

Специфическое воздействие различных пищевых жирных кислот на состояние сердечно-сосудистой системы.

ГП «Государственный научно - исследовательский центр по проблемам гигиены питания », Киев

Сластин В.В., Самусева Е.С., Москальчук Л.В., Раилко И.А.

РЕЗЮМЕ. Сердечно-сосудистые заболевания имеют многофакторную этиологию, что доказывается наличием множества факторов риска, большинство из которых имеют алиментарное происхождение. Данная статья представляет обзор влияния ненасыщенных жирных кислот на сердечно-сосудистую систему, с особым акцентом воздействия на изменения профиля липопротеинов. Диетические качества липидов могут повлиять на метаболизм липопротеинов, изменяя их концентрации в крови, что в большей или меньшей степени способствует адгезии на стенках артерий. Пищевые жирные кислоты в значительной мере определяют восприимчивость липопротеинов к окислению, что также имеет влияние на активацию молекул адгезии и других факторов воспаления.

Ключевые слова: Насыщенные жирные кислоты (НЖК), мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), эйкозапентаеновая (ЭПК), докозогексаеновая (ДГК), Омега-3 ПНЖК (ω 3 ПНЖК), Омега-6 ПНЖК (ω 6 ПНЖК).

SUMMARY: Cardiovascular disease has a multifactorial etiology, as is illustrated by the existence of numerous risk indicators, many of which can be influenced by dietary means. In this article, the effects of unsaturated fatty acids on cardiovascular system are reviewed, with special emphasis on the modifications of the lipoprotein profile. Dietary lipid quality can affect the lipoprotein metabolism, altering their concentrations in the blood, permitting a greater or lesser recruitment of them in the artery wall. Dietary fatty acids strongly determine the susceptibility of lipoproteins to oxidation, which also has an impact on the activation of molecules of adhesion and other inflammatory factors.

Key words: Saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, omega-3 polyunsaturated fatty acids, omega-6 fatty acids.

В результате опроса проведенного в западноевропейском регионе оказалось, что 60% населения считает основной целью сбалансированной диеты поддержание здоровья сердечно-сосудистой системы. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний связано с патофизиологическим "континуумом" (совокупностью тесно связанных между собой явлений), на который на различных этапах могут влиять такие факторы риска, как уровень холестерина крови (именно, уровень липопротеинов низкой плотности, ЛПНП), наличие сахарного диабета, ожирения, степень физической активности, уровень свертываемости крови, курение, состояние питания и патология сосудов.

Известно, что наиболее часто сердечно-сосудистые заболевания начинаются с атеросклероза. Данная патология возникает из-за инфильтрации стенок артерий "пенистыми клетками" (макрофагами, заполненными холестерином). У человека эти "липидные полоски" на стенках артерий могут начинать образовываться уже на стадии внутриутробного развития (особенно, при наличии у матери в анамнезе гиперхолестеринемии). Чаще всего они регрессируют после рождения ребенка, но быстро развиваются повторно, приводя к утолщению стенок артерий, даже если уровень холестерина у детей не превышает норму (12). Эта "липидная" фаза, связанная с воспалительным процессом, развивается до образования атеросклеротических бляшек, что в итоге постепенно приводит к сужению просвета артерий.

Развитие стеноза может продолжаться десятилетиями и приводить к патологии сосудов сердца, а именно к поражению коронарных артерий сердца в связи с уменьшением поступления кислорода, к стенокардии и/или инфаркту миокарда. Кроме того, возможно развитие повреждений сонной артерии, приводящее к нарушению мозгового кровообращения.

Разрушение мышечной ткани за счет некроза после инфаркта ведет к нарушению сократительной функции сердца, заставляя его приспособливаться к возникающей избыточной нагрузке. При этом усиливается стимуляция сердечной деятельности (запуск «сигнальных каскадов»), что, в конечном итоге, приводит к его хронической гипертрофии. К сожалению, с возрастом в большинстве случаев сердце будет постепенно терять свою сократительную способность, вызывая развитие сердечной недостаточности с очень неблагоприятным прогнозом.

К этому "континууму" могут подключаться и другие патологии, даже если они вызваны отдельной самостоятельной этиологической причиной атеросклероза. Врач должен донести до пациента, что высокое артериальное давление (гипертония), "тихий убийца", является важным фактором в развитии атеросклероза, в частности, из-за его воздействия на артерии. Кроме того, неконтролируемая гипертония является также одной из основных причин развития тяжелой сердечной недостаточности неишемического происхождения (в 10-15% случаев), так как она приводит к значительному увеличению нагрузки на миокард.

На каждом из этих этапов исключительно важная роль уделяется питанию (в частности, потреблению жиров). Как известно, избыток

холестерина и насыщенных жирных кислот (НЖК) повышает способность образования бляшек. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-6 (омега-6 ПНЖК) имеют противоположное действие. Хотя полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 (омега-3 ПНЖК) с длинной цепью все еще являются предметом споров относительно их влияния на уровень холестерина (а также, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), то положительные их эффекты относительно агрегации тромбоцитов, воспаления и расширения сосудов подтверждены множеством исследований.

Режим и рацион питания также имеют существенное значение в ликвидации последствий инфаркта. Исследование *GISSI Prevenzione* продемонстрировало эффективность омега-3 ПНЖК с длинной цепью при вторичной профилактике инфаркта миокарда (8), что главным образом объясняется антиаритмическими свойствами этих кислот.

Для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, в рамках этого "континуума" значению питания придается жизненно важная и определяющая роль. Так, умеренная полнота считается фактором благоприятного прогноза (4). Обычно заболевание постепенно приводит к значительной потере мышечной массы (кахексия), возникающей по причине гормонального дисбаланса анаболических и катаболических процессов (за счет катехоламинов, ангиотензина II, лептина, грелина, инсулина, ДГЭА, кортизола, TNF α , PYY и других гормональных факторов) в сторону гиперкатаболического статуса. Выдача правильных рекомендаций по питанию в целях профилактики нутрициональных нарушений, связанных с сердечной недостаточностью, остается важной проблемой практикующего врача. Ответы на данные вопросы по-прежнему неизвестны и являются основной задачей для исследований в области нутрициологии. Тем не менее, связь между гипертонией и питанием становится все более изученной, особенно в отношении потребления сахара, соли, НЖК и ПНЖК (10).

К сожалению, информация, предоставляемая пациентам о вторичной профилактике, или населению о первичной профилактике, часто является не всегда точной, а иногда и ошибочной. Такая ситуация обусловлена как недостаточной подготовкой врачей в вопросах питания, так и занижением роли питания ненаучной (популярной) прессой. Целью данного обзора является оценить роль каждой жирной кислоты, присутствующей в рационе питания в функционировании сердечно-сосудистой системы.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И КОРОНАРОПАТИИ: ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ДИСЛИПИДЕМИЯ

Насыщенные (НЖК) и мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК)

Связь между холестерином крови и атеросклерозом известна. Высокий уровень холестерина ЛПНП считается негативным фактором, а высокий уровень холестерина ЛПВП считается позитивным фактором (рис. 1). В течение уже более 20-и лет учитывается взаимосвязь между холестерином и

коронаропатией (17). Результаты данного исследования говорят, что 80% холестерина крови образуется в результате эндогенного синтеза, а 20% попадает с пищей, что во многом объясняет успех терапии статинами. На развитие дислипидемии существенно влияет потребление жиров. Так, употребление холестерина с пищей значительно изменяет уровень холестерина крови (особенно ЛПНП). Отсюда и рекомендации ВОЗ, которые ограничивают его потребление до 300 мг/день (20). НЖК также играют роль в изменении уровня холестерина ЛПНП, но по-разному. Установлено, что НЖК с 12-ю, 14-ю и 16-ю углеродами в цепи (лауриновая, миристиновая и пальмитиновая кислоты) вызывают гиперхолестеринемию. Они подавляют печеночный катаболизм ЛПВП, и, таким образом, поддерживают высокий уровень холестерина ЛПНП.

В основном, эти кислоты поступают в организм с животными жирами (мясо и молочные продукты), а также с некоторыми растительными жирами (пальмовое, кокосовое масло). Напротив, стеариновая кислота (C18:0), содержащаяся в масле какао, масле сального дерева, косвенно производит обратное действие.

Действительно, человек обладает очень активной $\Delta 9$ -десатуразой, которая превращает стеариновую кислоту в олеиновую кислоту (C18:0 → C18:1, омега-9), что приводит к эффекту снижения холестерина, противодействуя НЖК. Однако этот положительный эффект частично нарушается её потенциально протромбиновым действием, поскольку стеариновая кислота активизирует факторы свертывания крови VII и XII. Однако в целом, замена в питании пальмитиновой кислоты растительного происхождения стеариновой кислотой имеет общее позитивное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Позитивное влияние указанных МНЖК (в основном, олеиновой кислоты) на сердечно-сосудистую систему отсутствует. Поэтому, все рекомендации, касающиеся НЖК и ПНЖК, отличаются от рекомендаций по жирным кислотам в целом и для МНЖК (особенно для олеиновой кислоты). Это связано с тем, что питание мало влияет на циркулирующую олеиновую кислоту, гомеостаз которой строго контролируется печенью (частично ферментом $\Delta 9$ -десатуразой).

С другой стороны, очень детально и широко изучаются транс изомеры МНЖК (аналоги транс-олеиновой кислоты), что даже их содержание в продуктах питания стало значительно контролироваться. Потребление транс-жирных кислот оценивается в пределах 3-4 г/сутки в европейских странах, но в некоторых странах достигает и 10 г/день. Вакцениновая кислота происходит, главным образом, из молочных продуктов (продукт ферментации в желудке). Элаидиновая кислота образуется в результате промышленной гидрогенизации жиров (маргарины, бисквиты, плотные растительные жиры). Большинство исследований показывают наличие эффекта гиперхолестеринемии, но результаты исследований остаются спорными. Это происходит, вероятно, из-за того, что они охватывают небольшое число людей, или потому, что они, по различным пунктам противоречат друг другу (различные данные для мужчин и женщин, повышение холестерина ЛПНП или снижение уровня холестерина

ЛПВП, прямое или косвенное воздействие). Доказано, что транс-жирные кислоты, благодаря своей пространственной конфигурации, воспринимаются клетками и ферментами как НЖК, и биологически влияют на поступление НЖК, даже если этого не происходит химически. Кроме того, до сих пор нет ответа на важный вопрос относительно аналогии между содержащимися в продуктах натуральными транс-ЖК и транс-ЖК, полученными промышленным способом.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)

В количественном отношении омега-6 ПНЖК представляют наибольшую часть поступающих в организм человека ПНЖК, особенно в форме линолевой кислоты, которая содержится в большинстве растительных масел (подсолнечное, кукурузное, арахисовое, соевое, рапсовое). Этот источник питания позволяет осуществлять синтез таких ПНЖК, как арахидоновая кислота (омега-6 20:4) и адреновая кислота (омега-6 22:4), за счет фермента $\Delta 5$ и $\Delta 6$ -десатуразы. Омега-3 ПНЖК с длинной цепью поступают только из морепродуктов (рыбы, морских млекопитающих, ракообразных), тогда как предшественник α -линоленовой кислоты может поступать из растительного масла (рапсовое, соевое, льняное).

Преобразование омега-3 из α -линоленовой кислоты очень хорошо происходит у рыб и морских млекопитающих, у людей такое преобразование проходит слабо (около 0,05%) (3), хотя у женщин данная реакция протекает несколько лучше, чем у мужчин. Десатуразы, которые преобразовывают α -линоленовую кислоту в высшие метаболиты - эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК) жирные кислоты, а также линолевою кислоту, являются одинаковыми и, таким образом, омега-3 конкурирует с омега-6 ПНЖК (которых больше по количеству) за счет увеличения в химической цепи. Однако исследования продолжаются, и в ближайшее время, рекомендации относительно общего количества употребляемых омега-3 жирных кислот будут дополнены специальными рекомендациями относительно ЭПК и ДГК, жирных кислот с длинными цепями.

Омега-6 ПНЖК в целом повышают уровень холестерина, что происходит за счет снижения уровня ЛПНП, противодействия воздействию НЖК, повышения катаболизма ЛПНП и снижения синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Нет однозначного мнения относительно воздействия омега-3 ПНЖК на уровень холестерина в крови. Большинство исследований отмечают отсутствие влияния на общий уровень холестерина и ЛПНП, но некоторые исследования свидетельствуют о незначительном увеличении ЛПВП (5). Напротив, большинство авторов признают эффективность приема омега-3 ПНЖК для снижения гипертриглицеридемии. Это действие в основном приписывается омега-3 ПНЖК с длинной цепью, которые чаще всего встречаются у рыб, а также в предшественниках α -линоленовой кислоты, содержащихся в растительных маслах (13). Уменьшение циркулирующих триглицеридов создается при снижении синтеза ЛПОНП из-за сокращения доступных жирных кислот в печени благодаря увеличению β -

окисления, увеличению синтеза фосфолипидов и снижению активности ферментов при синтезе триглицеридов (9). С того момента, как были обнаружены негативные последствия комбинации фибратов со статинами, во многих странах при лечении смешанной дислипидемии такое сочетание постепенно заменяется статинами с омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК). Исследование 2009 года JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) показало еще один положительный эффект ЭПК при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в состоянии после инфаркта после лечения статинами (11).

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК

Общеизвестно, что НЖК влияют на развитие ожирения, к чему постепенно добавляется инсулинорезистентность. Но они способствуют развитию инсулинорезистентности даже при отсутствии избыточного веса. О влиянии омега-3 ПНЖК на диабет 2-го типа по-прежнему не существует однозначного мнения. Однако экспериментальные исследования показывают, что в моделировании на животных «пищевой» инсулинорезистентности, длинные цепи ЭПК и ДГК жирных кислот предотвращают развитие инсулинорезистентности, процесс непереносимости глюкозы, гипертриглицеридемии и гипертонии, и поддерживают уровень инсулина и глюкозы в крови (13). Аналогичные наблюдения были получены на основе генетической модели инсулинорезистентности. Механизм сводится к мобилизации фермента Glut-4 за счет реакции фосфорилирования IRS-1 или непосредственно к активации фермента PI3-киназы. Также, α -линоленовая кислота оказывает лишь умеренное воздействие, что, скорее всего, связано с низким уровнем формирования длинных цепей, поскольку основным его влиянием является значительное сокращение гипертриглицеридемии.

Другие исследования показывают, что ДГК способствует увеличению синтеза кардиолипина в сердце (ключевых фосфолипидов мембраны митохондрий), утрата которых при диабете и при ишемии связана с митохондриальной дисфункцией и, следовательно, снижением уровня энергии. Существует огромная разница между профилактикой и лечением. Омега-3 ПНЖК помогают поддерживать чувствительность периферических тканей к инсулину, замедляя проявляющиеся в результате этого дисфункции, но оказываются неэффективными в лечении уже развившегося диабета.

ГИПЕРТОНИЯ И ЧАСТОТА СЕРДЦЕБИЕНИЙ: ВОЗДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Насыщенные жирные кислоты (НЖК) и Мононенасыщенные жирные кислоты (МЖК).

Гипертония – это многофакторная болезнь, со сложным патогенезом, включающим патологию сердца, почек, артерий, а также многих других органов, и влияние генетических факторов. В целом, соотношение ПНЖК / НЖК имеет хроническое влияние на артериальное давление. Когда этот

коэффициент уменьшается, артериальное давление может повышаться за счет низкого уровня потребления ПНЖК, и чрезмерного потребления НЖК. Исследование «ARIC» (Atherosclerosis Risk in Communities) показало, что у гипертоников в крови циркулирующие соединения холестерина по содержанию пальмитиновой кислоты выше, а по содержанию линолевой кислоты ниже, если сравнивать средний показатель с контрольной группой, то есть соотношение ПНЖК / НЖК значительно снижается (19). В другом исследовании изучались 300 новорожденных детей до момента отлучения от груди в трех группах, которые получали промышленный заменитель молока, грудное молоко и заменитель молока, обогащенный ПНЖК с длинной цепью. После проведения контроля в возрасте 6 лет, у детей их двух последних групп было более низкое давление, что подтвердило важность правильного соотношения ПНЖК / ЖК (7). ПНЖК существенно не влияют ни на липидный состав сердца, ни на функцию миокарда.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Другое важное соотношение, которое влияет на артериальное давление (хотя и более комплексно) – это соотношение омега-3/омега-6 ПНЖК. ПНЖК с 20-ю углеродами в цепи регулируют определенное количество эндокринных функций, поскольку они являются предшественниками простагландинов и лейкотриенов, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Если взять простагландины в качестве примера, то из арахидоновой кислоты (20:4 ω 6) образуются такие вещества: PGE2 (усиливает воспаление и расширяет сосуды), PGI2 (сосудорасширяющее свойство) и TXA2 (агрегирующее и сосудосужающее свойство). Арахидоновая кислота способствует установлению баланса между сужением и расширением сосудов. Но когда клетки обогащаются ЭПК (20:5 ω 3), то циклооксигеназа преобразует ее в соединение PGE3 (что придает сосудорасширяющее и умеренное воспалительное действие), в соединение PGI3 (только сосудорасширяющее действие) и TXA3 (неактивное действие).

В итоге увеличения соотношения в клетках омега-3/омега-6 происходит уменьшение воспаления, и, особенно, расширение сосудов, отсюда – воздействие на артериальное давление. Функционально, увеличение соотношения омега-3/омега-6 приводит к уменьшению артериального давления и частоты сердечбиений. Французско-ирландское эпидемиологическое исследование выявило значительное влияние частоты употребления рыбы (которая содержит ЭПК и ДГК) на артериальное давление (систолическое и диастолическое), а также на частоту сердечбиений (5).

Таким образом, оказывается, что влияние ПНЖК зависит от этиологии проблемы, а также системы, участвующей в патологии. В модели гипертонии у крыс (преимущественно адренергической этиологии), только ДГК снижает систолическое давление и частоту сердечных сокращений (16). Напротив, в модели инсулинорезистентности (смешанной этиологии с участием симпатической системы и ренин-ангиотензин-альдостерона), ЭПК и ДГК вместе снижают систолическое артериальное давление, тогда как только ДГК снижает частоту сердечных сокращений (14). Таким же образом, в модели

психосоциального стресса у крыс только ДГК влияет на давление и частоту (15). Эти результаты показывают, что ДГК – это единственная омега-3 ПНЖК, способная регулировать артериальное давление и частоту сердечных сокращений, тогда как этиологический механизм, непосредственно связан с миокардом и нейрогуморальной регуляцией.

Выводы

Сравнивая рекомендации в области потребления жиров, можно сказать, что в целом они схожи, как в отношении кардиологии, так и в сфере здорового питания. Поэтому рекомендуется:

- a) Ограничить потребление холестерина минимум до 200-300 мг/день (в Европе, потребление холестерина превышает 800 мг/день).
- b) Ограничить потребление жиров до 60-70 г в день (в Европе этот показатель приближается до 100 г/день). Количество жиров не должно превышать 30-35% от общего поступления энергии.
- c) Стимулировать потребление ПНЖК / НЖК в соотношении 1:1 (в Европе этот показатель колеблется в зависимости от страны от 1:5 до 1:12). Таким образом, необходимо ограничить НЖК, как минимум, до 10% общих суточных затрат и стимулировать потребление ПНЖК в пределах 10% общих суточных затрат (особенно жиры растительного происхождения), увеличивая потребление источников омега-6 и омега-3.
- d) Сократить потребление транс-жирных кислот минимум до 0,6-0,7 г/день (в Европе эта цифра, в зависимости от страны, составляет 3 – 10 г/день).
- e) Увеличить потребление омега-3 ПНЖК свыше 0,8 г/день (некоторые эксперты дают цифру 1,2г/день), стимулируя поступление омега-3/омега-6 в соотношении приблизительно 1:4-1:5 (в Европе эта цифра варьирует, в зависимости от страны, и составляет 1:8-1:30).
- f) Для профилактики гиперхолестеринемии некоторые врачи также рекомендуют увеличить потребление фитостеринов до 1,2 г в день (в Европе, эта цифра составляет 0,3 – 0,4 г/день).

Замечания к рекомендациям.

Необходимо отметить, что, если население (а иногда и врачи) информированы неправильно, данные рекомендации могут быть интерпретированы неверно с риском для здоровья. Так, в пункте (с) подразумевается значительное сокращение НЖК, а также стимулирование потребления растительных жиров. Однако, Япония и Израиль имеют идентичный низкий уровень холестерина (около 2 г/л). Но в Израиле смертность по причине коронарной недостаточности в четыре раза выше, чем в Японии, хотя употребление в пищу и соотношение ПНЖК/НЖК является удовлетворительным, поскольку население потребляет много фруктов и овощей, салатов и растительных жиров и небольшое количество холестерина. Кроме генетических различий эта ситуация (известная кардиологам как

«израильский парадокс») связана с крайне низким соотношением омега-3/омега-6 ПНЖК. То есть их питание характеризуется содержанием жиров с низким содержанием α -линоленовой кислоты и низким уровнем потребления рыбы. В то время как в Японии высокий уровень потребления рыбы, и высокое соотношение омега-3/омега-6 ПНЖК. То есть, у израильтян больше выражено сосудосуживающее и усиливающее воспаление воздействие, и, следовательно, они находятся в проатерогенном положении. При любом увеличении потребления ПНЖК необходимо учитывать баланс между омега-3 и омега-6, влияя на пункт (е).

Данные рекомендации также не учитывают специфическое воздействие каждой жирной кислоты, особенно класса омега-3 ПНЖК. Продолжаются обсуждения по вопросу необходимости особых замечаний для омега-3 ПНЖК длинной цепи (ЭПК, а особенно ДГК, которая синтезируется слабо, но может впоследствии конвертироваться в ЭПК). На сегодня есть тенденция к установлению рекомендаций в пределах 300-500 мг/день в форме ЭПК+ДГК (100 мг/день ДГК, по меньшей мере), с увеличением дозы до 800-1000 мг/день в состоянии после инфаркта.

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что общепринятая концепция влияния омега-3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему больше не является профессиональной. Количественный аспект должен быть дополнен качественным аспектом, когда следует учитывать особое биологическое влияние каждой жирной кислоты. Если потребление масла, содержащего α -линоленовую кислоту, достаточно для обогащения организма омега-3 ПНЖК, то остается вероятность влияния на сосудистую систему по причине незначительной трансформации в ЭПК, но влияние на сердечную систему маловероятно, поскольку уровень трансформации в ДГК у человека слишком низкий.

Даже при достаточном уровне потребления омега-3 ПНЖК, человеку может не хватать ДГК. Напротив, триглицеридемия, стабилизированная ЭПК, может также стабилизироваться при помощи α -линоленовой кислоты (но в более высокой дозе). Кроме того, не все НЖК являются обязательно атерогенными, что может дать маслу какао новое будущее в пищевой промышленности.

Литература

1. Ayalew-Pervanchon A, Rousseau D, Moreau D, Assayag P, Weill P, Grynberg A. 2007. Long-term effect of dietary α -linolenic acid or docosahexaenoic acid on the incorporation of docosahexaenoic acid in membranes and its influence on rat heart in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 293:H2296-2304.
2. Brochot A, Weill P, Grynberg A and Rousseau-Ralliard D. 2009. Impact de la longueur de chaîne des acides gras polyinsaturés n-3 alimentaires sur les

- récepteurs adrénergiques et les récepteurs à la ryanodine cardiaques. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 102: S106
3. Burdge GC and Calder PC. 2005. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. [Reprod Nutr Dev](#). 45:581-597.
 4. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. 2005. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 165:55-61.
 5. Dallongeville J, Yarnell J, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Montaye M, Luc G, Evans A, Bingham A, Hass B, Ruidavets JB, Amouyel P. 2003. Fish consumption is associated with lower heart rate. *Circulation*. 108:820-825.
 6. Delerive P, Oudot F, Ponsard B, Talpin S, Sergiel JP, Cordelet C, Athias P, Grynberg A. 1999. Hypoxia-reoxygenation and polyunsaturated fatty acids modulate adrenergic functions in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 31:377-386.
 7. Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. 2003. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *Br Med J*, 326:953.
 8. GISSI group. 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 354:447-455.
 9. [Harris WS](#), [Bulchandani D](#). 2006. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? [Curr Opin Lipidol](#). 17:387-393.
 10. *J Hum Hypertens*. 2005;19 Suppl 3:S1-33.
 11. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y; JELIS Investigators. 2009. [Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease](#). *Circ J*. 73:1283-1290.
 12. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. 1999. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 354:1234-1241.
 13. Robbez Masson V, Lucas A, Gueugneau AM, Macaire JP, Paul JL, Grynberg A, Rousseau D. 2008. [Long-chain \(n-3\) polyunsaturated fatty acids prevent metabolic and vascular disorders in fructose-fed rats](#). *J Nutr*. 138:1915-1922.

14. Rousseau D, Héliès-Toussaint C, Moreau D, Raederstorff D, Grynberg A. 2003. Dietary n-3 PUFAs affect the blood pressure rise and cardiac impairments in a hyperinsulinemia rat model in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 285:H1294-1302.
15. Rousseau D, Moreau D, Raederstorff D, Sergiel JP, Rupp H, Muggli R, Grynberg A. 1998. Is a dietary n-3 fatty acid supplement able to influence the cardiac effect of the psychological stress? *Mol Cell Biochem*. 178:353-366.
16. Rousseau-Ralliard D, Moreau D, Guillard JC, Raederstorff D, Grynberg A. 2009. Docosahexaenoic acid, but not eicosapentaenoic acid, lowers ambulatory blood pressure and shortens interval QT in spontaneously hypertensive rats in vivo. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 80:269-277.
17. Simons LA. 1986. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol*. 57:5G-10G.
18. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH, et al. 1995. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*. 274:1363-1367.
19. [Wang L](#), [Folsom AR](#), [Eckfeldt JH](#), the ARIC Study Investigators. 2003. Plasma fatty acid composition and incidence of coronary heart disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. [Nutr Metab Cardiovasc Dis](#). 13:256-266.
20. WHO/FAO technical report series 916. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva 2003.
21. Xiao YF, Sigg DC, Ujhelyi MR, Wilhelm JJ, Richardson ES, Iaizzo PA. 2008. Pericardial delivery of omega-3 fatty acid: a novel approach to reducing myocardial infarct size and arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 294:H2212-2218.

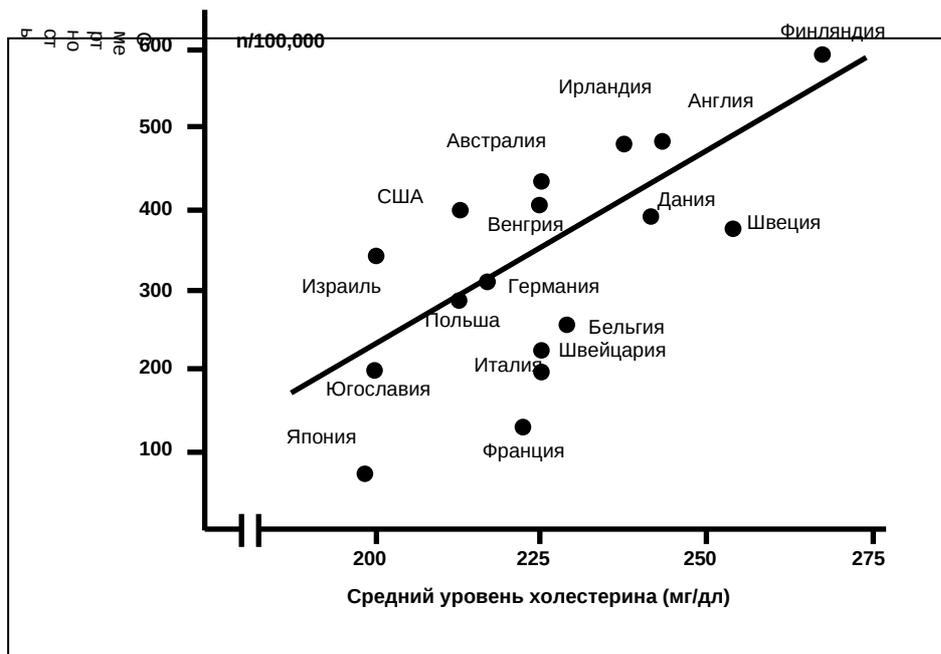


Рисунок 1: Соотношение между уровнем смертности по причине коронарной недостаточности и средним уровнем циркулирующего холестерина в странах Европы

