

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О.М. Драпкина*, Р.Н. Шепель

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в кардиологии настолько высока, что во многих странах препараты омега-3 ПНЖК вводятся в протоколы ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Данная группа препаратов замедляет процессы оксидативного стресса и хронического воспаления, тем самым оказывают весомый вклад в комплексное лечение гипертонической болезни. Кроме того, омега-3 ПНЖК замедляют процесс старения и предотвращают развитие возраст-ассоциированных заболеваний, влияя на скорость укорочения теломер.

Ключевые слова: теломеры, старение, сердечно-сосудистая система, гипертоническая болезнь, оксидативный стресс.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):309-316

Omega-3 fatty acids and age-related diseases: realities and prospects

O.M. Drapkina*, R.N. Shepel'

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Efficacy of omega-3 fatty acids in cardiology is so high that in many countries omega-3 fatty acids are included into the treatment protocols for patients with cardiovascular diseases. This therapeutic class slows down oxidative stress and chronic inflammation processes, thereby providing a significant contribution to the complex treatment of hypertension. Besides, omega-3 fatty acids slow down the aging process and prevent the development of age-related diseases affecting the rate of telomere shortening.

Key words: telomere, aging, cardiovascular system, hypertension, oxidative stress.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):309-316

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Говоря об омега-3 полиненасыщенных жирных кислотах (ПНЖК) нельзя не упомянуть о классическом исследовании гренландских эскимосов [1]. Датский ученый Иорн Дюерберг (Jorn Dyerberg) заметил, что данная популяция редко страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями. После анализа состава эстерифицированных жирных кислот в плазме крови было обнаружено, что у гренландских эскимосов отмечается высокая доля пальмитиновой, пальмитолеиновой и тимнодоновой кислот, в то время как концентрация линолевой кислоты была ниже нормальных показателей. Различия в качественном и количественном составе ПНЖК автор исследования связал с особенностями диеты эскимосов, а именно с потреблением больших количеств жирной морской рыбы, богатой омега-3 ПНЖК. Так в поле зрения интернистов появился особый класс ПНЖК – омега-3.

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; зав. отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шепель Руслан Николаевич – аспирант той же кафедры; врач-кардиолог той же клиники

Классификация и функции омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот

Существуют 4 класса ПНЖК: омега-3, омега-6, омега-7 и омега-9. Молекулы жирных кислот состоят из полярного (кислотного) центра и неполярной (углеводородной) цепи. Для характеристики жирных кислот принято использовать такие параметры, как длину углеводородной цепи и число ненасыщенных (Δ -связей) связей в молекуле, которые указываются в виде отношения «длина цепи: число связей». Месторасположение Δ -связи указывают, считая от последней метильной группы углеводной цепи. Практический интерес для врача-интерниста представляют омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК (табл. 1).

Основными функциями ПНЖК в организме человека являются участие в формировании фосфолипидов биологических мембран всех органов и тканей (головного мозга, кардиомиоцитов, тромбоцитов и др.), и синтез тканевых гормонов – эйкозаноидов: простагланцинов (ПЦ), простагландинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбоксанов (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций многих систем организма, особенно сердечно-сосудистой. Функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК, противоположны. Образующиеся из омега-3 ПНЖК эйкозаноиды оказывают вазодилатирующий

Таблица 1. Номенклатура ПНЖК

Класс	Название		Цепь	Код
	Тривиальное	Систематическое		
ω-6	Линоленовая кислота	Октадекадиеновая	18:2	LA
	γ-линоленовая кислота	Октадекатриеновая	18:3	GLA
	Дигомо-γ-линоленовая кислота	Эйкозатриеновая	20:3	DGLA
	Арахидоновая кислота	Эйкозатетраеновая	20:4	AA
ω-3	α-линоленовая кислота	Октадекатриеновая	18:3	ALA
	Тимнодоновая кислота	Эйкозапентаеновая	20:5	EPA
		Докозапентаеновая	22:5	DPA
	Цервоновая кислота	Докозагексаеновая	22:6	DHA

(простациклин 3), антиагрегационный (тромбоксан 3) и противовоспалительный (лейкотриен 5 серии) эффекты. Синтезируемые из омега-6 ПНЖК простаглицлин 2 вызывает вазоконстрикцию, тромбоксан 2 активует процессы агрегации тромбоцитов, а лейкотриен 4 потенцирует процессы воспаления.

Омега-3 ПНЖК нормализуют липидный спектр крови – снижают уровень триглицеридов (ТГ) на 25-30%, общего холестерина (ОХ) на 8-12%, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – на 11-18%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 10-15%, повышают уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до 10% [2]. Эти эффекты обусловлены тем, что под воздействием омега-3 ПНЖК происходит снижение синтеза ТГ в печени, повышение скорости удаления ЛПОНП печенью и периферическими тканями, увеличение экскреции продуктов катаболизма холестерина вместе с желчными кислотами.

В экспериментах на животных доказано, что омега-3 ПНЖК замедляют рост атеросклеротической бляшки. Кроме того, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что при соблюдении диеты с достаточным количеством омега-3 ПНЖК происходит замедление прогрессирования ангиографически подтвержденного атеросклероза коронарных артерий [3,4]

Следует отметить, что при достаточном содержании в рационе омега-3 ПНЖК конкурентно замещают арахидоновую кислоту (AA; омега-6 ПНЖК) в фосфолипидах клеточных мембран. Это, в свою очередь, обуславливает такие положительные эффекты омега-3 ПНЖК, как антиаритмический (предотвращение жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти) и антитромботический (улучшение антиагрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов) [5,6].

Эффективность приема омега-3 ПНЖК у различных категорий пациентов

Говоря о влиянии омега-3 ПНЖК на показатели артериального давления (АД), необходимо понимать механизмы, посредством которых осуществляется эффекты омега-3 ПНЖК.

Омега-3 и омега-6 ПНЖК, попадая в организм человека, претерпевают ряд изменений в процессе метаболизма. После дезодорации и процессов элонгации линоленовая кислота превращается в дигомо-γ-линоленовую кислоту (DGLA), которая преобразуется в AA. Арахидоновая кислота является предшественником 3 серии простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов при посредничестве циклооксигеназы и липоксигеназы, соответственно. ПГ и ЛТ участвуют в процессах вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и синтеза воспалительных медиаторов. Альфа-линоленовая кислота после аналогичных процессов преобразуется в эйкозапентаеновую кислоту (EPA). Последняя является предшественником 3 серии простагландинов и 5 серии лейкотриенов. Физиологический эффект указанных ПГ является менее выраженным по сравнению с теми, которые образуются из AA (2 серии), и их влияние на сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов и воспаление являются антагонистическим.

EPA посредством процесса дезодорации превращается в докозагексаеновую кислоту (DHA). DHA и EPA являются предшественниками липоксинов, ресолвинов (противовоспалительных липидов в плаценте) и протектинов. Указанные соединения играют не последнюю роль в процессах воспаления и служат в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса и артериального давления. Дигомо-γ-линоленовая кислота конкурирует с α-линоленовой кислотой, препятствуя синтезу EPA и DHA. Таким образом, дисбаланс между ω-3 и ω-6 ПНЖК влияет на периферическое сосудистое сопротивление и показатели артериального давления.

Омега-3 ПНЖК подавляют секрецию альдостерона. Этот эффект может быть связан с изменением внутриклеточного сигнала трансдукции, изменением степени вязкости плазмы крови или влиянием на активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Напомним, что АПФ является ферментом, ответственным за преобразование ангиотензина I в ангиотензин II. Одним из эффектов ангиотензина II является повышение АД. Ингибирование АПФ приводит к сокращению производства ангиотензина II, расширению сосудов и

снижению секреции альдостерона. Кроме того, в одном из исследований на животных показано, что ω -3 ПНЖК способствовали увеличению продукции оксида азота (NO) эндотелием, что также способствует расширению сосудов [7].

Таким образом, суммируя эффекты, которые оказывают ω -3 ПНЖК на показатели АД, можно выделить следующие:

1. Продукция простагландинов 3 серии с вазоактивными, антиагрегантными и противовоспалительными эффектами;
2. Конкурентное взаимодействие с ω -6 жирными кислотами;
3. Подавление секреции альдостерона;
4. Изменение внутриклеточной сигнальной трансдукции, снижение вязкости плазмы крови и активности АПФ.
5. Увеличение синтеза эндотелиальной окиси азота;
6. Снижение частоты сердечных сокращений посредством влияния на парасимпатическую стимуляцию блуждающего нерва;
7. Изменения клеточной мембраны миоцитов приводит к улучшению диастолической функции левого желудочка;
8. Ингибирование синтеза трансформирующего фактора роста – бета (TGF- β);
9. Профилактика фиброза сосудистой стенки и развития вторичной артериальной гипертензии.

Доказательная база положительного влияния ω -3 ПНЖК на показатели АД достаточно внушительная. Остановимся на наиболее крупных и значимых, с нашей точки зрения.

Пациенты с нормальными показателями АД

Результаты клинического исследования, в котором принимали участие 162 пациента, свидетельствуют о том, что добавление в рацион омега-3 ПНЖК не влияет на показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления [8]. 95 мужчин и 67 женщин в возрасте 30-65 лет случайным образом распределены в 2 группы. Участники каждой из групп следовали определенной диете: диета №1 богата мононенасыщенными жирными кислотами, а диета №2 – насыщенными жирными кислотами. Каждая группа была дополнительно рандомизирована на получение добавки с рыбьим жиром (3,6 г/день омега-3 ПНЖК) или плацебо. Выяснилось, что у участников исследования, которые следовали диете №1, уровень САД и ДАД снизился на 2,2% ($p=0,009$) и 3,8% ($p=0,0001$), соответственно. В то же время изменения показателей САД и ДАД у лиц, которые следовали диете №2, были не значимыми [-1,0% ($p=0,2084$) и -1,1% ($p=0,2116$), соответственно]. При этом показатели ДАД были ниже

у приверженцев диеты №1. Однако, все благоприятные эффекты в отношении ДАД у лиц, которые придерживались диеты, богатой мононенасыщенными жирными кислотами, исчезали при общем потреблении жира выше среднего (>37% энергии).

Аналогичные результаты были получены в исследовании с участием 37 здоровых добровольцев: у лиц, которые потребляли 1 г/день омега-3 ПНЖК значимых изменений АД (как САД, так и ДАД) не отмечалось [9].

Нормотоники и пациенты с гипертонической болезнью

Lawrence J. Appel и соавт. провели мета-анализ 17 клинических исследований, дизайн которых подразумевал добавление в рацион пациентов ω -3 ПНЖК [10]. В 11 исследованиях принимали участие пациенты с нормальными показателями АД ($n=728$). Добавление ω -3 ПНЖК в рацион приводило к значительному снижению САД – в двух, и ДАД – в одном исследовании. В 6 исследованиях, в которых принимали участие пациенты с гипертонической болезнью ($n=291$), значительное снижение САД и ДАД было отмечено в двух и четырех исследованиях, соответственно.

Количественно изменение САД и ДАД составило, соответственно -1,0 мм рт. ст., [95% доверительный интервал (ДИ) от -2,0 до 0,0 мм рт. ст.] и -0,5 мм. рт. ст. [95% ДИ от -1,2 до 0,2] в испытаниях с участием нормотоников и -5,5 мм рт. ст. [95% ДИ от -8,1 до -2,9] и -3,5 мм рт. ст. [95% ДИ от -5,0 до -2,1] в испытаниях с участием гипертоников.

Дозы ω -3 ПНЖК были достаточно высокими (средняя доза >3 г/сут в 11 исследованиях). Величина снижения АД была наибольшей у пациентов с высокими цифрами АД, но это не было связано с принимаемой дозой ω -3 ПНЖК.

Таким образом, авторы делают вывод о том, что добавление высоких доз ω -3 ПНЖК (более 3 г/сут) приводит к клинически значимому снижению АД в большей степени у лиц с гипертонической болезнью, чем у нормотоников.

Похожие результаты были получены в другом мета-анализе, который был выполнен в 2002 г. группой ученых во главе с Geleijnse J.M. [11]. В него было включено 36 исследований, проводимых в период с 1999 по 2001 гг., 22 из которых имели дизайн двойного слепого. Доза ω -3 ПНЖК в большинстве исследований была достаточно высокой (средняя доза составила 3,7 г/день). На фоне приема ω -3 ПНЖК отмечалось снижение САД на 2,1 мм рт. ст. [95% ДИ от 1,0 до 3,2; $p<0,01$] и ДАД – на 1,6 мм рт. ст. [95% ДИ от 1,0 до 2,2; $p<0,01$]. Более выраженное снижение АД отмечалось у пациентов старше 45 лет, у которых диагностировалась гипертоническая болезнь (ГБ) (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Таким образом, авторы сделали заключение о том, что по-

требление рыбьего жира в дозе 3,7 г/день и выше может снизить АД, особенно у пожилых и пациентов с ГБ.

Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда

Согласно результатам метаанализа исследования ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут рекомендованы в качестве средства вторичной профилактики повторного инфаркта миокарда [12]. Использование указанной дозы высокоочищенных омега-3 ПНЖК позволяет снизить риск внезапной смерти на 45% [13]. Это позволило омега-3 ПНЖК стать почетным «пятым элементом» фармакотерапии профилактики повторного инфаркта миокарда наряду с такими хорошо зарекомендовавшими себя препаратами, как статины, антитромботические средства, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы.

Пациенты с сахарным диабетом

Учеными Великобритании проведен мета-анализ 12 рандомизированных клинических исследований, проводимых в период с 1966 по 2006 гг., в рамках которых оценивалось влияние омега-3 ПНЖК на гематологические и тромбогенные маркеры риска у пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом 2 типа [14]. Оценивалось изменение таких показателей, как С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО- α , функция тромбоцитов, фибриногена, фактора VII, фактора фон Виллебранда, функции эндотелия и др., но в контексте данной статьи остановимся на изменениях АД.

По сравнению с плацебо омега-3 ПНЖК в большей степени оказывали влияние на изменение величины ДАД (в среднем на -1,8 мм. рт. ст.; 95% ДИ от 0,0 до -3,6; $p=0,05$). Существенных изменений уровня САД, уровня фибриногена или частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечено не было.

Результаты другого мета-анализа 24 клинических исследований продемонстрировали иные результаты. Группа ученых во главе с Hartweg J. проследили изменения липидного спектра, гликемического и гематологического факторов риска при диабете 2 типа на фоне добавления в рацион добавок с ω -3 ПНЖК [15]. Участники исследования принимали 2,4 г/день омега-3 ПНЖК на протяжении 24 нед.

По сравнению с плацебо в группе пациентов, которые принимали омега-3 ПНЖК, уровень триглицеридов снизился на 7% [в среднем - 0,17 ммоль/л; 24 клинических исследования (КИ); $n=1530$], фибриногена - на 10% (в среднем - 0,96 мкмоль/л; 3 КИ; $n=159$), коллагена - на 21% (в среднем - 10,55%; 2 КИ; $n=64$), уровень ЛПВП увеличился на 3% (в среднем 0,08 ммоль/л; 21 КИ; $n=1104$). Уровень гликемии, инсулинемии, биомаркеров воспаления на фоне приема ω -3 ПНЖК существенно не изменились.

Следует отметить, что уровень АД (как САД, так и ДАД) при добавлении ω -3 ПНЖК оказался достовер-

но не значимым (САД: -0,78 мм. рт. ст., $p=0,44$; ДАД: -0,79 мм. рт. ст., $p=0,18$).

Младенчество

Достаточно часто перед клиницистами встает вопрос, на каком этапе назначать лекарственные препараты, в состав которых входит рыбий жир. Насколько оправданы те или иные гипотезы - это предмет дискуссий ведущих ученых мира. В контексте данной статьи мы хотим обратить внимание на интересное, на наш взгляд, рандомизированное исследование, которое является первым в своем роде [16].

Одна из целей, которую преследовали авторы исследования - оценка эффекта, который оказывают омега-3 ПНЖК на АД у младенцев. Результаты проведенных ранее исследований на животных показали, что качество и тип питания на ранних сроках жизни может оказать долгосрочное влияние на АД, метаболизм холестерина и особенности течения атеросклероза. [17]. Грудное вскармливание связано с хорошими показателями АД [18-19]. Грудное молоко является источником омега-3 ПНЖК [20], и результаты многих исследований показывают, что прием омега-3 ПНЖК в начале жизни связан с более низкими цифрами АД в зрелом возрасте [21-22].

В исследование было включено 94 ребенка (возраст 9 мес). Критериями включения являлись: рождение ≥ 37 нед гестации; вес при рождении > 2500 г; ≥ 7 баллов по Шкале Апгар на 5-й минуте оценки; отсутствие серьезных осложнений при родах и в период эмбриональной жизни; отсутствие каких-либо хронических заболеваний. Участники исследования были разделены на две группы: первая группа детей ($n=49$) не принимали рыбий жир, вторая группа ($n=45$) принимала по 5 мл рыбьего жира ежедневно. В свою очередь 22 пациента из первой группы принимали стандартную детскую смесь, а 27 пациентов употребляли коровье молоко. Участники второй группы были разделены на следующие подгруппы: рыбий жир+стандартная молочная смесь ($n=26$) и рыбий жир+коровье молоко. Наблюдение продолжалось 3 мес (с 9 по 12 мес жизни ребенка).

По результатам исследования, вне зависимости от приема рыбьего жира, величина ДАД и среднего АД (среднее арифметическое показателей САД и ДАД) в группах не имела значимых различий, чего нельзя сказать про показатели САД: младенцы, которые принимали рыбий жир, имели более низкий уровень САД (-5,6 \pm 3,1 мм рт. ст.; $p=0,06$) в сравнении с младенцами, которым рыбий жир в рацион не добавляли (2,4 \pm 2,8 мм. рт. ст., $p=0,43$). У тех детей, в рационе которых присутствовало коровье молоко, значимых изменений АД не отмечалось (табл. 2).

Особое внимание хотим обратить на показатели концентрации омега-3 ПНЖК в эритроцитах у исследуемых

Таблица 2. Влияние омега-3 ПНЖК на показатели АД [16]

Показатель	Группа детей, которые не принимали рыбий жир	Группа детей, которые принимали рыбий жир
Систолическое АД (мм рт. ст.)		
9-й мес (p=0,27)	106,6 ± 2,0	109,9 ± 2,2
12-й мес (p=0,05)	108,8 ± 1,7	104,1 ± 1,7
Диастолическое АД (мм рт. ст.)		
9-й мес (p=0,65)	63,7 ± 1,7	64,9 ± 1,9
12-й мес (p=0,43)	63,4 ± 1,8	61,4 ± 1,8
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)		
9-й мес (p=0,76)	79,6 ± 1,5	80,3 ± 1,8
12-й мес (p=0,91)	79,1 ± 1,5	78,8 ± 1,6

Данные представлены в виде M±m

пациентов. Как было сказано ранее, основные эффекты данного класса препаратов реализуются посредством тех омега-3 ПНЖК, которые входят в состав фосфолипидов биологических мембран. Омега-3 индекс эритроцитов – показатель, который представляет собой сумму процентного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК в мембране эритроцитов [23]. Доказана высокая ценность данного показателя в качестве предиктора различных сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. и внезапной сердечной смерти. (<4% – высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний; 4,1-7,9% – средний риск; >8% – низкий риск.)

Концентрация в эритроцитах EPA и DHA (от общего количества ПНЖК) в группе детей, которые принимали рыбий жир, увеличилась с 0,6±0,1 до 3,2±0,2% и с 5,5±0,3 до 7,5±0,2%, соответственно (p<0,001). В то же время концентрация линоленовой кислоты (LA) и AA в эритроцитах уменьшилась с 10,7±0,2 до 9,2±0,2% (p < 0,001) и с 16,3±0,3 до 13,7±0,3% (p < 0,05), соответственно (рис. 1). В группе детей, которые не принимали рыбьего жира, данной зависимости выявлено не было.

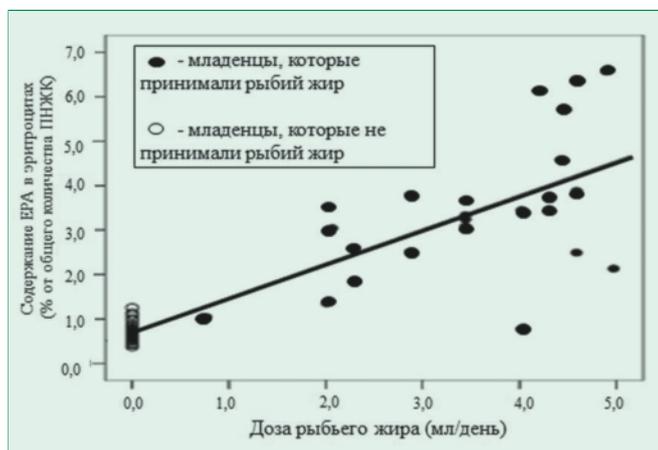


Рисунок 1. Процентное содержание EPA в эритроцитах у детей на 12-м мес жизни (r=0,86; p<0,001; n=53) [16]

Пациенты на гемодиализе

Почка является одним из органов-мишеней гипертонического процесса. Нарушения функции почек, возникающие при гипертонической болезни, чаще являются следствием заболевания, чем его причиной. Кроме того, подобные нарушения могут способствовать прогрессированию болезни. Нефросклероз, наиболее частая конечная точка продолжительного воздействия высокого АД на почки, в настоящее время ответственен за 10-20% всех новых случаев возникновения необходимости в диализе. На 31.12.2011 г. в России заместительную почечную терапию (ЗПТ) получали 28548 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Темп прироста больных в 2011 г. по отношению к предыдущему году составил 8,7%, что отстает от среднего показателя за 2006-2010 гг. (9,8%), хотя темп прироста числа больных в России по-прежнему опережает среднемировые значения [24], что в целом характерно для стран с недостаточной обеспеченностью ЗПТ. Бесспорно, данная категория больных имеет особенности терапии высоких цифр АД, но в контексте этой статьи мы остановимся на эффективности омега-3 ПНЖК в коррекции АД у таких пациентов.

Vernaglion L. и соавт. провели исследование, в котором проанализировали изменения показателей АД у пациентов, которые находятся на гемодиализе (n=24) [25]. С этой целью участникам исследования было предложено следовать определенной схеме питания (3 этапа): первые 4 мес к рациону добавляли оливковое масло (2 г/день), во вторые 4 мес – омега-3 ПНЖК (2 г/день) и в третьи 4 мес – вновь оливковое масло (2 г/день).

По результатам наблюдений оказалось, что цифры САД и ДАД были достоверно ниже (p<0,05) в конце второго этапа исследования. САД снизилось с 131±17,8 мм рт. ст. в конце первого этапа до 122 мм рт. ст. на втором этапе, и вновь повысилось до 129±13,2 мм рт. ст. Аналогичные изменения происходили и с ДАД: 83±16,3 мм рт. ст. в конце первого этапа, 71±14,8 мм рт. ст. на втором этапе и 79±6,5 мм рт. ст. на третьем этапе ис-



Рисунок 2. Гипотетическая модель изменений теломер и теломеразы на различных стадиях развития гипертонической болезни и возможного воздействия омега-3 ПНЖК [27]

следования. Таким образом, авторы исследования утверждают, что препараты, в составе которых содержатся омега-3 ПНЖК, могут использоваться в терапии пациентов, находящихся на гемодиализе, с целью достижения целевых показателей АД.

Старение и гипертоническая болезнь

В процессах биосинтеза таких биологически активных соединений, как простагландины, лейкотриены, простациклины и тромбоксаны, свободнорадикальные процессы играют очень важную роль. Нарушение регуляции свободнорадикальных реакций сопровождается неконтролируемым неферментативным окислением полиеновых липидов и автоокислением углеводов, а также окислительным повреждением нуклеиновых кислот и белков, что приводит к возникновению так называемого окислительного стресса (ОС). Он характеризуется накоплением первичных (органические гидропероксиды) и вторичных (карбонильные соединения) высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления в крови и тканях усиленного генерирования активных форм кислорода (АФК), таких как супероксидный анион-радикал, пероксид водорода и др. и/или подавлением активности утилизирующих АФК антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы – GSH-Px) [26]. Следует отметить, что окислительные повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возникают преимущественно в теломерных участках ДНК.

Теломеры – это концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящей из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей и специфически связанных белков [27-29]. Основные функции теломер: механическая (участвуют в фиксации хромосом к ядерному матриксу), стабилизационная (предохраняют от недорепликации генетически значимые

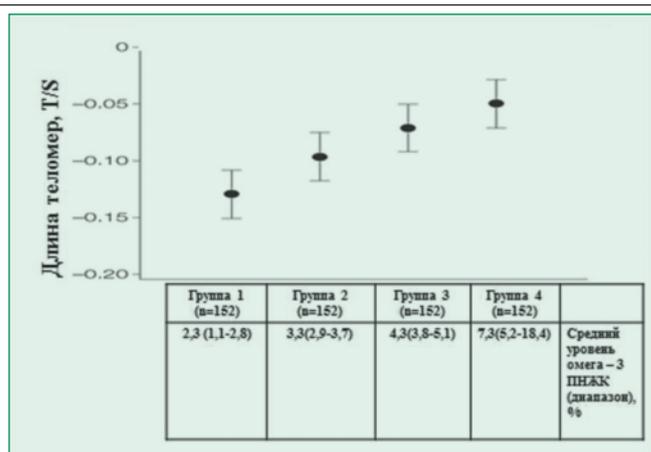


Рисунок 3. Связь между длиной теломер и средним уровнем омега-3 жирных кислот в плазме крови [36]

отделы ДНК, стабилизируют концы разорванных хромосом), влияние на экспрессию генов, и «счетная» функция (теломеры – это «устройство», определяющее количество делений, которые способна совершить нормальная клетка в отсутствие теломеразы) [30].

Окислительный стресс, как правило, связан с хроническим воспалением [31]. Указанные процессы при длительном воздействии ингибируют активность теломеразы – фермента, основная функция которого заключается в репарации теломер. Это, в свою очередь, приводит к укорочению теломер [32-34].

Перечисленные выше процессы лежат и в основе развития гипертонической болезни. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ГБ имеют меньшую длину теломер в сравнении с пациентами без ГБ [27, 29]. Кроме того, имеются данные о том, что у пациентов с ГБ активность теломеразы в эндотелиальных клетках-предшественниках снижена, что обуславливает меньшую длину теломер в указанных клетках [35]. Все перечисленные выше данные ставят перед учеными и клиницистами новые задачи в плане поиска новых путей профилактики и терапии ГБ (рис. 2).

Омега-3 ПНЖК и теломеры

Farzaneh-Far R. и соавт. оценили влияние омега-3 ПНЖК на длину теломер у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца [36]. С этой целью в исследование было включено 608 пациентов. Продолжительность исследования составила 5 лет. В начале и в конце исследования у пациентов измеряли длину теломер (относительную длину теломер оценивали по показателю T/S, который рассчитывали как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий гена альбумина). Кроме того, у пациентов определяли уровни омега-3 жирных кислот (DHA и EPA) в плазме

крови и оценивали связь с длиной теломер. Результаты исследования представлены на рис. 3.

Группа пациентов, у которых среднее содержание ДНА+ЕРА в крови составляло 2,3%, имели самую высокую скорость укорочения теломер (0,13 Т/С; 95% ДИ 0,09-0,17; $p < 0,001$), в то время как самый низкий показатель скорости укорочения теломер (0,05 Т/С; 95% ДИ 0,02-0,08; $p < 0,001$) регистрировался у пациентов с высоким содержанием ДНА+ЕРА в крови (7,3%). Показатели артериального давления в 4-й группе были статистически ниже в сравнении с пациентами 1-й группы (129/74 мм рт. ст. и 134/74 мм рт. ст., соответственно).

Авторы исследования предполагают, что одним из возможных объяснений влияния омега-3 ПНЖК на скорость укорочения длины теломер является окислительный стресс: активные формы кислорода избирательно взаимодействуют с GGG-участками теломер и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе. Несмотря на то, что ЕРА и ДНА в большей степени уязвимы перед процессами окисления, чем омега-6 ПНЖК (в частности, АА), добавление в рацион омега-3 ПНЖК ассоциируется с низким уровнем F2-изопростанов (стандартный индикатор системного окислительного стресса), а также с более высоким уровнем антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксид дисмутаза).

Вторым потенциальным механизмом, при помощи которого можно объяснить связь омега-3 ПНЖК и скорости укорочения теломер, является активность фермента теломеразы. До недавнего времени считалось, что зародышевым, стволовым и раковым клеткам присуща высокая теломеразная активность в течение всей жизни, в то время как в соматических клетках теломеразная активность отсутствует. Тем не менее результаты исследований свидетельствуют о том, что активность теломеразы низкого уровня в настоящее время отмечается у Т-лимфоцитов. Оказалось, что высокая активность теломеразы наблюдается в субпопуляции тимоцитов, средняя активность – на уровне Т-лимфоцитов миндалин. В периферической крови теломеразная активность Т-лимфоцитов варьировал от низкого до неопределяемого уровня [37]. У здоровых пациентов ежедневный прием 3 г омега-3 ПНЖК ассоциируется со значительным увеличением активности теломеразы [38]. В то же время у пациентов с колоректальной аденокарциномой, которые принимали ЕРА и ДНА, активность теломеразы была ниже, чем у пациентов, которые не принимали омега-3 ПНЖК [39]. Анализируя вышеперечисленные наблюдения, можно предположить, что омега-3 ПНЖК могут оказывать двунаправленное воздействие на теломеразы в зависимости от клеточного контекста: усиливают активность теломеразы в здоровых тканях и подавляют ее активность в раковых клетках.

В другом американском исследовании авторы также ставили задачу проследить связь между окислительным стрессом, длиной теломер лейкоцитов и приемом омега-3 ПНЖК. С этой целью в исследование было включено 106 мужчин и женщин, возраст которых варьировал от 40 до 85 лет. Участники исследования были разделены на 3 группы: первая получала 2,5 г/день омега-3 ПНЖК, вторая – 1,25 г/день омега-3 ПНЖК, а третья – плацебо. Исследование продолжалось 4 мес.

У пациентов, которые не принимали добавки с омега-3 ПНЖК, уровень индикаторов системного окислительного стресса (F2-изопростанов) увеличился на 8% (0,073 нг/мл, $p = 0,02$), в то время как в 1 и 2 группах уровень F2-изопростанов снизился на 8% и 9%, соответственно (-0,094, $p = 0,04$ и -0,086, $p = 0,99$). Активность теломеразы в первой группе возросла на 54%, во второй – на 53%, и только на 39% – в группе плацебо. Длина теломер в 1 и 2 группах увеличилась на 50 и 21 пару оснований, соответственно, в то время как в группе плацебо длина теломер уменьшилась на 43 пары оснований. Таким образом, первичные данные о длине теломер в трех группах не имели значимых различий.

Известно, что абсорбция и метаболизм ПНЖК имеют индивидуальные особенности. Кроме того, остается актуальным вопрос приверженности пациентов к лечению. С этой целью был подсчитан ω -6/ ω -3 ПНЖК коэффициент, и проведена оценка связи данного показателя с длиной теломер. Снижение коэффициента соотношения ω -6/ ω -3 связано с увеличением длины теломер на 20 пар нуклеотидов ($p = 0,02$). С учетом включения наиболее распространенных жирных кислот каждого класса формулу соотношения ω -6/ ω -3 можно представить в виде АА:(ЕРА+ДНА). Снижение коэффициента соотношения АА:(ЕРА+ДНА) связано с увеличением длины теломер на 35 пар нуклеотидов ($p = 0,08$). По аналогии, если соотношение ω -6/ ω -3 представить в виде АА:(ЕРА+ДНА+DPA), то увеличение коэффициента на 1 единицу коррелирует с увеличением теломер на 22 пары нуклеотидов ($p = 0,07$). Таким образом, несмотря на то, что изменения активности теломеразы и длины теломер на фоне приема омега-3 ПНЖК были несущественными, анализ данных с поправкой на коэффициент соотношения ω -6/ ω -3 в плазме крови внес коррективы: длина теломер увеличивается с уменьшением ω -6/ ω -3 коэффициента. Таким образом, более низкий показатель ω -6/ ω -3 соотношения может повлиять старение клеток.

Заключение

Эффективность применения омега-3 ПНЖК в кардиологии настолько высока, что во многих странах препараты омега-3 ПНЖК вводятся в протоколы ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией наряду

с аспирином, варфарином и другими препаратами [40]. Особую актуальность данные препараты приобретают на фоне дистанцирования от традиционных форм питания, включающих потребление значительных количеств свежей рыбы. Препараты омега-3 ПНЖК имеют хорошую переносимость и практически полное отсутствие побочных эффектов. Пациентам, которые не имеют в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы, рекомендовано 2 р/нед употреблять жирные сорта рыб или включать в рацион пищу, богатую α -линоленовой кислотой (льняное, рапсовое или соевое масло, масло грецкого ореха). Пациентам с гипертонической болезнью рекомендовано принимать 1,0 г/сут EPA+DHA в форме рыбьего жира или биологически ак-

тивных добавок в дополнение к базовой гипотензивной терапии [41]. Указанные выше дозы омега-3 ПНЖК, помимо благоприятного влияния на течение гипертонической болезни, оказывают протективное действие на молекулярно-генетическом уровне, способствуя замедлению скорости укорочения теломер. Уменьшение скорости теломер, в свою очередь, способствует замедлению процесса старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Dyerberg J., Bang H.O., Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 1975; 28: 958-66.
- Harris W.S. ω -3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(5 Suppl.): 1645S-1654S.
- Erkkilä A.T., Lichtenstein A.H., Mozaffarian D., Herrington D.M. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(3): 626-32.
- von Schacky C., Angerer P., Kothly W. et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 130(7): 554-62.
- Reiffel J.A., McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006; 98(4A): 50i-60i.
- Rosenberg I.H. Fish – food to calm the heart. *N Engl J Med.* 2002; 346(15): 1102-3.
- Das U.N. Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide, superoxide anion, and transforming growth factor-beta to prevent human essential hypertension. *Eur J Clin Nutr.* 2004 (58): 195-203.
- Rasmussen B.M., Vessby B., Uusitupa M., et al., Kanwu study group, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and ω -3 fatty acids on blood pressure in healthy Subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 221-6.
- Shah A.P., Ichijji A.M., Han J.K., et al. Cardiovascular and endothelial effects of fish oil supplementation in healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007; 12: 213-9.
- Appel L.J., Miller III E.R., Seidler A.J., Whelton P.K. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med.* 1993; 153(12): 1429-38.
- Geleijnse J.M., Giltay E.J., Grobbee D.E., et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002(20): 1493-9.
- Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) Prevenzione. *Circulation.* 2002; 105: 1897-903.
- Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., et al. Blood levels of longchain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1113-8.
- Hartweg J., Farmer A.J., Holman R.R., Neil H.A. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombotic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007; 50(2): 250-8.
- Hartweg J., Farmer A.J., Holman R., Neil A. Potential Impact of omega-3 Treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20: 30-8.
- Damsgaard C.T., Schack-Nielsen L., Michaelsen K.F., et al. Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy Danish infants. *J Nutr.* 2006; 36(1): 94-9.
- Lucas A., Fewtrell M.S., Cole T.J. Fetal origins of adult disease—the hypothesis revisited. *BMJ.* 1999; 319: 245-249.
- Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K., et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics.* 2002; 110: 597-608.
- Singhal A., Cole T.J., Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet.* 2001; 357: 413-9.
- Lauritzen L., Hansen H.S., Jorgensen M.H., Michaelsen K.F. The essentiality of long chain ω -3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res.* 2001; 40: 1-94.
- Armitage J.A., Pearce A.D., Sinclair A.J., et al. Increased blood pressure later in life may be associated with perinatal ω -3 fatty acid deficiency. *Lipids.* 2003; 38: 459-64.
- Forsyth J.S., Willatts P., Agostoni C., et al. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ.* 2003; 326: 953-7.
- Harris W.S., von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease. *Prev Med.* 2004; 39: 212-20.
- Bikbov B.T., Tomilina N.A. Condition replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2009 years. Report to the Russian Register of renal replacement therapy. *Ne-*

- rologiya i Dializ. 2014; 16 (1): 11-127. Russian (Бикбов Б. Т., Томилиная Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и Диализ.* 2014; 16(1):11-127).
- Vernagione L., Cristofano C., Chimienti S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and proxies of cardiovascular disease in hemodialysis: a prospective cohort study. *J Nephrol.* 2008; 21: 99-105.
- Lankin V.Z., Postnov A.Y., Rodnenkov A.Y., et al. Oxidative stress is a risk factor for complications of cardiovascular diseases and premature aging under the influence of adverse climatic conditions. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2013; 8 (1): 22-5. Russian (Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков А.Ю. и др. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий. *Кардиологический Вестник.* 2013; 8(1): 22-5).
- Drapkina O.M., Shepel R.N. Modern ideas about the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenzija.* 2013; 19 (4): 290-8. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная Гипертония.* 2013; 19(4): 290-8).
- Ivashkin V.T. Molecular interactions between telomeres and mitochondria diseases of aging. Available at: <http://internist.ru/publications/detail/6921/>. Accessed by 05/18/2015. Russian (Ивашкин В.Т. Молекулярные взаимодействия между теломерами, митохондриями и болезнью старения. Доступно на: <http://internist.ru/publications/detail/6921/>. Проверено 18.05.2015).
- Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomeres and telomerase complex. The main manifestations of the genetic fault. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015; 1: 70-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2015; 1: 70-7).
- Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologia.* 2014; 54 (4): 60-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология.* 2014; 54(4): 60-7).
- Finch C.E., Crimmins E.M. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans. *Science.* 2004; 305: 1736-9.
- Xu D., Neville R., Finkel T. Homocysteine accelerates endothelial cell senescence. *FEBS Lett.* 2000; 470: 20-4.
- Breitschopf K., Zeiger A.M., Dimmeler S. Pro-atherogenic factors induce telomerase inactivation in endothelial cells through an Akt-dependent mechanism. *FEBS Lett.* 2001; 493: 21-5.
- Kurz D.J., Decary S., Hong Y., et al. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 2004; 117: 2417-26.
- Imanishi T., Hano T., Nishio I. Estrogen reduces endothelial progenitor cell senescence through augmentation of telomerase activity. *J Hypertens.* 2005; 23: 1699-706.
- Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2010; 303: 250-7.
- Weng N.P., Levine B.L., June C.H., Hodes R.J. Regulated expression of telomerase activity in human T-lymphocyte development and activation. *J Exp Med.* 1996; 183(6): 2471-9.
- Ornish D., Lin J., Daubenmier J., et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(11):1048-57.
- Eitsuka T., Nakagawa K., Suzuki T., Miyazawa T. Polyunsaturated fatty acids inhibit telomerase activity in DLD-1 human colorectal adenocarcinoma cells: a dual mechanism approach. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1737(1): 1-0.
- Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Arutyunov G.P., et al. Consensus of experts on the role of ethyl esters of n-3 polyunsaturated fatty acids 90% for the treatment and prevention of heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost.* 2011; 12 (4): 250-23. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., и др. Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров n-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики ХСН. *Сердечная Недостаточность.* 2011; 12(4): 250-23).
- 2013 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension.* 2013; 31(7): 1281-357.

Поступила: 06.04.2015
Принята в печать: 24.04.2015