

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизмы действия, доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике

Пристром М.С.¹, Семенов И.И.¹, Олихвер Ю.А.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск

Pristrom M.S.¹, Semenov I.I.¹, Olikhver Yu.A.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²The Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk

Omega-3 polyunsaturated fatty acids: mechanisms of action, evidence of benefits and new prospects for use in clinical practice

Резюме. Описаны возможности и эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца, аритмиями, кардиомиопатиями, дислипидемией. Показана возможность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике преждевременного старения и лечении хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, кардиомиопатии, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, преждевременное старение, хроническая обструктивная болезнь легких.

Медицинские новости. – 2017. – №3. – С.

Summary. The capabilities and effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with ischemic heart disease, arrhythmias, cardiomyopathy, dyslipidemia are described. The possibility of use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of premature aging and in treatment of chronic obstructive pulmonary disease is shown.

Keywords: ischemic heart disease, ciliary arrhythmia, cardiomyopathy, omega-3 polyunsaturated fatty acids, premature aging, chronic obstructive pulmonary disease.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N3. – P.

В последние десятилетия особое внимание исследователей уделяется влиянию полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на течение ишемической болезни сердца (ИБС) и связанные с ней нарушения сердечного ритма. Были получены достаточно убедительные данные об эффективности применения омега-3 ПНЖК с целью первичной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также профилактики осложнений у больных ИБС, включая перенесших инфаркт миокарда, для профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), а также у лиц с атеросклерозом и сердечной недостаточностью [5, 12, 14].

Еще в середине прошлого века было установлено, что народы, потребляющие в пищу большое количество морской рыбы и морепродуктов, менее подвержены ССЗ [32]. В дальнейшем было выявлено, что защитным фактором, с которым связывали низкую частоту смертельных исходов от ИБС, является высокое содержание в крови омега-3 ПНЖК [23, 25, 34].

Наиболее крупным исследованием, в котором доказана эффективность омега-3 ПНЖК в профилактике ССЗ и ВСС у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), было GISSI – Prevenzione. В данном исследовании, в которое было включено более 11 000 больных с перенесенным острым ИМ

давностью до 3 месяцев, изучалось влияние высокоочищенных омега-3 ПНЖК в дозе 1 г/сутки и витамина Е в виде альфа-токоферола в дозе 300 мг/сутки на выживаемость в пост-инфарктный период. В результате применения омега-3 ПНЖК было отмечено существенное снижение риска возникновения первичных конечных точек исследования. Так, риск смерти от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта снизился на 20%, риск ВСС – на 45% по сравнению с контрольной группой.

Жирные кислоты (ЖК), не вырабатываемые в организме, называются эссенциальными (незаменимыми). По своей структуре жирные кислоты подраз-

деляются на насыщенные (НЖК) и ненасыщенные (ННЖК): мононенасыщенные (МНЖК) и ПНЖК. Выделяют следующие семейства ПНЖК: омега-9 (олеиновая), омега-6 (основные представители – арахидоновая, линолевая, гамма-линоленовая) и омега-3 (основные представители – альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая). ЖК синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей. Омега-3 ПНЖК эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) синтезируются в достаточных количествах только в морских водорослях. Основным источником ЭПК и ДГК для человека являются некоторые виды морских рыб (сардина, атлантический лосось, семга, скумбрия, атлантическая сельдь). В организме глубоководных рыб из линолевой ЖК синтезируется арахидоновая, а из альфа-линоленовой образуются ЭПК и ДГК (омега-3 ПНЖК). Еще одна омега-3 ПНЖК, альфа-линоленовая, содержится в некоторых растительных маслах. Наибольший практический интерес представляют два класса ПНЖК: омега-3 и омега-6. Омега-3

В дальнейшем было выявлено, что защитным фактором, с которым связывали низкую частоту смертельных исходов от ИБС, является высокое содержание в крови омега-3 ПНЖК

деляются на насыщенные (НЖК) и ненасыщенные (ННЖК): мононенасыщенные (МНЖК) и ПНЖК. Выделяют следующие семейства ПНЖК: омега-9 (олеиновая), омега-6 (основные представители – арахидоновая, линолевая, гамма-линоленовая) и омега-3 (основные представители – альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая). ЖК синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей. Омега-3

ПНЖК более длинные и ненасыщенные по сравнению с омега-6, а их эффекты в основном противоположные [10]. В связи с этим необходимо одновременное поступление ПНЖК обоих классов с целью достижения баланса различных процессов в организме. Оптимальным считается соотношение омега-6/омега-3 равное 1–10/1, оно характерно для жителей Гренландии, Японии и других стран со схожими пищевыми традициями. В то же время из-за преобладания в пище

Таблица 1 Динамика содержания цитокинов и СРБ у пациентов с ФП в процессе лечения омега-3 ПНЖК

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ФНО- α , пг/мл	3,43 (2,63–4,22)	2,78 (1,1–4,25)	0,006	2,27 (1,15–2,82)	2,24 (0,97–2,45)	0,35
ИЛ-1 β , пг/мл	3,82 (2,99–5,26)	2,99 (2,2–3,53)	0,005	2,71 (1,74–3,77)	2,53 (1,77–3,45)	0,24
ИЛ-6, пг/мл	4,8 (2,46–8,25)	3,53 (0,89–6,55)	0,004	2,85 (1,36–3,23)	2,83 (2,03–3,21)	0,41
СРБ, мг/мл	6,17 (5,75–6,43)	5,83 (5,65–6,09)	0,037	4,73 (4,38–5,01)	4,75 (4,4–5,09)	0,39

жителей США и Европы насыщенных животных жиров данное соотношение может достигать 20–25/1. Суточная потребность в омега-3 и омега-6 ПНЖК составляет 0,2% и 1% соответственно от суточной потребности в калориях. Содержание ЭПК и ДГК ЖК в суточном рационе должно составлять до 2,0 г [5].

Омега-3 ПНЖК обладают рядом свойств, благоприятно влияющих на течение ИБС: дозозависимо приводят к снижению уровня триглицеридов (ТГ) [1, 2, 18], холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [31] и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [1], а также увеличению количества холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови [8, 30]. В ряде работ установлено, что при использовании омега-3 ПНЖК увеличивается вариабельность ритма сердца [18, 24], улучшается эндотелиальная функция [22], отмечено также антиоксидантное действие, снижение вероятности возникновения злокачественных желудочковых аритмий и, следовательно, фибрилляции желудочков, остановки сердца и ВСС [14].

Омега-3 ПНЖК влияют на многие биологические процессы [19], оказывают следующие эффекты:

1) улучшают функцию эндотелия, что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления благодаря улучшению эндотелий-зависимой и независимой вазодилатации, увеличению уровня содержания в крови оксида азота и снижению уровня эндотелина-1;

– эндотелий осуществляет активный транспорт метаболитических веществ между кровью и тканями;

– создает препятствие для проникновения макромолекул крови, являясь своеобразным барьером;

– осуществляет синтез различных медиаторов, регулирующих реакцию

между сосудистой стенкой и кровью для сохранения гемостатического гомеостаза;

– дополняет фагоцитарную функцию путем удаления из крови высокоактивных биологических веществ, активных факторов системы гемостаза и т.д.;

– обеспечивает антитромбогенные свойства сосудистой стенки, ее тромбозостойкость;

– участвует в регуляции тонуса сосудов, способствуя выделению простаглицина;

– обеспечивает пролиферацию клеток, метаболизм, функционирование механизмов клеточной миграции [9];

2) уменьшают предрасположенность к тромбообразованию в результате уменьшения агрегационной реактивности тромбоцитов, подавления адгезии моноцитов к эндотелию, снижению экспрессии VCAM-1, TLAM-1, ICAM-1;

3) снижают активность хронического неспецифического воспаления, что проявляется уменьшением содержания в крови фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), НК- γ F, увеличением образования провоспалительных эйкозаноидов;

4) улучшают инотропную функцию миокарда благодаря увеличению образования АТФ, снижению потребления кислорода и содержания кальция в саркоплазматическом ретикулуме, улучшению функции митохондрий, нормализации метаболизма ЖК;

5) уменьшают проаритмические нарушения в клетках миокарда и проводящей системы сердца в результате стабилизации состояния их мембран, угнетения автоматизма пейсмекерных клеток, увеличения рефрактерного периода. Перечисленные изменения обусловлены увеличением активности кальций-магниевого АТФазы, ингибированием быстрых вольтаж-зависимых натриевых каналов, ингибированием кальциевых каналов L-типа.

Что касается омега-3 ПНЖК, то они обладают рядом свойств, благоприятно влияющих на течение ИБС: уменьшают уровень ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, а также увеличивают уровень ЛПВП в плазме крови, способствуют снижению вязкости мембраны кардиомиоцитов и повышению активности всех встроенных в мембрану рецепторов, транспортных и сигнальных систем. При использовании омега-3 ПНЖК идет активация парасимпатической нервной системы, соответственно увеличивается вариабельность сердечного ритма, отмечаются антиаритмический, антиоксидантный и антикоагуляционный эффекты [4].

Изучено влияние омега-3 ПНЖК на содержание цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных видно, что под влиянием приема омега-3 ПНЖК у больных ИБС с ФП статистически достоверно снижается содержание провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , -6) и СРБ. Следовательно, омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на иммунное воспаление у лиц с ФП.

Нами проводился анализ частоты возникновения пароксизмов ФП у пациентов описанных выше групп с дилатацией левого предсердия и без за 12-недельный период

Таблица 2 Корреляционная зависимость между показателями иммунного воспаления и частотой пароксизмов ФП

Группа	Показатель иммунного воспаления	Частота пароксизмов ФП	
		до лечения	после лечения
1-я	IgA	R=0,18	R=0,20
	IgG	R=0,11	R=0,13
	IgM	R=0,41*	R=0,44*
	ФНО- α	R=0,19	R=0,18
	ИЛ-1 β	R=0,42*	R=0,46*
	ИЛ-6	R=0,21	R=0,28
2-я	СРБ	R=0,42*	R=0,41*
	IgA	R=0,16	R=0,18
	IgG	R=0,22	R=0,28
	IgM	R=0,48*	R=0,60***
	ФНО- α	R=0,31	R=0,33
	ИЛ-1 β	R=0,49*	R=0,61***
ИЛ-6	R=0,29	R=0,29	
	СРБ	R=0,55*	R=0,57**

Примечание: 1-я группа – пациенты с пароксизмальной формой ФП и дилатацией левого предсердия; 2-я группа – пациенты с пароксизмальной формой ФП без дилатации левого предсердия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; R – коэффициент корреляции Спирмена.

до и во время лечения омега-3 ПНЖК. Корреляционная зависимость между показателями иммунного воспаления и частотой пароксизмов ФП представлена в табл. 2.

Выявлено, что до приема омега-3 ПНЖК в группе с дилатацией левого предсердия частота возникновения пароксизмов составила 1,27 случая, в группе без дилатации – 1,34. Проведенный корреляционный анализ установил наиболее значимые взаимосвязи между уровнем IgM и частотой возникновения пароксизмов ФП в группе с дилатацией левого предсердия ($R=0,41$; $p<0,05$) и без

выраженным у пациентов без дилатации левого предсердия ($p<0,01$) по сравнению с таковой в группе лиц с дилатацией левого предсердия ($p<0,05$), что свидетельствует о большей эффективности лечения пациентов данной группы вышеуказанным препаратом.

Ранее нами проводились исследования по изучению влияния омега-3 ПНЖК на жирнокислотный спектр сыворотки крови пациентов с ИБС и ФП, а также на частоту возникновения пароксизмов ФП [11]. Установлено, что в группах с персистирующей ФП по сравнению с контрольной

терапии ХСН часть больных в течение 3,9 года получали 1 г омега-3 ПНЖК (основная группа). После проведенного лечения общая смертность в основной группе была 26,2%, в контрольной – 29,2% ($p<0,004$, снижение на 14%). Частота госпитализаций в связи с желудочковой тахикардией была в основной группе 2,8% и 3,8% – в контрольной ($p=0,013$). Лечение пациентов с ХСН омега-3 ПНЖК сопровождалось увеличением фракции выброса левого желудочка и зависело от дозы [28]. Так, если пациенты получали 4 г омега-3 ПНЖК фракция выброса увеличилась с 24 до 29%. Одновременно возростала поток-зависимая вазодилатация на приеме 4 г омега-3 ПНЖК и максимальное потребление кислорода. Кроме того, в исследовании GISSI-HF была под наблюдением группа больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Наблюдение продолжалось в течение 926 дней. За период наблюдения было зарегистрировано 1363 эпизода желудочковой тахикардии и 316 эпизодов фибрилляции желудочков, которые были купированы разрядом имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. В группе пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, частота нанесения первого электроразряда была 27,3%, а в контрольной – 34%, то есть значительно меньше.

Влияние приема омега-3 ПНЖК на пациентов с ишемической кардиомиопатией оценено в исследовании S. Nodari и соавт. [29].

Антилейкотриеновые свойства омега-3 ПНЖК явились основой для серии работ по изучению эффективности этих препаратов при бронхиальной астме. В частности, установлено, что в результате приема омега-3 ПНЖК у больных экзогенной (атопической) астмой уменьшаются проявления поздней астматической реакции, которая развивается через 6–8 часов после ингаляции антигена [6].

Положительные результаты применения жиров морских рыб у лиц с атопической астмой были получены французскими учеными, назначавшими омега-3 ПНЖК в течение 12 месяцев [17].

В клинических условиях лекарственные средства на основе омега-3 ПНЖК обуславливают уменьшение случаев иммунологической недостаточности у пациентов с воспалительными бронхолегочными заболеваниями за счет активации фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Одно из перспективных направлений их применения в пульмонологии – использование у пациентов с хроническим легочным сердцем,

Доказана высокая эффективность длительной терапии омега-3 ПНЖК лиц с хронической сердечной недостаточностью, а также больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

($R=0,48$; $p<0,05$), между уровнем ИЛ-1 β и частотой возникновения пароксизмов ФП в группе с дилатацией левого предсердия ($R=0,42$; $p<0,05$) и без ($R=0,49$; $p<0,01$), а также между уровнем СРБ и частотой возникновения пароксизмов ФП в группе с дилатацией левого предсердия ($R=0,42$; $p<0,05$) и без ($R=0,55$; $p<0,01$).

За 12-недельный период приема препарата омега-3 ПНЖК частота возникновения пароксизмов ФП в группе больных без дилатации левого предсердия составила 0,98 случая, в группе с дилатацией левого предсердия – 1,09. Проведенный корреляционный анализ также выявил статистически значимую положительную корреляционную связь между вышеуказанными показателями и частотой возникновения пароксизмов ФП, причем коэффициент корреляции был выше, чем до лечения: между уровнем IgM и частотой возникновения пароксизмов ФП в группе с дилатацией левого предсердия ($R=0,44$; $p<0,05$) и без ($R=0,60$; $p<0,001$), между уровнем ИЛ-1 β и частотой возникновения пароксизмов ФП в группе с дилатацией левого предсердия ($R=0,46$; $p<0,05$) и без ($R=0,61$; $p<0,001$), а также между уровнем СРБ и частотой возникновения пароксизмов ФП в группе с дилатацией левого предсердия ($R=0,41$; $p<0,05$) и без ($R=0,57$; $p<0,01$).

Как видно из приведенных выше результатов исследования, иммунное воспаление играет важную роль в развитии ФП, и степень его активности выше у пациентов без дилатации левого предсердия по сравнению с таковой в группе с дилатацией левого предсердия. Применение омега-3 ПНЖК оказало противовоспалительное воздействие, что соответствует результатам клинических исследований в этой области [20, 33]. При этом оно было более

отмечается более высокий уровень НЖК и более низкое содержание омега-3 ПНЖК. Добавление к стандартной терапии препарата омега-3 ПНЖК в дозе 2 г/сутки в течение 3 месяцев привело к статистически значимому снижению содержания НЖК и увеличению содержания омега-3 ПНЖК, причем уровень значимости в группе без дилатации левого предсердия была выше ($p<0,001$). При проведении анализа частоты возникновения пароксизмов ФП у пациентов с дилатацией левого предсердия и без до и во время лечения омега-3 ПНЖК была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем омега-3 ПНЖК и частотой возникновения пароксизмов ФП.

Следовательно, на основании полученных данных можно предположить, что пониженное содержание омега-3 ПНЖК, иммунное воспаление у пациентов с ИБС и персистирующей формой ФП являются предрасполагающими факторами для возникновения пароксизмов ФП. Прием пациентами с персистирующей формой ФП омега-3 ПНЖК, во-первых, подавляет иммунное воспаление, во-вторых, увеличивает содержание омега-3 ПНЖК в сыворотке крови. Это позволяет рассматривать препарат омега-3 ПНЖК в качестве перспективного средства для лечения и профилактики пароксизмов ФП у пациентов с ИБС.

Доказана высокая эффективность длительной терапии омега-3 ПНЖК лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [20, 22]. Так, в исследовании GISSI-HF было включено 6975 пациентов с ИБС, у половины из них была ХСН II–IV функционального класса. На фоне проводимой стандартной

Таблица 3 Динамика биологического возраста пациентов в процессе лечения омега-3 ПНЖК

Возраст (годы)	До лечения	После лечения	p
Биологический	57,3±1,8	52,1±1,8	<0,05
Хронологический	51,4±2,1	51,5±2,2	>0,05

основанное на наличии у омега-3 ПНЖК антиагрегантных, гипокоагуляционных, вазо- и бронходилатирующих свойств [16, 17]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что эти препараты оказывают положительное влияние на спектр эйкозаноидов в пробах *in vitro* [6] и клинических условиях, имеют выраженное антиагрегантное и гипокоагуляционное действие, способствуют уменьшению легочно-артериального сопротивления у лиц с хронической легочной болезнью, улучшению их клинического состояния, показателей гемодинамики и вентиляционной функции легких [7].

Нами изучена оценка эффективности сочетанного применения нормобарической гипоксии и омега-3 ПНЖК у пациентов с ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких.

Для оценки эффекта последствия комбинированной терапии нами проанализированы следующие клинические характеристики исследуемых лиц: количество обострений ИБС и хронической обструктивной болезни легких, количество госпитализаций по поводу ухудшения своего самочувствия за последние 3 месяца после прохождения комплексного лечения, включающего курс нормобарической гипоксии и приема омега-3 ПНЖК.

Установлено, что после прохождения комплексного лечения отмечается статистически достоверное снижение количества обострений указанных заболеваний и связанных с ними эпизодов госпитализаций на фоне продолжающейся медикаментозной терапии в основной группе (n=98) по сравнению с группой контроля (n=45). В основной группе за 3 месяца после прекращения лечения у 18 пациентов были зарегистрированы обострения, в группе контроля – у 26 ($\chi^2=9,759$, $p=0,002$). Из 18 человек основной группы в госпитализации нуждались 2, а в группе контроля – 17 из 26 пациентов ($\chi^2=3,916$, $p=0,048$).

Из приведенных данных видно, что за 3-месячный период статистически достоверно снизилось количество обострений заболеваний и связанных с ними эпизодов госпитализаций у лиц основной группы по сравнению с группой контроля. Следовательно, комплексное лечение, включающее курс нормобарической гипоксии и прием препарата омега-3

ПНЖК, на порядок эффективнее обычной медикаментозной терапии.

При изучении жирнокислотного состава тромбоцитов больных ИБС среднего, пожилого, старческого возрастов и долгожителей установлено, что у долгожителей имеется самое оптимальное соотношение НЖК и ННЖК. Низкая величина отношения НЖК и ННЖК. Известно, что НЖК способствуют развитию атеросклероза, в то время как ПНЖК, наоборот, тормозят его развитие [3, 5, 13, 15, 19, 21].

Нами проведено исследование по оценке влияния омега-3 ПНЖК на биологический возраст больных ИБС на примере отечественного лекарственного средства «Омекорд-МИК» (производства УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь). В состав «Омекорд-МИК» входит высокоочищенный концентрат этиловых эфиров омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК суммарно 84%). Результаты представлены в табл. 3.

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что у больных ИБС биологический возраст опережает хронологический, то есть старение протекает по ускоренному типу. Под влиянием омега-3 ПНЖК статистически достоверно уменьшился биологический возраст, соответственно с 57,3±1,8 до 52,1±1,8 года, $p<0,05$. Анализ многочисленных клинических исследований по оценке эффективности применения омега-3 ПНЖК в клинике внутренних болезней дает возможность заключить об эффективности их применения. Так, убедительно продемонстрирована эффективность применения омега-3 ПНЖК для снижения уровня ХС, ГГ, провоспалительных цитокинов, для профилактики ФП, внезапной смерти при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочковых аритмий. Омега-3 ПНЖК показаны для лечения пациентов с ИБС, после перенесенного ИМ, операций аортокоронарного шунтирования и стентирования, а также ХСН. Результаты наших исследований демонстрируют эффективность применения омега-3 ПНЖК для лечения лиц с ИБС в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и для снижения биологического возраста. Возможно, омега-3 ПНЖК будут включены в группу гериатрических средств для профилактики преждевременного старения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадина Л.К., Тургунова Л.Г., Умбеталина Н.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7 (6). – С.37–38.
2. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., Зыкова Е.Л. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008 – №7 (6). – С.61.
3. Горбачев В.В., Хапалюк А.В. К вопросу о взаимосвязи агрегационной способности тромбоцитов с составом жирных кислот, их липидов у больных ишемической болезнью сердца // Вопросы лабораторной диагностики: Тезисы докладов 11-го республиканского съезда врачей-лаборантов. – Минск, 1981. – С.90–91.
4. Карпов Ю.А. // Сердце. – 2005. – №4 (5). – С.12–15.
5. Мазур Н.А. // Кардиология. – 2012. – №4. – С.80–84.
6. Масуев К.А. // Тер. Архив. – 1997. – №3. – С.31–33.
7. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. – М., 1973. – 359 с.
8. Олихвер Ю.А. // Ars Medica. – 2010. – №15 (35). – С.64–69.
9. Патологическая физиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилин. – М., 2010. – С.157–162.
10. Пристром А.М., Сукало Е.А., Гайшун Е.И. и др. // Кардиология в Беларуси. – 2011. – №2 (15). – С.130–139.
11. Пристром М.С., Олихвер Ю.А., Семенов И.И., Артюшик В.В. // Лечеб. дело. – 2011. – №3 (19). – С.45–48.
12. Пристром М.С., Олихвер Ю.А., Семенов И.И. и др. // Лечеб. дело. – 2015. – №3 (43). – С.23–29.
13. Соколов Е.И., Зыкова А.А., Суцки В.В., Гончаров И.Н. // Кардиология. – 2014. – №5. – С.16–21.
14. Суркова Е.А., Дупляков Д.В. // Кардиология. – 2013. – №6. – С.91–96.
15. Титов В.Н. // Клинич. медицина. – 2014. – №12. – С.19–29.
16. Шаленкова М.А. // Клинич. лабораторная диагностика. – 2005. – №10. – С.40.
17. Charnock J.S. // World Rev. Nutr. Diet. – 1991. – Vol.66. – P.278–291.
18. Davidson M.H. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol.98. – P.271–331.
19. De Caterina R. // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.364. – P.2439–2450.
20. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico // Lancet. – 1999. – Vol.354. – P.447–455.
21. Erkkila A.T., Mattman N.R., Herrington D.M., Lichtenstein A.H. // J. Lipid Res. – 2006. – Vol.47. – P.2814–2819.
22. Finzi A.A., Latini R., Barlera S., et al. // Am. Heart J. – 2011. – Vol.161. – P.338–343.
23. Harris W.S., Poston W.C., Haddock C.K. // Atherosclerosis. – 2007. – Vol.193. – P.1–10.
24. Kris-Etherton P.M., Harris W.S. // Circulation. – 2002. – Vol.106. – P.2747–2757.
25. Lee J.H., O'Keefe J.H., Lavie C.J., et al. // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol.83. – P.324–332.
26. Marchioli R., Barzi F., Bomba N. // Circulation. – 2002. – Vol.105. – P.1897–1903.
27. Marchioli R., Levantesi G., Macchia A., et al. // J. Membr. Biol. – 2005. – Vol.206. – P.117–128.
28. Moertl D., Hammer A., Steiner S., et al. // Am. Heart J. – 2011. – Vol.161. – P.1–9.
29. Nodari S., Triggiani M., Campia U. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57. – P.870–879.
30. Okuda N., Ueshima H., Okayama A., et al. // Atherosclerosis. – 2005. – Vol.178, Is 2. – P.371–379.
31. Sanders T.A., Oacley F.R., Miller G.J., et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – N17. – P.3449–3460.
32. Sinclair H.M. // Proc. Nutr. Soc. – 1953. – N12. – P.69–82.
33. Thies F., et al. // Lancet. – 2003. – Vol.361. – P.477–485.
34. William H. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.52. – P.425–427.
35. Zhao G., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol.85. – P.385–391.

Поступила 05.12.2016 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.