

Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на сердечно-сосудистую систему

Кушникова И. П., Нелидова Н. В.

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кушникова Ирина Павловна*, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия. ORCID: 0000-0001-9473-9567

Нелидова Наталья Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия. ORCID: 0000-0001-7110-442X

Долгосрочные проспективные когортные исследования демонстрируют связь между более высоким потреблением рыбы и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, а также смертности от ССЗ среди населения в целом. В обзорной статье представлены некоторые из ключевых исследований, в которых изучались эйкозопентаеновая и докозогексаеновая кислоты в первичной и вторичной профилактике ССЗ, описаны потенциальные механизмы их кардиозащитного действия, и проведена оценка недавно опубликованных рандомизированных клинических исследований в контексте существующей научной литературы.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 10.09.2022

Принята: 08.11.2022



Для цитирования: Кушникова И. П., Нелидова Н. В. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на сердечно-сосудистую систему. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022. 10(36): 42-49. doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-42-49

Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular system

Kushnikova I. P., Nelidova N. V.

Surgut State University, Surgut, Russia.

AUTHORS

Irina P. Kushnikova, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine of the Surgut State University medical school, Surgut, Russia.

Natalya V. Nelidova, M.D., Ph.D., docent of the Department of Multidisciplinary Clinical Training of the Surgut State University medical school, Surgut, Russia.

Abstract

Long-term prospective cohort studies showed the association between high fish and omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and lower risk of cardiovascular disease (CVD), especially coronary heart disease and myocardial infarction, as well as cardiovascular mortality in the general population. This review article analyses some of the key studies that have investigated the use of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids for primary and secondary prevention of CVD, discuss the mechanisms of its potential cardioprotective effects, and evaluates recently published randomized clinical trials in the context of existing scientific literature data.

Keywords: omega-3 polyunsaturated fatty acids, cardiovascular disease prevention, cardiovascular risk.

Conflict of interest: none declared.

Received: 10.09.2022

Accepted: 08.11.2022

For citation: Kushnikova I.P., Nelidova N.V. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular system. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2022. 10(36): 42-41. doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-42-41

Список сокращений

ДГК — докозогексаеновая кислота
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеидов низкой плотности
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

ТГ — триглицериды
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ЭПК — эйкозопентаеновая кислота

Введение

Впервые о значении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) стало известно еще в 70-е годы XX века, когда было опубликовано исследование, проводимое среди гренландских эскимосов. В популяции эскимосов не было практически сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа, в отличие от европейцев. Этот феномен связали с пищевыми особенностями населения, а именно, с употреблением большого количества жирной рыбы, богатой омега-3 ПНЖК. Впоследствии, эпидемиологические исследования в среде коренных арктических популяций и среди японцев подтвердили данные, полученные при исследовании эскимосов. С этого времени взгляд ученых обращен к ПНЖК, как к фактору профилактики ССЗ и снижения смертности.

Омега-3 ПНЖК являются строительными молекулами и входят в состав клеточных мембран, участвуют в таких функциях, как текучесть, проницаемость, активность мембранных ферментов и рецепторов и передача сигнала к внутриклеточным структурам [1]. Кроме этого, ПНЖК участвуют в метаболических процессах и производстве необходимых биологически активных веществ [2, 3].

Цель — оценить роль омега-3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Проведен анализ источников научной литературы в базах данных PubMed, e-library. Давность поиска составила не более 10 лет. Поиск производился по ключевым словам: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистый риск.

Кардиопротективный эффект омега-3 полиненасыщенных кислот

Кардиопротективный эффект омега-3 ПНЖК объясняется, прежде всего, способностью модифицировать факторы риска ССЗ. Они хорошо изучены и включают: высокое кровяное давление, высокий уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), эндотелиальную дисфункцию, аритмию, частоту сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, а также склонность к тромбозам и воспалению.

Биологические механизмы реализации кардиопротективного эффекта омега-3 ПНЖК связаны с изменением свойств клеточных мембран при включении в них эйкозопентаеновой кислоты

(ЭПК) и докозогексаеновой кислоты (ДГК), модуляции ответа протеиновых мембранных рецепторов. Прямая модуляция ионных каналов под воздействием омега-3 ПНЖК лежит в основе их аритмического действия. Влияя на кальциевые каналы цитоплазматического ретикулума, они предотвращают цитозольные колебания кальция в кардиомиоцитах. Блокируя потенциалзависимые быстрые натриевые каналы, омега-3 ПНЖК предупреждают развитие спонтанной деполяризации и жизнеугрожающих аритмий. Особенно ярко этот эффект выражен в ишемизированных клетках [4, 5].

ЭПК и ДГК принимают участие в синтезе эйкозаноидов. Под воздействием циклооксигеназы отмечается увеличение синтеза тромбоксана A_2 и простагландина I_2 при одновременном уменьшении образования из арахидоновой кислоты тромбоксана A_2 и простагландина I_2 . При этом большее значение имеет пропорциональное соотношение между собой тромбоксана A_2 и простагландина I_2 , за счет уменьшения в большей степени последнего. Такой сдвиг оказывает антиаритмический эффект, снижает риск фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Кроме этого, омега-3 ПНЖК уменьшают количество арахидоновой кислоты в мембранах кардиомиоцитов, тем самым уменьшая риск развития аритмий и оказывая противовоспалительный эффект [4, 6]. Противоаритмический эффект омега-3 ПНЖК обусловлен не только влиянием на метаболизм эйкозаноидов. Включение ЭПК и ДГК в липидный бислой мембраны кардиомиоцитов изменяет её свойства, тем самым, влияя на функцию ионных каналов и ферментов, встроенных в мембрану. Еще одним механизмом, препятствующим развитию аритмии в ишемизированной клетке, является возможность влиять на инозитольный цикл внутри клетки и моделировать высвобождение ионов кальция из эндоплазматического ретикулума.

Еще один эффект ПНЖК связан с влиянием на сигнальные пути в клетке. ЭПК и ДГК способны нарушать инициацию толл-подобного рецептора-4 [1], за счет чего снижается активация транскрипционного ядерного фактора каппа, уменьшается уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-8) и провоспалительных металлопротеиназ [3, 6, 7]. Помимо этого, противовоспалительный эффект омега-3 ПНЖК проявляется в снижении экспрессии адгезивных молекул человека (E-селектин, P-селектин и ряда других), что обеспечивает большую стабильность атеросклеротических бляшек в артериальном русле.

Омега-3 ПНЖК способны регулировать экспрессию белков, воздействуя на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), α , β , δ , γ и оказывая тем самым противовоспалительное действие. Активация PPAR- γ увеличивает чувствительность клетки к инсулину и усиливает метаболизм глюкозы, тогда как активация PPAR- β , δ усиливает метаболизм жирных кислот. Таким образом, семейство ядерных рецепторов пероксисом играет важную регулируемую роль в метаболизме липидов и влияет на углеводный обмен [8]. В нескольких исследованиях описана способность снижать уровень триглицеридов в крови на 20–30% [9, 10] после ежедневного употребления высоких доз (4 г и более) ЭПК и ДГК. Биологический механизм снижения ТГ связан с уменьшением печеночного синтеза и секреции в кровь. Также под воздействием омега-3 ПНЖК повышается элиминация липопротеидов очень низкой плотности печенью, увеличивается экскреция продуктов катаболизма холестерина вместе с желчными кислотами [11]. Омега-3 ПНЖК влияют на уровень общего холестерина, снижая его на 8–12%. Отмечено, что ДГК и ЭПК имеют различное действие на липиды крови. ДГК увеличивала в большей степени уровень ЛПВП [12]. Но одновременно ДГК также повышала уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в большей степени, чем ЭПК. Исследователи отметили, что этот эффект более выражен у мужчин, чем у женщин [3, 13].

Отмечен гипотензивный эффект приема омега-3 ПНЖК для нормотоников и гипертоников. ЭПК и ДГК уменьшают жесткость артерий и тем самым приводят к снижению сосудистого сопротивления, уменьшению распространения скорости пульсовой волны. Активация NO-синтазы сопровождается увеличением выработки NO, основного релаксирующего фактора [14].

Омега-3 ПНЖК способны влиять на внутрисердечную гемодинамику и уменьшать ремоделирование миокарда. Подобный эффект связан с уменьшением конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, увеличением фракции выброса и увеличением толерантности к физической нагрузке [15].

Назначение омега-3 ПНЖК снижает агрегацию тромбоцитов, а с учетом уменьшения образования молекул адгезии в межклеточном матриксе приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки, оказывая плейотропный эффект [16].

Влияние на ремоделирование миокарда у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, доказано в исследовании OMEGA-REMODEL, в кото-

ром применение омега-3 ПНЖК сопровождалось уменьшением негативного ремоделирования миокарда ЛЖ, прежде всего, за счет снижения индекса конечного систолического объема. Также в исследовании отмечено, что происходило уменьшение степени фиброза в неинфарктном миокарде [17].

Омега-3 индекс и его значение

Потребление омега-3 ПНЖК в виде продуктов питания либо пищевых добавок неравноценно содержанию омега-3 ПНЖК в организме человека, поэтому необходимо оценивать уровень ЭПК и ДГК в организме человека. Объективным биомаркером достаточного потребления незаменимых ПНЖК является омега-3 индекс, который представляет собой суммарный процент ЭПК и ДГК от всех измеренных жирных кислот в мембранах эритроцитов. Этот показатель не зависит от потребляемой пищи и прямо коррелирует с содержанием омега-3 ПНЖК в мембране эритроцитов. Индекс омега-3 имеет значение минимум 2%, максимум 20% [18].

В ходе ряда исследований проведена оценка использования омега-3 индекса для стратификации сердечно-сосудистого риска. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень омега-3 индекса более 8% ассоциирован с минимальным сердечно-сосудистым риском, а омега-3 индекс менее 4% является неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистых событий (фатального и нефатального инфаркта миокарда, внезапной сердечной смертью) [19]. Показано, что высокий омега-3 индекс связан со снижением смертности не только от ССЗ, но и от общей смертности. Так, у лиц с уровнем омега-3 индекса более 6,8% риск смерти от любой причины был на 34% ниже по сравнению с теми, кто имел индекс омега-3 менее 4,2%, а риск ССЗ — на 39% [18].

Если оценивать средние уровни индекса омега-3 в разных странах, то существует значительная вариабельность этого показателя. Регионы с высоким уровнем ЭПК+ДГК в крови (> 8%) включали Японское море, Скандинавские страны и районы с коренным населением, не полностью адаптированным к прозападным пищевым привычкам. Очень низкие уровни в крови ($\leq 4\%$) наблюдались в Северной, Центральной и Южной Америке, Европе, на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии и Африке [20, 21].

Омега-3 ПНЖК и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

За последние 50 лет проведено большое количество исследований по эффективности омега-3 ПНЖК

в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ. Но результаты исследований о влиянии и связи потребления омега-3 жирных кислот с сердечно-сосудистыми клиническими исходами остаются противоречивыми.

Впервые возможность влияния на повторные сердечно-сосудистые события продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании DART (Diet and reinfarction trial), которое доказало снижение смертности в течение 2-х лет после инфаркта миокарда среди мужчин, которым было рекомендовано съесть около 300 г жирной рыбы в неделю или которые принимали добавки с рыбьим жиром, содержащие эквивалентное количество n-3 жирных кислот. Исследование GISSI Prevenzione подтвердило результаты DART и показало, что у лиц, перенесших инфаркт миокарда и принимающих омега-3 ПНЖК, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых событий на 15%, снижение относительного риска от смерти от ССЗ — на 30% и внезапной смерти — на 45%.

Исследование GISSI-HF (Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiac — Heart Failure trial) оценивало влияние приема ПНЖК у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. В результате выявлен положительный эффект приема омега-3 за счет снижения общей смертности у больных с хронической сердечной недостаточностью на 9% и частоты госпитализаций по поводу желудочковой тахикардии на 28%.

В дальнейшем проводились обсервационные исследования, изучавшие связь между приемом кислот омега-3 и сердечно-сосудистыми исходами. Однако, рандомизированных контролируемых исследований достаточной продолжительности, показавших кардиопротекторные эффекты у здоровых людей, проведено гораздо меньше. В ходе открытого исследования JELIS, выполненного Агентством по охране окружающей среды Японии (Japan EPA), было проведено непосредственное исследование приема ЭПК в дозе 1,8 г в сутки (в виде этилового эфира) в сочетании со статинами в сравнении с монотерапией статином у 18 645 участников с гиперхолестеринемией. Первичной конечной точкой было любое серьезное коронарное событие. Исследование показало, что добавление ЭПК к статину не оказало влияния по сравнению с монотерапией статином на первичный результат в группе первичной профилактики исследования.

В конце 2018 г. были опубликованы ещё два крупных рандомизированных контролируемых исследования по первичной профилактике. В иссле-

довании ASCEND (исследование сердечно-сосудистых событий при диабете), включавшем 15 480 человек с диабетом без признаков ССЗ, были рандомизированы для получения либо морских жирных кислот n-3 (840 мг/день ЭПК+ДГК), либо плацебо из оливкового масла [22]. В ходе наблюдения за частотой наступления первичного исхода (серьезное сосудистое событие) в течение 7-ми лет достоверно значимых различий между двумя группами не выявлено.

В исследовании VITAL, проводимом с участием 25000 здоровых лиц в возрасте старше 50 лет (мужчины) и 55 лет (женщины), участники были разделены на две группы: в 1-й группе принимали омега-3 жирные кислоты (840 мг/сутки ЭПК+ДГК) и витамин D (2000 МЕ/сутки), во 2 группе — плацебо [23]. Длительность наблюдения составила 5 лет. В результате достоверно значимых различий в первичных исходах основных сердечно-сосудистых событий (комбинированный инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин) между исследуемыми группами не выявлено.

В исследованиях OMEGA, Supplementation en Folates et Omega-3 (SU.FOL.OM3), ORIGIN, Risk and Prevention Study оценивали эффективность вторичной профилактики повторных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Все эти исследования не подтвердили преимуществ приема омега-3 ПНЖК.

В связи с полученными разноречивыми результатами исследований по оценке эффективности применения омега-3 ПНЖК в качестве первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых неблагоприятных событий был проведен крупный метаанализ, который включал 79 рандомизированных контролируемых исследований (112 059 взрослых участников с различным сердечно-сосудистым риском, главным образом в странах с высоким уровнем дохода) длительностью от 12 до 72 месяцев. В большинстве исследований оценивался прием в качестве добавки ДГК и ЭПК в капсулах в сравнении с употреблением продуктов, богатых ПНЖК. Метаанализ выявил незначительное или полное отсутствие влияния увеличения дозы ЭПК и ДГК на смертность от всех причин [24]. Многие исследователи подвергли критике проведенный метаанализ, указывая на ряд факторов, которые не учитывались исследователями и могли повлиять на результат. В первую очередь, это низкие дозы омега-3, отсутствие учета омега-3 индекса среди наблюдаемых лиц, сопутствующей гиполлипидемической терапии, малые сроки наблюде-

ния и длительный период между предшествующим сердечно-сосудистым событием и началом приема омега-3 ПНЖК.

Реабилитировало ЭПК и ДГК исследование (REDUCE-IT), опубликованное в начале 2019 г., в котором приняло участие 8179 человек. У них оценивали влияние этилового эфира ЭПК на первичный и вторичный исходы. Участники исследования были разделены на 2 группы: лица первой группы принимали 4 г этилового эфира ЭПК (икозапентэтил), второй группы — плацебо с минеральным маслом. Длительность наблюдения составила в среднем 4,9 года [25]. Все пациенты получали статины и имели высокую концентрацию ТГ в крови (1,52–5,63 ммоль/л). У пациентов, получавших икозапентэтил, наблюдалось статистически значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий на 25% по сравнению с лицами, получавшими плацебо. Соответственно, у участников группы икозапентэтила было значительное снижение ТГ и холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо через 1 год. Следует отметить, что достижение достоверно лучших показателей в группе икозапентэтила в исследовании не зависело от исходного уровня ТГ или степени последующего снижения ТГ. Данное исследование продемонстрировало, что достаточно высокая доза ЭПК (например, 4 г в день) может обеспечить дополнительное преимущество в снижении сердечно-сосудистых событий и смертности.

Взаимодействие омега-3-полиненасыщенных кислот между собой

Полученные результаты в исследовании REDUCE-IT заставляют задуматься, почему наблюдаются такие отличия влияния разных ПНЖК на конечные точки. Существуют значительные механистические пробелы в знаниях об ЭПК и ДГК, чаще их эффекты изучаются в составе смеси двух ПНЖК. Ряд исследователей оценили влияние ЭПК и ДГК друг на друга. Оказалось, что ЭПК и ДГК могут конкурировать за присутствие в мембранных фосфолипидах, и тем самым, по-разному вытеснять омега-6 ПНЖК, количество которых значительно преобладает у большей части населения. Это по-разному модулирует биофизические свойства мембран, влияет на синтез эйкозаноидов, активацию сигнальных путей и ядерных рецепторов в клетках. Также ЭПК и ДГК по-разному влияют на биофизическую структуру плазматической мембраны, создавая дополнительную конкуренцию между жирными кислотами при контроле передачи сигналов. ДГК регулирует уровень ЭПК в мембранах.

Таким образом, имеется молекулярная конкуренция между ЭПК и ДГК, и это в конечном итоге, влияет на исходы [26]. Приведенные данные опровергают выводы некоторых рандомизированных клинических исследований и метаанализов о том, что омега-3 ПНЖК (обычно вводимые в виде смесей) не имеют терапевтического эффекта при сердечно-сосудистых патологиях [27, 28].

Подтверждением эффекта чистой ЭПК является исследование REDUCE-IT. Недавнее рандомизированное клиническое исследование STRENGTH оценивало результаты влияния на клинические исходы, а именно развитие любого сердечно-сосудистого события смешанных карбоновых кислот ЭПК/ДГК (EPANOVA) в дополнение к статинам у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией. Это исследование было приостановлено по причине отсутствия выявления преимуществ в дополнительном назначении омега-3 ПНЖК для сердечно-сосудистой системы [29]. Не исключается возможность того, что такие результаты связаны с тем, что ДГК сводит на нет эффекты ЭПК. Хотя назначение чистой ЭПК в исследовании REDUCE-IT показало хорошие результаты.

Также остается открытым вопрос о том, что прием разных форм омега-3 ПНЖК сопровождается разной степенью усвоения в организме. Большинство пищевых добавок представлены в двух основных формах: этерифицированными триглицеридами или этиловыми эфирами, которые

обладают разной степенью усвоения и возникновением побочных эффектов [30, 31]. Реже используется форма омега-3 ПНЖК в виде этерифицированного моноглицерида. Данная форма показала преимущества в виде необходимости употребления более низкой дозы для повышения концентрации в крови ПНЖК в сравнении с другими формами.

Заключение

Омега-3 ПНЖК обладают кардиопротективным эффектом, основанном на целом ряде хорошо изученных биологических механизмов. За последние 20 лет проведено достаточно большое количество клинических исследований, изучающих потенциал ЭПК и ДГК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Противоречивые данные, полученные разными исследователями, можно объяснить использованием разных форм ЭПК и ДПК, низкими дозами и отсутствием контроля омега-3 индекса среди участников, как ключевого показателя степени усвоения омега-3 ПНЖК. Исследование REDUCE-IT позволило доказать эффективность применения этилового эфира ЭПК как дополнительного средства снижения уровня ТГ при совместном применении со статинами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего освещения в статье.

Литература / References

1. Van Dael P. Role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in human nutrition and health: review of recent studies and recommendations. *Nutr Res Pract.* 2021;15(2):137–159. doi:10.4162/nrp.2021.15.2.137
2. Sokota-Wysoczańska E., Wysoczański T., Wagner J., Czyż K., Bodkowski R., Lochyński S., Patkowska-Sokoła B. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Potential Therapeutic Role in Cardiovascular System Disorders—A Review. *Nutrients.* 2018;10:1561. doi: 10.3390/nu10101561
3. Innes JK, Calder PC. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 18;21(4):1362. doi: 10.3390/ijms21041362
4. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The Value of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Heart Rhythm Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):498–502. Russian (Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):498–502). doi:10.20996/1819-6446-2020-05-01
5. Bohannon B. M., de la Cruz A., Wu X., Jowais J. J., Perez M. E., Dykxhoorn D. M., Liin S. I., Larsson H. P. Polyunsaturated fatty acid analogues differentially affect cardiac NaV, CaV, and KV channels through unique mechanisms. *Elife.* 2020; Mar 24;9:e51453. doi: 10.7554/eLife.51453
6. Surkova E. A., Duplyakov D. V. Practical Value of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Prevention of Sudden Cardiac Death. *Cardiology* 2013; 6: 91–96. Russian (Суркова Е.А., Дупляков Д.В. Практическая ценность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике внезапной сердечной смерти. *Кардиология.* 2013; 6: 91–96.
7. Calder P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1851(4):469–84. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.010
8. Susekov A. V. ω 3-Polyunsaturated Fatty Acids for the Treatment of Patients with Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders *General Medicine* 2020; 2; 32–45. Russian (Сусеков А.В. Место ω 3-полиненасыщенных жирных кислот при лечении больных с атеросклерозом и нару-

- 48 Кушникова И. П., Нелидова Н. В.
Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на сердечно-сосудистую систему...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-42-49
-
- шениями липидного обмена. Лечебное дело. 2020; 2; 32–45). doi: 10.24411/2071-5315-2020-12209
9. Podzolkov V.I., Pisarev M.V. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2589. Russian (Подзолков В.И., Писарев М.В. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2589). doi:10.15829/1728-8800-2020-2589
 10. Hoang T., Kim J. Comparative Effect of Statins and Omega-3 Supplementation on Cardiovascular Events: Meta-Analysis and Network Meta-Analysis of 63 Randomized Controlled Trials Including 264,516 Participants. *Nutrients*. 2020 Jul 25;12(8):2218. doi: 10.3390/nu12082218.
 11. Arnesen H., Myhre P.L., Seljeflot I. Very Long Chain Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Atherothrombotic Heart Disease. A Brief Review, with a Focus on Metabolic Effects. *Nutrients*. 2020 Sep 30;12(10):3014. doi: 10.3390/nu12103014
 12. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020. 324(22). P.2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
 13. Allaire J., Couture P., Leclerc M., Charest A., Marin J., Lépine M.C., Talbot D., Tchernof A, Lamarche B. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am J Clin Nutr*. 2016 Aug;104(2):280-7. doi: 10.3945/ajcn.116.131896
 14. Rousseau G. Microbiota, a New Playground for the Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Diseases. *Mar Drugs*. 2021 Jan 23;19(2):54. doi: 10.3390/md19020054
 15. Zakirova A.N., Zakirova N.E. Antiarrhythmic and Hemodynamic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):209–217. Russian (Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):209–217). doi:10.20996/1819-6446-2022-03-01
 16. Koziolova N.A., Shilova I.A., Nikonova Iu.N., Agafonov A.V., Polianskaia E.A. State of the Structure and Functions of the Arterial Wall in Patients With Chronic Heart Failure Against the Background of Permanent Atrial Fibrillation and Assessment of Vasoprotective Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Cardiology*. 2013; 3:15–24. Russian (Козиолова Н.А., Шилова Я.Э., Никонова Ю.Н., Агафонов А.В., Полянская Е.А. Состояние структуры и функций артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий и оценка вазопротективного эффекта омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Кардиология. 2013;3:15–24).
 17. Heydari B., Abdullah S., Pottala J.V., et al. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2016;134:378–391. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949
 18. Harris W.S., Tintle N.L., Etherton M.R., Vasan R.S. Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Clin Lipidol*. 2018 May-Jun;12(3):718–727.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.010
 19. Zhukov A.Yu, Vorslov L.O, Davyidian O.V. Omega-3 index: modern view and place in clinical practice. *Questions of dietology*. 2017; 7(2): 69–74. Russian (Жуков А.Ю., Ворслов Л.О., Давыдян О.В. Омега-3 индекс: современный взгляд и место в клинической практике. Вопросы диетологии. 2017; 7(2): 69–74). doi: 10.20953/2224-5448-2017-2-69-74
 20. von Schacky C. Verwirrung um die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren: Betrachtung von Studiendaten unter Berücksichtigung des Omega-3-Index [Confusion about the effects of omega-3 fatty acids: Contemplation of study data taking the omega-3 index into consideration]. *Internist (Berl)*. 2019 Dec;60(12):1319–1327. German. doi: 10.1007/s00108-019-00687-x
 21. Stark K.D., Van Elswyk M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N.Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res*. 2016 Jul;63:132–52. doi: 10.1016/j.plipres.2016.05.001
 22. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1540–1550. doi: 10.1056/NEJMoa1804989
 23. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S., Mora S., Gibson H., Albert C.M., Gordon D., Copeland T., D'Agostino D., Friedenberg G., Ridge C., Bubes V., Giovannucci E.L., Willett W.C., Buring J.E.; VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):23–32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403
 24. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H., AlAbdulghafoor F.K., Summerbell C.D., Worthington H.V., Song F., Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18;7(7):CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub3



25. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle R.T. Jr, Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.C., Ballantyne C.M.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
26. Pal A., Metherel A.H., Fiabane L., Buddenbaum N., Bazinet R.P., Shaikh S.R. Do Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Have the Potential to Compete against Each Other? *Nutrients.* 2020 Dec 2;12(12):3718. doi: 10.3390/nu12123718
27. Aung T., Halsey J., Kromhout D., Gerstein H.C., Marchioli R., Tavazzi L., Geleijnse J.M., Rauch B., Ness A., Galan P., et al. Associations of Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225–234. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5205
28. da Cunha de Sá R.D.C., Simão J.J., Silva V.S.D., Farias T.M., Cruz M.M., Antraco V.J., Armelin-Correa L., Alonso-Vale M.I. Fish Oil Enriched in EPA, but Not in DHA, Reverses the Metabolic Syndrome and Adipocyte Dysfunction Induced by a High-Fat Diet. *Nutrients.* 2021 Feb 26;13(3):754. doi: 10.3390/nu13030754
29. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk. *JAMA.* 2020 doi:10.1001/jama.2020.22258
30. Chevalier L., Vachon A., Plourde M. Pharmacokinetics of Supplemental Omega-3 Fatty Acids Esterified in Monoglycerides, Ethyl Esters, or Triglycerides in Adults in a Randomized Crossover Trial. *J Nutr.* 2021 May 11;151(5):1111–1118. doi: 10.1093/jn/nxaa458
31. Chevalier L., Plourde M. Comparison of pharmacokinetics of omega-3 fatty acid supplements in monoacylglycerol or ethyl ester in humans: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Apr;75(4):680–688. doi: 10.1038/s41430-020-00767-4