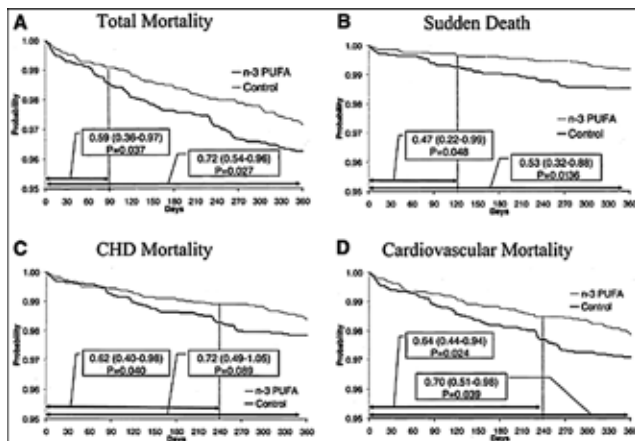


Рис. 6. Кривые смертности Каплана-Мейера, построенные по результатам исследования GISSI: А – кривая общей смертности; В – кривая вероятности внезапной коронарной смерти; С – кривая смертности, связанной с развитием сердечной недостаточности; D – кривая смертности от всех кардиологических причин [16]

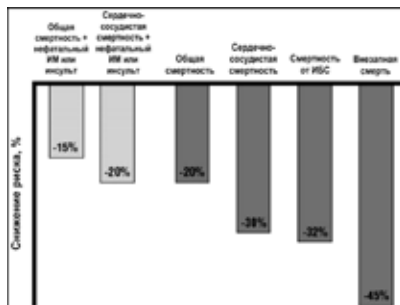


Рис. 7. Анализ первичных конечных точек по показателю смертности от различных причин в исследовании GISSI Prevenzione [16]

диологических больных.

Результаты анализа исследования GISSI были включены в рекомендации всех кардиологических обществ [13, 18]. Европейское общество кардиологов в рекомендациях, посвященных внезапной коронарной смерти (2001), острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST (2003) и нестабильной стенокардии (2006), включило указание на необходимость приема ω -3 ПНЖК в виде высокоочищенных лекарственных средств (Омакор® и другие

рез 240 дней (рис. 6). Дальнейшая терапия сопровождалась увеличением эффекта и сохранением динамики расхождения кривых смертности.

Окончательный анализ первичных конечных точек исследования выявил снижение риска смертности по всем показателям в диапазоне от 15 до 45% (рис. 7), при этом в первых 3 из конечных точек снижения

риска, к сожалению, не достигло порога значимости, а по снижению сердечно-сосудистой смертности – превысило данный порог [29].

Анализ первичных и вторичных конечных точек в группе пациентов, которые получали витамин E, не установил какого-либо позитивного эффекта токоферола у пациентов с коронарной болезнью сердца. Исследование GISSI подвело окончательную черту под достаточно спекулятивными заявлениями относительно «защитной роли» антиоксидантов у кардиологических больных.



Рис. 8. Место ω -3 ПНЖК в фармакотерапевтическом континууме КБС

аналогичные ему препараты) в дозах 850–1000 мг/сут для улучшения показателей раннего и отдаленного прогноза выживаемости.

Наиболее развернутыми являются предложенные в 2002 г. рекомендации Американской ассоциации сердца, которые ранжируют дозу и источник получения ω -3 ПНЖК пациентами в зависимости от их медицинского анамнеза

(табл. 4) [14].

В настоящее время полагают, что препараты на основе ω -3 ПНЖК имеют в современной кардиологии уровень доказательности IB [13, 18]. Иными словами, положительный эффект данной группы лекарственных средств объективно однозначно доказан в ряде хорошо спланированных рандомизированных контролируемых испытаний.

Таким образом, подводя итог оценки роли ω -3 ПНЖК в современном фармакотерапевтическом континууме коронарной болезни сердца, можно констатировать, что это препараты универсального профиля действия, которые оказывают эффект на образование аритмогенного субстрата в сердце и тем самым снижают вероятность развития фатального исхода заболевания (рис. 8) [17, 21].

Таблица 4

Дозы и источники получения ω -3 ПНЖК (согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, 2002) [14]

Данные анамнеза	Рекомендации
Нет в анамнезе патологии ССС	2 р/нед употреблять жирные сорта рыб Включать пищу, богатую ALA (льняное, рапсовое или соевое масло, масло грецкого ореха)
В анамнезе патология ССС	1,0 г/сут EPA+DHA в форме рыбьего жира или БАД
Гиперлипидемия	2,0–4,0 г/сут EPA+DHA в очищенном виде
Ревматоидный артрит	$\geq 3,0$ г/сут EPA+DHA в очищенном виде

Таблица 5

Анализ белорусского оптового фармацевтического рынка ω -3 ПНЖК по состоянию на февраль 2013 г.*

Препарат	Производитель	ЕРА, мг	ДНА, мг	Реком. доза, кол-во капс.	DDD, кол-во капс.	Цена за упаковку, долл.	Стоимость DDD, долл
Эйконол®, 0,5 г капс. №50	Минскинтеркапс	54	36	8–12	22–44	0,98	0,4–0,8
Омекорд-МИК®, 0,5 г капс. №30	Минскинтеркапс	230	190	2–4	4–8	6,47	0,8–1,6
Витрум кардио ОМЕГА-3®, 1,0 г капс. №60	Unipharm Inc., США	300	200	2–3	4–8	17,48	1,2–2,4
Омакор®, 1,0 г капс. №28	Catalent UK Swindon Encaps Ltd, Великобритания	460	380	1–4	2–5	42,15	3,0–7,5

*Источник: БД «Фармсервис», 01.02.2013.

Таблица 6

Частота развития, характер нежелательных эффектов при применении ω -3 ПНЖК

Вид эффекта	До 1 г/сут	1–3 г/сут	Более 3 г/сут
Отрыжка	+	+++	+++
«Рыбный» привкус	++	+++	++++
Кровоточивость	+	+	++
Гипергликемия*	+	++	+++
Хс-ЛПНП**	+	+++	++++

*У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе;

** у пациентов с гипертриглицеридемией.

Анализ современного белорусского фармацевтического рынка ω -3 ПНЖК. В табл. 5 представлены имеющиеся на белорусском фармацевтическом рынке препараты ω -3 ПНЖК. Несложно заметить, что заявленная большинством производителей рекомендуемая доза ω -3 ПНЖК в инструкции по медицинскому применению не соответствует рекомендациям Американской ассоциации сердца в необходимости обеспечения

Лекарственные взаимодействия ω -3 ПНЖК

Лекарственное средство	Вид взаимодействия
Антикоагулянты и антиагреганты	Усиление эффекта обеих групп лекарств, контроль МНО при лечении варфарином
Инсулин	Усиление гипогликемизирующего действия, снижение инсулинорезистентности
Тиазолидинионы	Ослабление гипогликемизирующего действия за счет конкуренции за PPAR γ -рецептор
Ацетилсалициловая кислота	Потенцирование противовоспалительного действия за счет образования резольвинов (гидроперекисей ПНЖК)

кардиологических пациентов 2,0–4,0 г/сут EPA и DHA. Так называемый показатель DDD (defined daily dose, или установленная дневная доза) только у препаратов Омакор® и Омекорд-МИК® отвечает заявленному в инструкции. Более того, пересчет стоимости суточного лечения на показатель DDD дает оптимальное сочетание «цена – удобство применения» для Омекорд-МИК®: 4–8 капсул в день при стоимости терапии 0,8–1,6 долл.³

Завершая обзор клинико-фармакологической характеристики препаратов ω -3 ПНЖК, следует остановиться на 2 важнейших характеристиках их фармакобезопасности: потенциальных нежелательных эффектах и лекарственных взаимодействиях.

Справочная информация по данным вопросам приведена в табл. 6 и 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dyerberg J., Bang H.O., Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos // Am. J. Clin. Nutr. 1975; 28 (9): 958–966.
2. Kromann N., Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: Incidence of some chronic diseases 1950–1974 // Acta Med. Scand. 1980; 208: 401–406.
3. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I. et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // J. Am. Med. Assoc. 1995; 275: 836–837.
4. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J. et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death // N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1113–1118.
5. Heller A.R., Theilen H.J., Koch T. Fish or Chips? // News Physiol. Sci. 2003; 18 (2): 50–54.
6. Serhan C.N., Hong S., Gronert K. et al. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals // J. Exp. Med. 2002; 196 (8): 1025–1037.

³ Например, более дешевый Эйконол® требует приема 22–44 капсул в сутки, что снижает приверженность пациента к лечению, поскольку психологически неприемлемо для него (психологический конфликт связанный с применением одной упаковки лекарства в день).

7. Leaf A. Cardiovascular effects of fish oils. Beyond the platelet // *Circulation*. 1990; 82: 624–628.
8. Lichtenstein A.H. Thematic review series: Patient-Oriented Research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein pattern // *J. Lipid Res*. 2006; 47 (8): 1661–1667.
9. Mori T.A., Burke V., Puddy I.B. et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose and insulin in mildly hyperlipidemic men // *Am. J. Clin. Nutr*. 2000; 71: 1085–1094.
10. Kelley D.S., Siegel D., Vemuri M. et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases remnant-like particle-cholesterol and increases the (n-3) index in hypertriglyceridemic men // *J. Nutr*. 2008; 138: P. 30–38.
11. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J. et al. Blood levels of long-chain ω -3 fatty acids and the risk of sudden death // *N. Engl. J. Med*. 2002; 346 (15): 1113–1118.
12. Shaikh S.R., Edidin M. Polyunsaturated fatty acids, membrane organization, T-cells, and an-tigen presentation // *Am. J. Clin. Nutr*. 2006; 84: 1277–1289.
13. Priori S.G., Altiot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. 2001; 22 (16): 1374–1450.
14. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J., AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: New recommendations from the American Heart Association // *Ar-terioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; 23 (2): 151–152.
15. Surette M.E. The science behind dietary omega-3 fatty acids // *CMAJ*. 2008; 178 (2): 177–180.
16. Marclaoli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyun-saturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardio (GISSI)-Prevenzione // *Circulation*. 2002; 105 (16): 1897–1903.
17. Brouner I.A., Zock P.L., Camm A.J. et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patient with implantable cardioverter defibrillators. The Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) Randomized Trial // *JAMA*. 2006; 295 (22): 2613–2619.
18. Oh R. Practical applications of fish oil (ω -3 fatty acids) in primary care // *J. Am. Board Fam. Pract*. 2005; 18 (1): 28–36.
19. Geleijnse J.M., Bronwer I.A., Feskens E.J.M. Risks and benefits of omega 3 fats. Health ben-efits of omega 3 fats are in doubt. Letter // *BMJ*. 2006; 332 (7546): 915.
20. Benatti P., Peluso G., Nicolai R. et al. Polyunsaturated fatty acids: Biochemical, nutritional and epigenetic properties // *J. Am. Col. Nutr*. 2004; 23 (40): 281–302.
21. Schacky von C., Harris W.S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids // *Cardiovascular Res*. 2007; 73: 310–315.
22. Baumann K.H., Hessel F., Larass I. et al. Dietary ω -3, ω -6 and ω -9 Unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1999; 19: 59–66.
23. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans // *Am. J. Clin. Nutr*. 2006; 83 (Suppl.): 1467S–1476S.
24. Brunner E. Oily fish and omega-3 fat supplements // *BMJ*. 2006; 332 (7544): 739–740.
25. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mor-tality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // *BMJ*. 2006; 332 (7544): 752–760.
26. Jump D.B. The Biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids // *J. Biol. Chem*. 2002; 277 (11): 8755–8758.
27. Larson S.C., Kumlin M., Ingelman-Sundberg M. et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms // *Am. J. Clin. Nutr*. 2004; 79: 935–945.
28. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J., Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; 23 (2): e20–e30.
29. Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E. et al. Association between omega-3 fatty acid supplementa-tion and risk of major cardiovascular disease events. A systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2012; 308 (10): 1024–1033.