

## Роль омега-3 жирных кислот при прогрессирующих заболеваниях почек

Е.В. Кулина, Ю.А. Смолина, И.М. Османов, В.С. Сухоруков, И.С. Мамедов, И.В. Золкина

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Тушинская детская городская больница, Москва

## Role of omega-3 fatty acids in progressive renal diseases

E.V. Kulina, Yu.A. Smolina, I.M. Osmanov, V.S. Sukhorukov, I.S. Mamedov, I.V. Zolkina

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Tushino Children's City Hospital, Moscow

Проанализированы современные данные литературы о роли длинноцепочечных  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) в профилактике и лечении различных заболеваний. Продемонстрирована роль эпидемиологических исследований в развитии данных о физиологических эффектах полиненасыщенных жирных кислот. Представлены основные методы определения  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 жирных кислот. Обсуждаются роль и возможные подходы к профилактике и лечению препаратами, содержащими  $\omega$ -3 жирные кислоты, у людей с прогрессирующими заболеваниями почек.

*Ключевые слова:* дети, хроническая болезнь почек, нефротический синдром, протеинурия, полиненасыщенные жирные кислоты,  $\omega$ -3 жирные кислоты, докозагексаеновая кислота, арахидоновая кислота.

The paper analyzes the current data available in the literature on role of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the prevention and treatment of various diseases. It demonstrates the role of epidemiological studies in the development of data on the physiological effects of polyunsaturated fatty acids. Main methods for determining  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids are presented. The role and possible approaches to prevention and treatment with omega-3 fatty acid-containing preparations in patients with progressive renal disease are discussed.

*Key words:* children, chronic kidney disease, nephrotic syndrome, proteinuria, polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3 fatty acids, docosahexaenoic acid, arachidonic acid.

Интерес ученых к изучению жирно-кислотного состава потребляемых с пищей жиров возник в середине 70-х годов прошлого века. В это время были опубликованы результаты эпидемиологических исследований и доказана низкая распространенность заболеваний, связанных с атеросклерозом, и смертность от инфаркта миокарда у эскимосов Гренландии, которая была в 10 раз ниже, чем у жителей Дании и Северной Америки. При этом потребление жира и холестерина в указанных популяциях было одинаково высоким [1]. Как выяснилось, эскимосы потребляли в 5–10 раз больше длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 ( $\omega$ -3): эйкозапентаеновую и докозагексаеновую [2]. Позднее положительное влияние этих веществ было доказано во многих клинических

исследованиях, при проведении которых выявили четкую зависимость между уровнем поступления этих кислот в организм человека и снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, прежде всего от инфаркта миокарда и инсульта [3]. У населения в целом высокий уровень потребления продуктов или пищевых добавок  $\omega$ -3 жирных кислот сопровождается снижением в сыворотке уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности — ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Актуальность проблемы подкрепляется Кокрановской базой данных систематических обзоров. В этих обзорах дана оценка влияния пищевых  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот на состояние недоношенных и доношенных детей, обращено внимание на потенциальную роль этих соединений в адьювантной терапии сахарного диабета II типа, сердечно-сосудистых заболеваний, раковой кахексии, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, муковисцидоза, биполярного расстройства, рассеянного склероза и при трансплантации почки [5].

$\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты — незаменимые жирные кислоты, в которых в углеродной цепи первая двойная связь находится у третьего атома углерода, считая от метилового конца. Наиболее важные  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты ряда включают  $\alpha$ -линоленовую, эйкозапентаеновую и докозагексае-

© Коллектив авторов, 2012

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2012; 4 (1):81–86

Адрес для корреспонденции: Кулина Елена Викторовна — асп. отделения наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии

Смолина Юлия Александровна — н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии того же учреждения

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. той же лабораторией Мамедов Ильгар Салехович — к.м.н., в.н.с. той же лаборатории

Золкина И.В. — к.б.н., ст.н.с. той же лаборатории

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Тушинской детской городской больницы №7 Москвы

125480 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

новую кислоты [6]. Они практически не синтезируются в организме человека, поэтому основной источник их поступления — пищевые продукты [7].

$\alpha$ -Линоленовая кислота ( $C_{18:3}$   $\omega$ -3, где  $C_{18}$  — число атомов углеродной цепи, а 3 — число двойных связей) имеет растительное происхождение [7], образуется в зеленых листьях, мхах, лишайнике (ягель) и водорослях из линолевой кислоты ( $C_{18:2}$   $\omega$ -6). Такие растительные жиры, как льняное, рапсовое, соевое масла и грецкий орех, содержат значительные количества  $\alpha$ -линоленовой кислоты. В организме животных и человека  $\alpha$ -линоленовая кислота может превращаться в длинноцепочечные  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты: эйкозапентаеновую ( $C_{20:5}$   $\omega$ -3) и докозагексаеновую ( $C_{22:6}$   $\omega$ -3), которые в большом количестве содержатся в планктоне и в морской жирной холодноводной рыбе (лосось, макрель, тунец, сардина, палтус) [6, 7], а также в мясе животных, питающихся зоопланктоном и этой рыбой. Интересно, что  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в рыбе, как считается, усваиваются лучше, чем жирные кислоты из льняного масла [4].

$\omega$ -6 и  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты участвуют в одних и тех же биохимических маршрутах и принципиально важны для здоровья человека [6]. Попадая в организм, незаменимые жирные кислоты способны метаболизироваться с помощью процессов десатурации (образования двойных связей) и элонгации (удлинения) в более длинноцепочечные и ненасыщенные производные. Все полиненасыщенные жирные кислоты — производные линолевой кислоты относят к семейству  $\omega$ -6, а производные  $\alpha$ -линоленовой кислоты — к семейству  $\omega$ -3. Процессы десатурации и элонгации идут с участием соответствующих ферментов — десатураз и элонгаз, общих для представителей различных семейств жирных кислот, вследствие чего они конкурируют за указанные ферменты, а соотношение в диете и организме жирных кислот разных семейств определяет преимущественное образование производных того или иного семейства [8].

Синтез длинноцепочечных  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот у человека происходит очень медленно, а при старении и болезнях полностью теряется способность синтезировать эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты из  $\alpha$ -линоленовой кислоты, потребляемой с пищей. Поэтому значительное количество  $\omega$ -6 полиненасыщенных жирных кислот, потребляемое с растительными маслами (подсолнечное, кукурузное, соевое) [9], нарушает образование эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот из  $\alpha$ -линоленовой кислоты.

В настоящее время основными методами определения  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 полиненасыщенных жирных кислот являются тандемная жидкостная хромато-масс-спектрометрия и газовая хроматография с масс-детектированием. Для анализа отбирается от 2 до 5 мл венозной крови. В качестве антикоагулянта предпочтительно исполь-

зуется ЭДТА. Плазма хранится при  $-20^{\circ}\text{C}$ . По возможности, забор образцов крови следует делать до завтрака, непосредственно после сна. Однако, поскольку содержание  $\omega$ -3 жирных кислот показывает только минимальные суточные изменения, также пригодны образцы, взятые в послеобеденное время. Важно отметить, что образцы могут транспортироваться при комнатной температуре, так как при хранении проб в течение нескольких дней в этих условиях содержание  $\omega$ -3 жирных кислот не изменяется, хотя мы рекомендуем их заморозить, особенно, если сроки перевозки превышают 48 ч. Содержание исследуемых соединений в замороженной плазме сохраняется неизменным в течение 2 лет. При исследовании биомаркеров  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот установлено, что при потреблении этих жирных кислот в любой форме минимальная продолжительность приема, отражающая изменения в  $\omega$ -3 статусе, составляет 2 нед [5].

В нашей стране в основном применяется метод газовой хроматографии с масс-детектированием и ионизацией электронным ударом как наиболее чувствительный, точный, экспрессный и недорогостоящий [10].

$\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты участвуют в ряде важных процессов [7]:

- мембранообразовании (формирование мембран клеток головного мозга, почек, зрительного анализатора, кардиомиоцитов, тромбоцитов);

- синтезе тканевых гормонов — эйкозаноидов (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены);

- оказывают иммуномодулирующее, антиатеросклеротическое, антиаритмическое, противовоспалительное, ноотропное, антидепрессантное действие.

Начиная с 1985 г. в ряде исследований [11] было показано, что прием рыбьего жира снижает гиперлипидемию преимущественно за счет снижения уровня триглицеридов и соответственно холестерина липопротеинов очень низкой плотности. При исходно высоком содержании триглицеридов этот процесс сопровождается снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, что вполне объяснимо, так как холестерин липопротеинов очень низкой плотности является предшественником холестерина липопротеинов низкой плотности [11]. В 1997 г. W. Harris доказал, что  $\omega$ -3 нормализуют липидный спектр крови. Происходит снижение уровня триглицеридов крови (натощак и постспрандиальное) на 25–30%, общего холестерина — на 8–12%, повышается уровень липопротеинов высокой плотности — до 10%. Также в клинических исследованиях наблюдалось значительное снижение (на 11–18%) уровня в крови холестерина липопротеинов очень низкой плотности.

Снижение уровня триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности в плазме крови происходит под воздействием  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот за счет снижения синтеза триглицери-

дов и аполипопротеина в печени, повышения интенсивности удаления из кровотока липопротеинов очень низкой плотности как печени, так и периферическими тканями и увеличения экскреции с кишечным содержимым желчных кислот — продуктов катаболизма холестерина [12]. Возможным объяснением повышения уровня липопротеинов высокой плотности под влиянием  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот считают снижение образования крупных липопротеинов очень низкой плотности, увеличение уровня менее атерогенных мелких липопротеинов, которые быстрее переходят в липопротеины низкой плотности, а также повышение экскреции стеролов и желчных кислот с калом. Предполагают также, что  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты модифицируют липопротеины высокой плотности, влияя на текучесть их липидов и на движение холестерина внутрь этих частиц, в результате чего облегчается удаление холестерина из клетки и реализуется антиатерогенный эффект.

Возможными механизмами гипотриглицеридемического действия может быть снижение (более чем на 50%) синтеза хиломикрон в кишечнике, облегчение контакта ненасыщенных хиломикрон с липопротеинлипазой, снижение синтеза триглицеридов в печени [13]. Установлено также, что  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты связываются с факторами транскрипции гена *PPAR* (peroxisome proliferator-activated receptor), активирующего окисление жирных кислот, и гена *SREBP* (sterol regulatory element binding protein), регулирующего пути синтеза триглицеридов. В результате снижается синтез триглицеридов и выход липопротеинов очень низкой плотности из печени в кровоток. Все это обуславливает широко известную положительную роль полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний за счет гипохолестеринемического, гипотриглицеридемического, антиатерогенного действия [14].

В настоящее время известно, что  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты защищают кардиомиоциты, препятствуя их участию в возникновении и распространении желудочковой тахикардии, которая может привести к остановке сердца и внезапной смерти. Этот протективный эффект зависит от уникальной способности  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот уменьшать чувствительность миокарда к аритмогенным влияниям на клеточном уровне [15].

Полиненасыщенным жирным кислотам присуща регуляторная функция образования эйкозаноидов — биологически активных веществ из эйкозановых жирных кислот с 20 углеродными атомами [8]. Эйкозаноиды могут синтезироваться на основе как  $\omega$ -3, так и  $\omega$ -6 полиненасыщенных жирных кислот. Все группы этих веществ (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены) имеют достаточно короткий период полураспада (от нескольких секунд до минуты) и опережают процессы воспаления [16]. Большинство эйко-

заноидных рецепторов передают сигнал через G-белки [17] и рецептор *PPAR*, внутриядерный рецептор стероидного типа, который непосредственно воздействует на транскрипцию генов [18]. При недостаточном поступлении в организм  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот арахидоновая кислота вступает в конкурентный синтез эйкозаноидов, при достаточном — происходит её вытеснение и конкурентное замещение в фосфолипидах клеточных мембран, что обуславливает мембраностабилизирующее действие. Именно со стабилизацией клеточных мембран связаны некоторые положительные эффекты применения  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот: улучшение агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов [19].

Под действием фермента циклооксигеназы образуются простагоиды (простагландины, простаглицлины и тромбоксаны), а при участии ферментов липоксигеназ — лейкотриены, гидроксикоизокетатроеноаты и липоксины. Предшественниками эйкозаноидов являются дигомо- $\alpha$ -линоленовая кислота ( $C_{20:3}$   $\omega$ -6), арахидоновая кислота ( $C_{20:4}$   $\omega$ -6) и эйкозапентаеновая кислота ( $C_{20:5}$   $\omega$ -3). Из первой образуются простагоиды 1-й серии, из арахидоновой кислоты — простагоиды 2-й серии и лейкотриены 4-й серии; эйкозапентаеновая кислота метаболизируется в простагоиды 3-й серии и лейкотриены 5-й серии. Жирные кислоты разных классов конкурируют и за ферменты, участвующие в синтезе эйкозаноидов. Способность жирных кислот образовывать различные классы эйкозаноидов, в свою очередь оказывающих множественные физиологические воздействия на организм взрослых и детей, предопределяет возможность активного влияния полиненасыщенных жирных кислот на многие физиологические функции в организме [20].

Простагландины характеризуются физиологическими эффектами высокой интенсивности. Они транспортируются внутрь клеток посредством простагландин-транспортёров (гены *PGT*, *SLCO2A1*), а секретируются транспортёром типа АТФ-связывающих кассет (ген *ABCC4*). Простаглицлин PG12 имеет период биологического полураспада 3–8 с и является сильным вазодилататором. Рецептор простаглицлина активирует Gs-сигнальный белок, который активирует аденилатциклазу, синтезирующую циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Повышение уровня цАМФ в целевых клетках ингибирует активацию тромбоцитов и предотвращает увеличение внутриклеточной концентрации кальция, которая повышается при связывании тромбоксанов [21]. Тромбоксаны, наоборот, стимулируют повышение концентрации кальция в тромбоцитах, являясь, таким образом, прокоагуляционными факторами. Кроме того, тромбоксан A2 — также сильнодействующий вазоконстриктор.

Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты посредством липоксигеназы. Этот путь синтеза осуществляется в различных лейкоцитах, включая ма-

стоциты (тучные клетки), эозинофилы, нейтрофилы, моноциты и базофилы. Синтез лейкотриенов — часть комплексной реакции этих разновидностей клеток иммунной системы, причём данная реакция включает секрецию гистамина [22].

Докозаноиды — сигнальные молекулы, получающиеся при окислении докозагексаеновой кислоты в каскаде арахидоновой кислоты. Они включают резолвины, известные также как протектины [23]. При острой почечной недостаточности резолвины секретируются почками [24].

Одно из широкомасштабных исследований (GISSI-Prevenzione, 1999 г.) подтвердило на молекулярном уровне ряд положительных эффектов докозагексаеновой кислоты. Эти эффекты относятся к антиапоптотическим и иммуномодулирующим свойствам докозагексаеновой кислоты и ее производных. Регулярное применение докозагексаеновой кислоты (400 мг/сут) способствует увеличению количества лимфоцитов и устойчивости моноцитов к апоптозу, вызываемому окисленными формами липопротеинов низкой плотности [25]. Нейропротектин D1 образуется в эпителии ретины при возрастании окислительного стресса и обладает значительным противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротективным потенциалом [25]. Наоборот, дефицит докозагексаеновой кислоты приводит к усилению сигнальных процессов, стимулирующих воспаление, апоптоз и нейронную дисфункцию.

Эффект докозагексаеновой кислоты и её производных доказан в экспериментах на крысах. Установлено, что области головного мозга различаются по содержанию докозагексаеновой кислоты: наиболее высокие уровни выявлены во фронтальной коре и обонятельной луковице, наиболее низкие — в чёрном веществе [26]. Вместе с лютеином и зеаксантином докозагексаеновая кислота предохраняет нейроны ретины от апоптоза [27]. Нейропротективный и антиапоптотический эффекты докозагексаеновой кислоты приводят к улучшению когнитивных функций у экспериментальных животных, в особенности при органических повреждениях мозга [28], в то время как уменьшение содержания докозагексаеновой кислоты в пище приводит к снижению способностей к обучению, в частности, к обучению через обонятельные стимулы [29]. В то же время недостаток поступления докозагексаеновой кислоты с пищей увеличивает склонность нейронов к апоптозу [30].

Антиапоптотический эффект докозагексаеновой кислоты связан с уменьшением активности липоксигеназы и, следовательно, снижением синтеза провоспалительных лейкотриенов. Снижение синтеза лейкотриенов сопровождается уменьшением секреции провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли- $\alpha$  [31]. Отчасти данные эффекты опосредуются через основное производное докозагексаеновой кислоты, нейропротектин, активность которого приводит к увеличению уровня антиапоптотических белков

[32]. Докозагексаеновая кислота также предотвращает апоптоз нейронов, вызываемый  $\beta$ -амилоидным белком, накапливающимся при нейродегенеративных заболеваниях. Этот механизм также осуществляется через активацию ERK (Extracellular signal-regulated kinases) путем клеточного выживания [33].

Помимо изменения уровня простаноидов, лейкотриенов и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , иммуномодулирующими последствиями докозагексаеновой кислоты являются изменения уровня интерлейкина-6 [34], рецептора интерлейкина-2, сигнальных белков STAT5a, STAT5b, JAK1, JAK3 [35], также приводящие к уменьшению воспаления. В частности, регуляция уровня интерлейкина-6 осуществляется через деактивацию внутриядерного фактора каппа-В [36].

$\omega$ -3 жирные кислоты участвуют в гемодинамических и воспалительных процессах, окислительном стрессе и тромботических явлениях в почке [37]. Повышение содержания докозагексаеновой и эйкозагексаеновой кислот ослабляет патологические процессы [38].

Проведенные эксперименты на нефрэктомированных крысах [39] показали, что применение  $\omega$ -3 жирных кислот вызывает ограничение гломерулосклероза и макрофагальной инфильтрации. Применение эйкозагексаеновой кислоты ослабляло явления окислительного стресса, снижение уровня трансформирующих ростовых факторов, уменьшало тубулоинтерстициальный фиброз и альбуминурию у мышей с диабетической нефропатией, а также подавляло скорость фосфорилирования субстратов в присутствии протеинкиназы ERK в мезангиальных клетках у мышей с диабетической нефропатией [40]. В эксперименте на животной модели прием  $\omega$ -3 жирных кислот уменьшал нефротоксичность, связанную с приемом циклоспорина.

Эпидемиологические исследования показывают, что  $\omega$ -3 жирные кислоты способны предотвратить снижение клиренса креатинина у пожилых людей, уменьшить риск альбуминурии у молодых людей с сахарным диабетом I типа и замедлить прогрессирование альбуминурии у пожилых пациентов с диабетом II типа [41]. На экспериментальных моделях диабета было продемонстрировано ренопротективное действие  $\omega$ -3 жирных кислот [42].

В исследовании W. An и соавт. в 2009 г. [43] изучено влияние лечения  $\omega$ -3 жирными кислотами на функцию почек и экспрессию ключевых молекул, участвующих в патогенезе воспаления, окислительного стресса и фиброза в животной модели хронических заболеваний почек, индуцированных нефрэктомией. В конце 12-недельного периода лечения у животных, подвергнутых частичной нефрэктомии, по сравнению с группой без лечения  $\omega$ -3 жирными кислотами отмечалось значительное снижение уровня инсулина в плазме и улучшение инсулинорезистентности (НОМА-IR индекс), существенное уменьшение в плазме концентрации хемотаксического для макрофагов белка 1, НАД (Ф)

субъединиц Н-оксидазы, транскрипционного фактора NF-κB, циклооксигеназы-2, ингибитора активатора плазминогена, фактора роста гепатоцитов, фактора роста соединительной ткани и фибронектина. По данным морфологического исследования наблюдалось ослабление выраженности фиброза и мононуклеарной клеточной инфильтрации у подопытных животных в группе лечения ω-3 жирными кислотами, но существенного влияния на гломерулосклероз не выявлено.

Примечательно, что воспаление и его постоянный спутник — окислительный стресс являются мощными промотерами фиброза тканей. Причина благоприятного влияния лечения ω-3 жирными кислотами на ограничение прогрессирования тубулоинтерстициальных изменений и отсутствия влияния на гломерулосклероз не совсем ясна. Однако индукция гломерулосклероза при нефрэктомии в значительной степени обусловлена неадекватными гемодинамическими мероприятиями, в том числе клубочковой и капиллярной гипертензией и гиперфильтрацией. Окислительный стресс и воспаление являются движущей силой в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений, в то время как применение ω-3 жирных кислот значительно подавляет окислительный и воспалительный процессы. Данное обстоятельство требует дальнейшего изучения.

В нефрологии на сегодняшний день существуют немногочисленные плацебо-контролируемые исследования по применению ω-3 полиненасыщенных жирных кислот. Начиная с 1993 г. было показано, что включение в рацион детей с хронической почечной недостаточностью полиненасыщенных жирных кислот из расчета 3–7 г в день в течение 2 мес ведет к снижению уровня тромбоксана В<sub>2</sub> (с 490±70 до 342±147 нг/мл;  $p<0,05$ ) и содержания триглицеридов в сыворотке крови (с 236±60 до 170±43 мг/дл;  $p<0,01$ ) и увеличению времени кровотечения (с 5,8±0,4 до 7,7±0,4 мкм;  $p<0,01$ ) [44].

В Клинике Мейо проведено плацебо-контролируемое исследование у пациентов с IgA-нефропатией. Получены убедительные доказательства эффективности применения эйкозагексаеновой и докозагексаеновой кислот на примере приема капсул рыбьего жира [45]. После 2 лет наблюдения на фоне лечения выявлено повышение уровня креатинина — 0,14 мг/дл в год. По истечении 4 лет лечения у 40% пациентов

из группы плацебо развилась терминальная стадия почечной недостаточности, что существенно отличалось от группы, получавшей рыбий жир, где лишь 10% пациентов имели терминальную стадию почечной недостаточности [45]. В исследовании в 2008 г. у 103 пациентов, находившихся на гемодиализе, после 3 мес приема ω-3 полиненасыщенных жирных кислот отмечено значительное снижение уровня триглицеридов, в то время как изменений в уровне общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности или липопротеина (а) не выявлено [46].

Проведенное в России исследование показало гипохолестеринемическое и гипотриглицеридемическое действие полиненасыщенных жирных кислот у детей с нефротическим синдромом. Так, обогащение рациона 7 детей в возрасте от 10 до 16 лет со стероидрезистентным нефротическим синдромом и гиперлипидемией рыбьим жиром (в дозе от 3 до 4,5 г/сут с содержанием эйкозагексаеновой кислоты не менее 16% и докозагексаеновой не менее 11%) в течение 1 мес выявило значительное снижение уровня холестерина ( $p<0,05$ ), триглицеридов ( $p<0,05$ ) и холестерина липопротеинов низкой плотности ( $p<0,05$ ) в крови в сравнении с 9 детьми с таким же диагнозом, не получавшими рыбий жир. Снижался также уровень общих липидов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности; повысился уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, но результаты не достигли статистической значимости. При этом в группе сравнения показатели практически не изменились [47].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет судить о том, что применение ω-3 жирных кислот у детей с прогрессирующими заболеваниями почек имеет патофизиологическую основу, достаточно эффективно в плане гипохолестеринемического и гипотриглицеринемического воздействия у больных с IgA-нефропатией и нефротическим синдромом, снижает нефротоксичность, связанную с приемом циклоспорина. Однако для оптимизации лечения препаратами, содержащими ω-3 жирные кислоты, необходимо дальнейшее плацебо-контролируемое исследование с целью изучения влияния ω-3 жирных кислот на прогрессирование хронических заболеваний почек.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kromann N., Green A. Epidemiological studies in the Upernavic district Greenland: incidence of some chronic disease 1950-1974. *J Acta Med Scand* 1980; 208: 401–406.
2. Dyeberg J., Band H.O., Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *J Clin Nutr* 1975; 28: 958–966.
3. León H., Shibata M.C., Sivakumaran S. et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; 337: 29–31.
4. Alison S. Omega-3 fatty acids may benefit dialysis patients. *J Clin Hypertens* 2010; 32: 137–144.
5. Katalin F., Marosvo Igyi T. et al. Methods of assessment of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in humans. *J Clin Nutr* 2009; 89: 2070.
6. Reynolds J.E., Wetzel D.L. et al. Human Health Implications of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids in Blubber of the Bowhead Whale. *J Arctic* 2006; 59: 155–164.
7. Riediger N.D., Othman R.A., Suh M. et al. A systemic review of

- the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Diet Assoc* 2009; 109: 668–679.
8. *Calder P.C.* Fatty acids metabolism and eicosanoid synthesis. *J Clin Nutr* 2001; 20: 1–5.
  9. *Тутельян В.А., Самсонов М.А.* Справочник по диетологии. М: Медицина 2002; 25–32.
  10. *Vreken P., Van Lint A.E., Bootsma A.H. et al.* Rapid stable isotope dilution analysis of very-long-chain fatty acids, pristanic acid and phytanic acid using gas chromatography-electron impact mass spectrometry. *J Chromatogr* 1998; 713: 281–287.
  11. *Leaf A., Weber P.C.* Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318: 549–557.
  12. *von Schacky C.* A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *J Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 251–262.
  13. *Kromhout D.* Diet and cardiovascular diseases. *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 144–149.
  14. *Djousse L., Folsom A.R., Province M.A. et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis. *J Clin Nutr* 2003; 77: 819–825.
  15. *Rosenberg T.H.* Fish food to calm the heart. *N Engl J Med* 2002; 346: 1102–1103.
  16. *Funk C.D.* Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *J Science* 2001; 294: 1871–1875.
  17. *Brink C., Dahlen S.E., Drazen J. et al.* International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 195–227.
  18. *Bos C.L., Richel D.J., Ritsema T. et al.* Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1187–1205.
  19. *Reiffel J.A., McDonald A.* Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 50–60.
  20. *Северина Е.С.* Биохимия. Учебник для вузов. М: Гэотар-Медиа 2004; 417–426.
  21. *Fischer S., Weber P.C.* Thromboxane (TX) A<sub>2</sub> and prostaglandin (PG)I<sub>3</sub> are formed in man after dietary eicosapentaenoic acid: identification and quantification by capillary gas chromatography-electron impact mass spectrometry. *J Biomed Mass Spectrom* 1985; 12: 470–476.
  22. *Martyn B.J.* Prostaglandins, leukotrienes, and lipoxins: biochemistry, mechanism of action, and clinical applications. *Biochem Education* 1987; 15: 49.
  23. *Serhan C.N.* Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 115–121.
  24. *Bazan N.G.* The onset of brain injury and neurodegeneration triggers the synthesis of docosanoid neuroprotective signaling. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 4–6.
  25. *Bazan N.G.* Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 136–141.
  26. *Levant B., Ozias M.K., Jones K.A. et al.* Differential effects of modulation of docosahexaenoic acid content during development in specific regions of rat brain. *J Lipids* 2006; 41: 407–414.
  27. *Ortmann O., Catt K.J., Schulz K.D., Emons G.* Modulatory action of progesterone and progesterone antagonists on hypothalamic-pituitary function. *J Hum Reprod* 1994; 9: 53–62.
  28. *Kotani S., Sakaguchi E., Warashina S. et al.* Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *J Neurosci Res* 2006; 56: 159–164.
  29. *Catalan J., Moriguchi T., Slotnick B. et al.* Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *J Behav Neurosci* 2002; 116: 1022–1031.
  30. *Akbar M., Calderon F., Wen Z., Kim H.Y.* Docosahexaenoic acid: a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10858–10863.
  31. *Gonzalez-Periz A., Planaguma A. et al.* Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. *FASEB J* 2006; 20: 2537–2539.
  32. *German O.L., Insua M.F., Gentili C. et al.* Docosahexaenoic acid prevents apoptosis of retina photoreceptors by activating the ERK/MAPK pathway. *J Neurochem* 2006; 98: 1507–1520.
  33. *Lukiw W.J., Bazan N.G.* Docosahexaenoic acid and the aging brain. *J Nutr* 2008; 138: 2510–2514.
  34. *Khalifoun B., Thibault F., Watier H. et al.* Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol* 1997; 400: 589–597.
  35. *Li Q., Ma J., Tan L. et al.* Effect of docosahexaenoic acid on interleukin-2 receptor signaling pathway in lipid rafts. *Sci China C Life Sci* 2006; 49: 63–72.
  36. *Pan H.C., Kao T.K., Ou Y.C. et al.* Protective effect of docosahexaenoic acid against brain injury in ischemic rats. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 715–725.
  37. *Hao C.M., Breyer M.D.* Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *J Kidney Int* 2007; 71: 1105–1115.
  38. *Dwyer J.H., Allayee H., Dwyer K.M. et al.* Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 29–37.
  39. *Clark W.F., Parbtani A., Philbrick D.J. et al.* Chronic effects of omega-3 fatty acids (fish oil) in a rat 5/6 renal ablation model. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1343–1353.
  40. *Hagiwara S., Makita Y., Gu L. et al.* Eicosapentaenoic acid ameliorates diabetic nephropathy of type 2 diabetic KKAY/Ta mice: involvement of MCP-1 suppression and decreased ERK1/2 and p38 phosphorylation. *J Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 605–615.
  41. *Sabry A., El-Dahshan K., El-Hussieni A.* Prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats: role of colchicine and omega-3-fatty acids. *J Int Urol Nephrol* 2007; 39: 271–273.
  42. *Garman J.H., Mulrone S., Manigrasso M. et al.* Omega-3 fatty acid rich diet prevents diabetic renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: 306–316.
  43. *An W.S., Kim H.J., Cho K.-H. et al.* Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: 895–903.
  44. *De Caterina R., Capriori R., Giannessi D.* N-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *J Kidney Int* 1993; 44: 843–850.
  45. *Henderson J.* Dietary Considerations in Chronic Kidney Disease. *J Nat Med* 2010; 2: 12.
  46. *Svensson M., Schmidt E.B., Jørgensen K.A., Christensen J.H.* The effect of n-3 fatty acids on lipids and lipoproteins in patients treated with chronic haemodialysis: a randomized placebo-controlled intervention study. *J Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2918–2924.
  47. *Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К.* Влияние ω-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели липидного обмена у детей с нефротическим синдромом. *Вопр дет диетол* 2003; 12: 90–93.

Поступила 28.03.12