

Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний

Е. Ю. Плотнокова, М. Н. Синькова, Л. К. Исаков

Часть 1

Через несколько лет мы будем праздновать 100-летие открытия биохимиками Evans и Burr незаменимых жирных кислот. В 1929 г. они обнаружили, что у млекопитающих нет ферментов, образующих двойные связи в n-3 и n-6 позиции углеродной цепи жирных кислот. Когда в конце Второй мировой войны США вторглись в Японию, США разместили в Японии оккупационные войска. Многие традиционные японские продукты были заменены продуктами повседневного американского рациона. Вскоре после этого японцы стали чаще страдать от простудных заболеваний, связанных с нехваткой омега-3 жирных кислот. Также снизилась физическая выносливость, все больше людей стало страдать от синдрома хронической усталости, депрессии, боли в суставах и запоров [1, 2].

Омега-3 (ω -3) — группа ненасыщенных жирных кислот, в которую входят 11 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), три из которых (α -линолевая кислота (АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЕПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК)) являются незаменимыми, они не воспроизводятся в организме в необходимом объеме, а при их недостатке возникают разнообразные биохимические и физиологические нарушения. Хотя ω -3 ПНЖК были известны как необходимые компоненты для нормального роста еще с 1930 г., осознание их полной важности для здоровья пришло только в последние несколько лет. Недавно новые технологии явили свету этил-этерифицированные ω -3 ПНЖК, такие как Е-ЕПК и комбинации Е-ЕПК и Е-ДГК. Они привлекли внимание как высокоочищенные и более эффективные, чем традиционные ω -3 ПНЖК [3].

Полезные эффекты для сердечно-сосудистой системы стали хорошо известны в 1970 годах, после исследований, проведенных учеными. Испытуемые в ходе исследования потребляли большое количество жиров из морепродуктов с целью выявления их негативного влияния на здоровье, но фактически не было выявлено ни одного кардиоваскулярного заболевания. Высокий уровень ω -3 ПНЖК, широко потребляемых эскимосами, позволяет снизить концентрацию «плохих» жиров, которые являются основными причинами повышенного артериального давления, атеросклероза, инфарктов, инсультов и многих других заболеваний [4].

В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана отчетливая связь между повышенным содержанием липидов в крови и уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Доказана прямая связь между уровнем заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и потреблением морепродуктов, содержащих в большом количестве ω -3 ПНЖК. Так, у жителей Средиземноморья, Гренландии, Японии, где рыба и морепродукты, содержащие ω -3 ПНЖК, являются основным источником питания населения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний гораздо ниже, чем в других странах Европы и Америки [5]. Омега-3 ПНЖК, помимо влияния на липидный обмен, обладают способностью препятствовать развитию воспаления, образования тромбов, нарушений сердечного ритма. К настоящему времени получено большое число доказательств эффективности применения ω -3 ПНЖК для профилактики и лечения атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [6].

8 сентября 2004 г. Управление по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов США (Food and Drug Administration, FDA) официально признало эффективность ω -3 ПНЖК и заявило, что «неокончательные, но вполне обоснованные исследования показывают, что потребление ЕПК и ДГК жирных кислот уменьшает риск коронарной болезни сердца». В настоящее время практически все официальные учреждения здравоохранения согласны с полезными свойствами ω -3 ПНЖК, и не только связанными с кардиоваскулярными заболеваниями, но и многими другими. Позже выяснилось, что ω -3 ПНЖК, наряду с гиполипидемическим эффектом, оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [7]. В 2017 г. учеными из Массачусетского госпиталя был проведен эксперимент, в ходе которого было отмечено, что кислоты на 50% снижают уровень воспаления и окислительного стресса, спровоцированных вдыханием загрязненного воздуха.

Фармакология полиненасыщенных жирных кислот класса ω -3

Полиненасыщенные жирные кислоты подразделяют на 4 класса: ω -3, ω -6, ω -7 и ω -9. Такое деление на классы основано на положении первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы. Основными функциями ПНЖК являются их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ — тканевых гормонов): простаглицлинов (ПЦ), простаглицлинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбоксанов (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций всего организма, особенно сердечно-сосудистой системы. Для понимания механизма действия ПНЖК практический интерес для клинициста представляют два класса полиненасыщенных жирных кислот — ω -3 ПНЖК и ω -6 ПНЖК. Ключевым представителем жирных кислот класса ω -6 является арахидоновая кислота (АК). АК входит в состав

фосфолипидов клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Свободная АК быстро метаболизируется, превращаясь в простагландины и тромбоксаны. Существует два основных пути метаболизма АК — циклооксигеназный и липооксигеназный. Циклооксигеназный путь метаболизма АК приводит к образованию простагландинов и тромбоксана A₂, липооксигеназный — к образованию лейкотриенов. АК поступает в организм частично с пищей (растительными маслами), частично синтезируется организмом, что обеспечивает ее постоянное присутствие в организме человека. При недостаточном поступлении в организм ω -3 ПНЖК, АК вступает в конкурентный синтез эйкозаноидов (рис. 1).

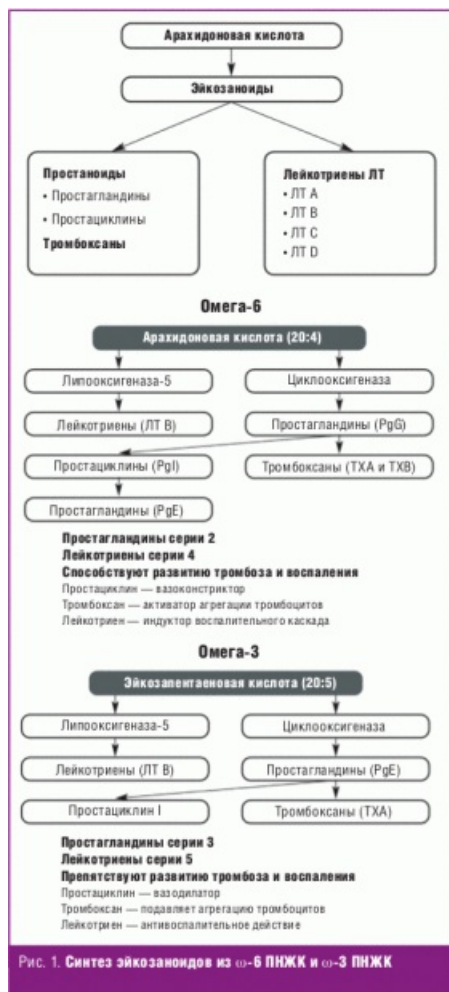


Рис. 2. Схема альтернативного синтеза эйкозаноидов из ω -3 ПНЖК и ω -6 ПНЖК

Функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из ω -6 (АК) и из ω -3 ПНЖК, противоположны (рис. 2). Так, образующийся из ω -3 ПНЖК простагличин 3 (ПЦ3) оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление. Простагличин 2 (ПЦ2), синтезируемый из ω -6, напротив, вызывает вазоконстрикцию. Различные эффекты были установлены и в отношении тромбоксанов. Показано, что из ω -3 ПНЖК синтезируется тромбоксан 3 (ТК3), который оказывает выраженный антиагрегационный эффект. Синтезируемый из ω -6 тромбоксан 2 (ТК2), наоборот, активирует агрегацию тромбоцитов. Подобные различия выявлены и в синтезе ЛТ. Лейкотриен 5-й серии (ЛТ5), синтезируемый из ω -3 ПНЖК, оказывает выраженный противовоспалительный эффект, в то время как лейкотриен 4-й серии (ЛТ4), синтезируемый из ω -6 ПНЖК, не влияет на процессы воспаления, а в некоторых случаях даже потенцирует развитие воспалительных реакций [8, 9].

Конкуренция между арахидоновой кислотой и ω -3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне проявляется модификацией спектра ПГ и ЛТ:

- уменьшается продукция метаболитов простагландина E₂ (ПГЕ₂);
- снижается уровень тромбоксана A₂ — мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование ЛТВ₄, индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;
- увеличивается концентрация в плазме тромбоксана A₃, слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простагличина I₃ (ПГI₃), что при отсутствии снижения простагличина I₂ (ПГI₂) приводит к увеличению концентрации общего простагличина. ПГI₂ и ПГI₃ являются активными вазодилаторами и подавляют агрегацию тромбоцитов;
- возрастает концентрация ЛТВ₅, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса.

Гиполипидемическое действие ω -3 ПНЖК заключается в подавлении синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в улучшении их клиренса и увеличении экскреции

желчи. У больных с нарушениями липидного обмена положительный эффект наблюдается прежде всего при дислипидопротеидемиях IIБ и V типов. У таких больных уменьшается содержание триглицеридов, липопротеидов очень низкой и низкой плотности, повышается уровень липопротеидов высокой плотности.

В последнее время слышится много нелестных слов в адрес арахидоновой кислоты. По-видимому, необходимо привести и несколько аргументов в защиту этого вещества. АК — незаменимая кислота, необходимая для функционирования организма. Ее метаболиты выполняют важные регуляторные функции, поскольку в условиях здоровья наиболее важными являются поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов, предотвращение кровоточивости при травмах. Среди метаболитов АК преобладают вещества, обладающие бронхо- и вазоконстрикторными свойствами ($\text{PGF}_{2\alpha}$, ЛТ 4-го класса), индукторы агрегации форменных элементов крови (TKA_2). А продуктов, обладающих противовоспалительными свойствами (PGI_2 , ПГЕ), в общем объеме метаболитов относительно немного. В условиях здоровья, когда избыточные вазоконстрикция и бронхоконстрикция не предусмотрены, нет необходимости и в избытке вазо- и бронходилататоров. В условиях болезни эта неспецифическая компенсаторно-приспособительная реакция может трансформироваться в патологическую. Гиперпродукция констрикторных факторов, активаторов тромбоагрегации уже приобретает клиническую значимость и требует коррекции. Таким образом, в условиях болезни человеку более необходимы метаболиты ЭПК, так как среди них преобладают вещества, обладающие спазмолитическими и ингибирующими агрегацию тромбоцитов свойствами.

Таким образом, эйкозаноиды, синтезируемые из ω -3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов (в противоположность метаболитам из ω -6 ПНЖК).

Механизмы действия ω -3 ПНЖК [10]:

- подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 2-й серии, лейкотриенов 4-й серии) из АК;
- активизация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 3-й серии, лейкотриенов 5-й серии);
- уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1;
- подавление влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), уменьшение агрегации эритроцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов;
- нормализация липидного обмена:
- снижение уровня триглицеридов и ЛПОНП в плазме крови;
- подавление синтеза ТГ и аполипопротеина в печени;
- активизация выведения печенью и периферическими тканями из кровотока ЛПОНП;
- увеличение экскреции желчных кислот кишечником;
- повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Широкий спектр механизмов действия обеспечивает клинико-фармакологические эффекты ω -3 ПНЖК [11]:

- гипохолестеринемический;
- гипотриглицеридемический;
- антиатерогенный;
- антитромбогенный;
- вазодилатирующий (гипотензивный);
- противовоспалительный;
- антиаритмический;
- кардиопротективный.

Клиническое применение ω -3 ПНЖК

Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и ω -3 ПНЖК

Важным аспектом является влияние ω -3 ПНЖК на тромбообразование и спазм сосудов. За счет конкурентного взаимодействия с арахидоновой кислотой происходит снижение продукции тромбоксана A_2 , что тормозит процессы тромбогенеза. Повышение уровня тканевого активатора плазминогена способствует увеличению фибринолитической активности крови. Изменение текучести мембраны способствует повышению пластичности эритроцитов, снижению агрегационной способности тромбоцитов и улучшению реологических свойств крови. Все вышеперечисленное, а также антикоагулянтный эффект приводят к снижению риска тромбообразования.

Влияние на сосуды проявляется улучшением эндотелиальной функции, повышением высвобождения эндотелийзависимого фактора расслабления, увеличением образования вазодилатационного простагличина. Указанные эффекты сопровождались снижением мышечного тонуса сосудов и подавлением действия прессорных нейропептидов.

Уменьшение продукции провоспалительного лейкотриена В₄ под влиянием ω -3 ПНЖК способствует противовоспалительному эффекту, при этом наблюдается изменение активности протеинкиназы С, характера Т- и В-клеточного ответа. Противовоспалительное действие дополняется влиянием ω -3 ПНЖК на секрецию лимфокинов и клеточную пролиферацию, а также торможением образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов.

Влияние ω -3 ПНЖК на липидный обмен проявляется снижением синтеза триглицеридов и аполипопротеина В в печени, удалением из кровотока ЛПОНП. Кроме того, опосредованное снижение ЛПОНП и повышение уровня ЛПВП достигается за счет увеличения экскреции желчных кислот.

Большинство благоприятных эффектов ω -3 ПНЖК были подтверждены в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у кардиологических больных [12–15]: уменьшение на 29% всех случаев смертности и на 27% — случаев фатального инфаркта миокарда; отмечено снижение кардиальной смертности на 50%, нефатального инфаркта миокарда — на 48% (Indian Experiment of Infarct Survival). Одним из авторитетных клинических исследований эффективности ω -3 с самой многочисленной выборкой пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (11 324 человека) является европейское рандомизированное плацебо-контролируемое исследование — «GISSI-Prevenzione trial», показавшее достоверное снижение смертности в группе пациентов, которые принимали капсулы 850 мг ω -3 ПНЖК в комбинации с 300 мг витамина Е. Снижение общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности и смертности от ИБС — соответственно на 30% и 32%, нефатального инфаркта миокарда и нефатального мозгового инсульта — на 16%. При этом риск внезапной смерти снизился на 45% (GISSI Prevenzione).

Клинический эффект применения ω -3 ПНЖК был зафиксирован уже после 3–4 месяцев лечения и нарастал при длительном применении. Детальный анализ показал, что положительный эффект препарата был в основном связан с уменьшением случаев внезапной смерти. В этом плане, по заключению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), ω -3 ПНЖК обладают наиболее выраженным влиянием на относительный риск смерти и внезапной сердечной смерти среди других препаратов, используемых в кардиологической практике (включая ингибиторы АПФ, статины, антиагреганты и др.) и не относящихся к антиаритмическим. Высокоочищенные ω -3 ПНЖК занимают особую нишу среди средств вторичной профилактики у постинфарктных больных. Они являются единственными препаратами, напрямую влияющими на электрическую нестабильность миокарда. По современным представлениям, механизм антиаритмического действия ω -3 ПНЖК заключается в молекулярно-специфическом подавлении трансмембранных каналов, что приводит к удлинению неактивной фазы и повышению в кардиомиоцитах пороговых уровней деполяризации. Это способствует стабилизации электрической активности всех сократительных клеток миокарда и, в свою очередь, ведет к уменьшению склонности к образованию и распространению желудочковой тахикардии [16].

Благодаря выраженному влиянию в отношении внезапной смерти высокоочищенные ω -3 ПНЖК занимают особую нишу среди средств вторичной профилактики у постинфарктных больных. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «The Lyon Diet Heart Study», включавшее 4233 обследованных, было прекращено в связи с очевидным эффектом: у лиц, которые получали диету, содержащую в рационе повышенное количество ПНЖК, частота внезапной коронарной смерти снизилась на 59% по сравнению с контрольной группой [17].

Можно полагать, что благоприятное влияние ω -3 ПНЖК на биоэлектрическую функцию миокарда может быть реализовано не только у лиц с высоким коронарным риском и у больных, перенесших инфаркт миокарда. Следует считать, что этот лечебный эффект может реализоваться и у других групп больных с высоким риском внезапной сердечной смерти и без ИБС. Это прежде всего больные с дилатацией сердца без выраженной ишемии (дилатационная кардиомиопатия, пороки сердца с дилатацией полостей и т. п.), а также больные со сниженной насосной функцией сердца (ФВ < 40%) и проявлениями сердечной недостаточности, у которых наблюдается электрическая нестабильность (экстрасистолия высоких градаций, пароксизмальная тахикардия).

Уникальные антиаритмические свойства ω -3 ПНЖК делают целесообразным их использование для профилактики внезапной сердечной смерти у лиц без ИБС (в частности, при гипертрофической кардиомиопатии, алкогольной кардиомиопатии) и в целом при аритмическом синдроме без ИБС. Во всяком случае, исследования в этом направлении представляются весьма перспективными. В последнее время появились работы, в которых ω -3 ПНЖК использовались для восстановления нормальной вариабельности сердечного ритма, поскольку нарушения его вариабельности являются предикторами пароксизмальных тахикардий и внезапной смерти [3].

Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) в рекомендациях по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2003 г.) указывает на необходимость употребления в пищу рыбы (жирных сортов) не менее 2 раз в неделю или, в качестве удобной альтернативы, — ежедневный прием 500 мг ω -3 ПНЖК (в сочетании ЭПК + ДГК).

Использование ω -3 ПНЖК в профилактике и лечении артериальной гипертензии и ее осложнений

По данным российских исследователей, включение в диету пациентов с артериальной гипертензией ω -3 ПНЖК уже через месяц приводило к достоверному снижению как систолического, так и диастолического артериального

давления. Вазодилатационный эффект ПНЖК особенно был выражен при дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной артериальной гипертензией. После курсового применения ω -3 ПНЖК отмечено уменьшение «мозаичности» мозгового кровотока, нормализация кровообращения на уровне микроциркуляторного русла [18].

Применение ω -3 ПНЖК для лечения лиц с гипертриглицеридемией

Применение ω -3 ПНЖК для лечения лиц с гипертриглицеридемией (изолированной и/или сочетанной) описано в литературе [19]. Как известно, гипертриглицеридемия (более 2,3 ммоль/л) является независимым фактором риска развития ИБС. Феномен гипертриглицеридемии сопутствует зачастую сахарному диабету 2 типа, ожирению, метаболическому синдрому, некоторым дислипидемиям, в том числе при хроническом заболевании почек. Учитывая благоприятный спектр влияния ω -3 ПНЖК на липидный обмен, можно ожидать положительный эффект их применения у данной категории больных в отношении всех проявлений атеросклероза — коронарных, церебральных, периферических. Возможным объяснением повышения уровня ЛПВП под влиянием ПНЖК ω -3 считают снижение под действием ПНЖК образования крупных ЛПОНП и увеличение менее атерогенных мелких липопротеидов, которые быстрее переходят в ЛПНП, а также повышение экскреции стеролов и желчных кислот с калом. Предполагают также, что ПНЖК модифицируют ЛПВП, влияя на текучесть их липидов и на движение холестерина внутрь этих частиц, в результате чего облегчается удаление холестерина из клетки и реализуется антиатерогенный эффект [20].

Возможными механизмами гипотриглицеридемического действия могут быть снижение (более чем на 50%) синтеза хиломикронов в кишечнике, облегчение контакта ненасыщенных хиломикронов с липопротеинлипазой, снижение синтеза ТГ в печени. Установлено также, что ω -3 ПНЖК связываются с факторами транскрипции генов PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), активирующего окисление жирных кислот, и SREBP (sterol regulatory element binding protein), регулирующего пути синтеза ТГ, активируя их, снижая синтез и усиливая катаболизм жирных кислот. В результате снижается синтез ТГ и выход ЛПОНП из печени в кровоток [21, 22].

Известно уже более 70 плацебо-контролируемых исследований, в которых использовалась комбинация ЭПК и ДГК в количестве от 1 до 7 г в день в течение длительного периода (от 2 недель и более). Гиполипидемический эффект был продемонстрирован у 25% пациентов с нормальным уровнем липидов в крови и у 28% пациентов с гиперлипидемией. В рекомендациях 2003 г. Американской ассоциации сердца подчеркивается необходимость приема 1 г ω -3 ПНЖК в виде капсул или 2–4 г рыбьего жира [23].

Метаболический синдром

Метаболический синдром характеризуется наличием трех и более факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, повышение артериального давления, резистентность к инсулину, увеличение уровня ТГ в крови, снижение толерантности к глюкозе. Клинические исследования показали, что при метаболическом синдроме прием ω -3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) способствует снижению резистентности к инсулину, уровня общего холестерина (ОХ) и соотношения ОХ/ЛПВП. Кроме того, ω -3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) снижают артериальное давление у больных артериальной гипертензией (уровень АД > 140/90 мм рт. ст.). Гиполипидемический эффект ω -3 ПНЖК проявляется в основном в снижении уровня ТГ, при этом концентрация холестерина изменяется незначительно. Вместе с тем имеются клинические данные о некотором увеличении ЛПНП на 1–3% на фоне приема ω -3 ПНЖК. Существенного влияния ω -3 ПНЖК на уровень холестерина не обнаружено, поэтому пациентам со смешанной гиперлипидемией целесообразно проводить комбинированную терапию, сочетая ω -3 ПНЖК со статинами. Таким образом, назначение ω -3 ПНЖК пациентам с метаболическим синдромом оказывает позитивный клинический эффект, который проявляется в снижении толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину, нормализации уровня ТГ, повышении содержания ЛПВП, снижении артериального давления. Другим важным фактором в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом является способность ω -3 ПНЖК снижать уровень С-реактивного белка и провоспалительных эйкозаноидов, уменьшая тем самым выраженность воспалительных реакций [24].

Профилактика и лечение сахарного диабета

В связи с тем, что ω -3 ПНЖК увеличивают текучесть клеточных мембран, повышая тем самым чувствительность тканей к инсулину, и являются субстратом для выработки простагландинов, способствующих увеличению числа инсулиновых рецепторов, их используют в профилактике и лечении сахарного диабета как 1, так и 2 типов. Доказано, что потребление продуктов, богатых ω -3 ПНЖК (в частности, печени трески), на первом году жизни значительно снижает риск возникновения заболевания (относительный риск 0,74). Эти данные были получены на основании исследования 545 детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, 1668 здоровых детей составили группу контроля [25].

Бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких

При бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОЗЛ) ω -3 ПНЖК благодаря конкурентным отношениям с арахидоновой кислотой (повышение продукции простагландинов, торможение активности провоспалительных лейкотриенов) оказывают бронходилатирующий эффект, уменьшают отек

слизистой, способствуют разжижению и лучшему отхождению мокроты. Включение ω -3 ПНЖК в состав комплексной терапии больных с ХОЗЛ обеспечивало более выраженный и более стабильный клинический эффект, особенно у детей, способствовало уменьшению нагрузки кортикостероидными и адреномиметическими препаратами [26].

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

М. Н. Синькова, кандидат медицинских наук

Л. К. Исаков, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ, Кемерово

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний (часть 1)/ Е. Ю.

Плотникова, М. Н. Синькова, Л. К. Исаков

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2018; Номера страниц в выпуске: 63-67

Теги: полиненасыщенные липиды, соотношение, питание, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика