

ВПЛИВ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА КЛАСИЧНІ ТА НОВІТНІ ЧИННИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та власні результати¹)

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) 2 типу характеризується інсулінорезистентністю, дисліпідемією, протромботичним, прозапальним та прооксидативним станами, а також, часто, ожирінням за центральним типом розподілу. Такий тип ожиріння супроводжується зниженням холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), підвищенням тригліцеридів (ТГ) та маленьких щільних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а також загальної концентрації в плазмі крові неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) [1, 2]. У свою чергу, збільшення НЕЖК призводить до подальшого зниження інсулінової чутливості тканин, яка має наслідком гіперглікемію та каскад пов'язаних з цим порушень, серед яких — оксидативний стрес (у тому числі, дисфункція мітохондрій), ушкодження ендотелію та гіпертензія [1–3]. Формування та розриви атеросклеротичних бляшок за вищенаведених патологічних умов [4] викликають агрегацію тромбоцитів з подальшим утворенням тромбів, емболією та кульмінаційною подією — інфарктом міокарда — найчастішою причиною смерті хворих на ЦД 2 типу [1].

Останнім часом активно накопичуються дані як ретроспективних, так і проспектив-

них епідеміологічних досліджень щодо впливу жирнокислотного складу дієти на метаболізм людини з акцентом на ризик розвитку окремих патологій, в першу чергу — серцево-судинної. Поштовхом до цього стало відкриття того факту, що ескімоси (інуїти) Гренландії, які вживали дієту, багату на морепродукти, мали низький рівень серцевих захворювань, астми, ЦД 1 типу та розсіяного склерозу [5]. Позитивні ефекти були пов'язані з есенціальними омега-3 поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК).

Ряд інформативних джерел свідчить, що людина як вид розвивалася за умов дієти зі співвідношенням довголанцюгових есенціальних омега-6 до омега-3 ПНЖК близько 1/1, тоді як сучасна, так звана Західна дієта, забезпечує співвідношення 15/1 16,7/1 [5, 6]. Визначено, що такий значний дефіцит омега-3 ПНЖК, поряд з надвисоким вживанням омега-6 ПНЖК за умов генетичного патерну, пристосованого до значно меншого співвідношення, задіяні у розвитку багатьох хронічних мультифакторних захворювань включно з інсулінорезистентністю, серцево-судинними, онкологічними, запальними та аутоімунними захворюваннями, тоді як підвищений рівень омега-3 ПНЖК (низьке співвідношення омега-6 до омега-3)

¹Результати були представлені на XXI Конгресі Міжнародної діабетичної федерації (2011, Дубаї, ОАЕ) та II Конгресі Латинської Америки *Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension* (2012, Ріо-де-Жанейро, Бразилія).

демонструє супресивні ефекти відносно цих патологій, пов'язані з декількома доведеними механізмами дії [6–8].

Омега-6 та омега-3 жирні кислоти є есенціальними, тому що людина, подібно до інших ссавців, не може їх синтезувати та повинна отримувати ці речовини виключно зі своєї дієти. Вихідною омега-6 ПНЖК є лінолева кислота (18:2 ω 6), яка широко розповсюджена у насінні більшості рослин (за виключенням какао та пальм) та здатна метаболізуватися в організмі більшості ссавців у довголанцюгову арахідонову кислоту (20:4 ω 6). Вихідною омега-3 ПНЖК є α -ліноленова кислота (18:3 ω 3), яка міститься у хлоропластах зелених листових рослин, водоростей і у насінні льону, рапсу, чіа, перілли, оливках та волоських горіхах. α -ліноленова кислота здатна метаболізуватися з підвищенням довжини ланцюга та ступеня ненасиченості до ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК, 20:5 ω 3) та докозогексаєнової кислоти (ДГК, 22:6 ω 3), але це перетворення у людини іде на низькому рівні та легко конкурентно інгібується за умов великого надходження омега-6 ПНЖК, а також з віком, на тлі гіпертензії та ЦД [5]. У зв'язку з цим вкрай важливим є надходження довголанцюгових омега-3 ПНЖК із харчових джерел, головним чином із риб'ячого жиру.

У той час, як клітинні білки генетично детерміновані, жирнокислотний склад клітинних мембран великою мірою залежить від екзогенного надходження компонентів. Так, доведено, що за умов вживання риби або риб'ячого жиру ЕПК та ДГК заміщують омега-6 ПНЖК, більшою мірою — арахідонову кислоту, в фосфоліпідах мембран практично усіх клітин, в першу чергу тромбоцитів, еритроцитів, нейтрофілів, моноцитів/макрофагів, кардіоміоцитів та клітин печінки [5, 9]. Зміни фізико-хімічних властивостей мембран внаслідок цього безпосередньо або опосередковано впливають на функції мембрано-зв'язаних рецепторів, іонних каналів і ферментів та у такий спосіб корегують активність сигнальних шляхів, наприклад, у судинному ендотелії та гладеньком'язових клітинах у антиатерогенний бік, у клітинах серця — у антиаритмічний бік, а в імунних клітинах — у бік гальмуван-

ня їх інфільтрації в атеросклеротичні бляшки [7, 10, 11].

Клітини ссавців неспроможні перетворювати омега-6 у омега-3 ПНЖК внаслідок відсутності відповідного ферменту — омега-3-десатурази. Ці два класи есенціальних жирних кислот утворюють свої довголанцюгові похідні за допомогою однакового набору ферментів, але їх біологічно активні продукти (тромбоксани, лейкотриєни та простагландини) загалом відомі як ейкозаноїди, метаболічно й функціонально розрізняються та мають важливі, але часто протилежні фізіологічні функції в якості складових запальної відповіді. Омега-6 та омега-3 ПНЖК мембран є субстратом для циклооксигенази та 5-ліпоксигенази — ферментів, що відповідають за синтез простагландинів та лейкотриєнів, відповідно. Загалом, метаболізм арахідонової кислоти надає дві серії простагландинів та чотири серії лейкотриєнів, які є високоактивними агентами запалення, тоді як ЕПК-метаболізм надає три серії простагландинів та п'ять серій лейкотриєнів, які є набагато слабкішими ейкозаноїдами [12]. Так, за умов активного надходження довголанцюгових омега-3 ПНЖК спостерігається зниження метаболітів простагландину E₂ (вазодилататор), зниження тромбоксану A₂ (потужний агрегант тромбоцитів та вазоконстриктор), зниження лейкотриєну B₄ (індуктор запалення й потужний індуктор хемотаксису та адгезії лейкоцитів), підвищення тромбоксану A₃ (слабкий агрегант тромбоцитів та вазоконстриктор), підвищення простацикліну PGI₃, що призводить до підвищення загального рівня простациклінів внаслідок збільшення PGI₃ без зниження PGI₂ (обидва є активними вазодилататорами та інгібіторами агрегації тромбоцитів), а також підвищення лейкотриєну B₅ (слабкий агент хемотаксису) [6, 13, 14]. Таким чином, дієта, багата на омега-6 ПНЖК, формує протромботичний фізіологічний стан, який призводить до підвищення в'язкості крові, вазоспазму, вазоконстрикції та зменшення часу згортання крові, тоді як продукти омега-3 ПНЖК викликають виразне зниження агрегації тромбоцитів (що додатково за рахунок зменшення в'язкості крові гальмує утво-

рення та розриви атеросклеротичних бляшок), зниження вазоконстрикції (що зменшує ушкодження ендотелію), а також ослаблення хемотаксису й адгезії лейкоцитів.

Нещодавні дослідження ідентифікували декілька нових груп медіаторів, які утворюються за участі циклооксигенази та вказують протизапальну дію. Це ліпоксини з арахідонової кислоти, E-серія резолвінів з ЕПК [15, 16] та D-серія резолвінів, докозатриєнів і нейропротектинів з ДГК [17, 18]. Ліпоксини та резолвіни діють як ендогенні протизапальні медіатори завдяки тому, що гальмують у T-клітинах продукцію інтерлейкіна (IL) — IL-1, IL-2, IL-6 та фактора некрозу пухлин (ФНП- α), а також допомагають очищенню осередку запалення [19, 20]. Нейропротектинам властиві протизапальні характеристики, участь у процесах загоєння ран та забезпеченні виживання нервових клітин [17, 21].

Наступним механізмом, який відповідає за антиатерогенну дію омега-3 ПНЖК, є вплив на ліпідний профіль у циркуляції. Так, результатами великої кількості епідеміологічних та дієтологічних досліджень доведено, що вживання цих жирних кислот значуще змінює, у першу чергу та більшою мірою, концентрацію циркулюючих ТГ плазми крові як у відносно здорових осіб, так і у пацієнтів з дисліпідемією [7, 22–26]. За умов тривалого вживання багатої на рибу дієти, наприклад у інуїтів Канади, спостерігалось також виразне зниження ХС ЛПНЩ та загального холестерину, що корелювало з низьким рівнем смертності від серцево-судинних захворювань в цій популяції [22]. Однак за обмеженого терміну вживання омега-3 ПНЖК зазвичай не спостерігається статистично значущого позитивного впливу на рівень холестерину в циркуляції, але доведено зменшення продукції ліпопротеїнів дуже низької щільності та зміни складу ЛПНЩ, які призводять до синтезу менш атерогенних ліпопротеїнових молекул [27]. Крім того, наявні дослідження, проведені у хворих на ЦД 2 типу, які доводять суттєве підвищення під впливом вживання омега-3 ПНЖК (3 г/добу протягом восьми тижнів) активності зв'язаного з ліпопротеїнами ферменту параоксонази, який виконує важли-

ві захисні антиоксидантні та антиатерогенні функції [28].

Останнім часом накопичується значна кількість результатів, в першу чергу завдяки дослідженням *in vitro*, які верифікують омега-3 ПНЖК в якості важливих регуляторів експресії генів, а саме, природних лігандів рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) та шляху протеїну, що зв'язує стерол-регуляторний елемент [29, 30].

Охарактеризовано три підтипи PPAR: PPAR- α , PPAR- β/σ та PPAR- γ , які експресуються з різною інтенсивністю в залежності від тканини [31]. Так, PPAR- α експресується на високому рівні в тих тканинах, де спостерігається активна робота мітохондрій та інтенсивне β -окиснення жирних кислот — печінка, кора нирок, бурий жир, слизова оболонка кишечника, скелетна мускулатура та серце. Низька експресія PPAR- α зафіксована у деяких інших тканинах. Основне місце синтезу PPAR- γ — жирова тканина (головним чином, форма PPAR- γ 2), але менша його кількість (форма PPAR- γ 1) верифікована у сечовому міхурі, кишечнику, нирках, селезінці, надниркових залозах, серці, печінці, легенях, мозку, панкреатичних β -клітинах, макрофагах та судинах. На відміну від PPAR- α та PPAR- γ , PPAR- β/σ експресується з однаково низькою інтенсивністю майже у всіх тканинах. Якщо узагальнити результати досліджень стосовно участі PPAR у регуляції генної транскрипції, то можна констатувати, що PPAR- α впливає на гени, залучені до захвату й окиснення жирних кислот, запального процесу та регуляції судинної функції, PPAR- β/σ впливає на гени метаболізму жирних кислот, запального процесу та ліпідного гомеостазу макрофагів, PPAR- γ регулює гени захвату та депонування жирних кислот, запального процесу та глюкозного гомеостазу [32].

Наявні повідомлення, що ДПК зв'язується, щонайменше, з PPAR- α та PPAR- γ [33], тоді як окиснена форма ЕПК є потужним регулятором PPAR- α та, значно меншою мірою, PPAR- γ [6, 34]. Саме цим можна пояснити отримані дані щодо гіполіпідемічних ефектів вживання омега-3 ПНЖК,

а саме пригнічення синтезу жирних кислот *de novo* та індукції їх окиснення у таких тканинах, як печінка, скелетні м'язи та біла жирова тканина [30, 34, 35]. Крім того, з цим механізмом пов'язана здатність омега-3 ПНЖК попереджувати розвиток експериментальної інсулінорезистентності за умов ожиріння завдяки утриманню нормального рівня експресії переносника глюкози GLUT4 у м'язах та жировій тканині, а також через регуляцію активності та експресії глюкозо-6-фосфатази печінки, що знижує печінкову секрецію глюкози, індуковану високожировою дієтою, та посилює синтез глікогену в скелетних м'язах [36–39]. Додатково було верифіковано, що вживання омега-3 ПНЖК посилює апоптотичну загибель моноцитів/макрофагів у атеросклеротичних бляшках із залученням PPAR- γ [40].

Активация PPAR- γ за допомогою омега-3 ПНЖК відіграє, за останніми даними, важливу роль у формуванні та підтримці вродженого та адаптивного імунітету, а також інгібує такі важливі для розвитку серцево-судинної патології проатерогенні та прозапальні шляхи, як індуцибельна NO-синтаза (порушення вазорелаксації), адгезивні молекули (інфільтрація макрофагів), фактори росту (розростання базальної мембрани) та матрична металопротеїназа-9 (дестабілізація атеросклеротичних бляшок), і бере участь у регуляції ядерного фактору κB та шляху активованого протеїну-1 [6, 11, 13, 29, 39, 41, 42]. В зв'язку з цим також перспективним та обнадійливим є той факт, що споживання омега-3 ПНЖК суттєво впливає на концентрацію прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) та білків гострої фази (наприклад, С-реактивного білку) як у здорових осіб, так і у хворих на метаболічний синдром та ЦД 2 типу [43–45]. Більше того, спроможність омега-3 ПНЖК регулювати експресію генів адипокінів (в першу чергу адипонектину, лептину та вісфатину) та їх секрецію спостерігалася як *in vitro*, так і *in vivo* у гризунів [45–48] та людини [49–53]. А саме, у щурів додавання ЕПК/ДГК як частини високожирової дієти (15 від 35 % жиру за вагою) протягом п'яти тижнів збільшувало концентрацію адипонектину на 20–30 % [48]. У мишей

об/об вживання ЕПК у кількості 5 % дієти за вагою протягом чотирьох тижнів зменшувало розмір адипоцитів та підвищувало концентрацію адипонектину [50]. Сумісне культивування 3T3-L1 адипоцитів та макрофагів довело, що стимулюючий ефект ЕПК на концентрацію адипонектину реалізується більшою мірою завдяки гальмуванню секреції ФНП- α у макрофагах, ніж прямим впливом на мРНК адипонектину в адипоцитах [50]. Крім того, на моделі високожирової дієти спостерігався незалежний від ступеня ожиріння ефект ЕПК на секрецію адипонектину [54]. Привертає увагу той факт, що дослідження на ізольованих адипоцитах щурів верифікували інгібуючу дію омега-6 лінолевої кислоти на продукцію адипонектину, яка може реалізуватися завдяки зниженню в адипоцитах утилізації глюкози та експресії PPAR- γ [55].

У пацієнтів з ожирінням та метаболічним синдромом показано, що вживання 1,8 г/добу високоочищеної ЕПК протягом трьох місяців підвищувало концентрацію адипонектину приблизно на 60 % [50]. З іншого боку, відзначено пряму кореляцію рівнів ДГК у плазмі крові з загальною концентрацією адипонектину у людей [56]. В той же час вживання риб'ячого жиру пацієнтами з ожирінням середнього ступеня призводило до іншої картини зростання рівнів адипонектину, ніж за умов отримання тільки високо очищеної ЕПК [56], що потребує подальших досліджень стосовно впливу риб'ячого жиру/ЕПК/ДГК на характер підвищення різних форм адипонектину у людини, а саме у хворих на метаболічний синдром або ЦД 2 типу.

В експериментах на гризунах майже дворазове підвищення концентрації адипонектину за умов вживання риб'ячого жиру або окремих його компонентів супроводжувалося відновленням чутливості до інсуліну [54, 58, 59]. Було доведено, що цей ефект опосередкований саме PPAR- γ , оскільки він гальмувався фармакологічним інгібуванням рецептору та спостерігався у PPAR- α -нульмишей [59].

Необхідно відзначити, що сприятливий вплив вживання омега-3 ПНЖК на рівень циркулюючих форм адипонектину у люди-

ни та, відповідно, пов'язані з цим позитивні ефекти відносно чутливості до інсуліну та запального процесу, залежать від варіанту гену адипонектину, тобто, доведено наявність фізіологічно важливого для реалізації антидіабетичного ефекту омега-3 ПНЖК поліморфізму цього гену у представників білої раси [60].

Дослідження *in vitro* та *in vivo* на щурах та мишах доводять можливість модулювання експресії мРНК лептину за допомогою омега-3 ПНЖК, проте отримані результати мають суттєві розбіжності та різноспрямований характер змін, пов'язані з вихідними умовами експериментів (тривалість культивування, тип використаної культуральної системи, склад дієти, фізіологічний та метаболічний статус використаних тварин) [46, 49]. В той же час дослідження ефектів омега-3 ПНЖК на рівні лептину у людини довели, що додавання нежирної або жирної риби тричі на тиждень, або шість капсул з риб'ячим жиром (приблизно 3 г/добу ЕПК + ДГК), до низькокалорійної дієти призводило до більшої втрати ваги (на 1 кг), що супроводжувалось зниженням рівнів інсуліну та лептину у циркуляції [61].

Натепер здійснено дослідження, які доводять диференційну регуляцію синтезу та секреції вісфатину — адипокіну вісцеральної жирової тканини — в залежності від типу дієтичного жиру (ступінь насиченості та тип ПНЖК) [46]. Так, олеїнова та пальмітинова кислоти гальмували експресію мРНК вісфатину в 3T3-L1 адипоцитах, що розглядається авторами в якості механізму прямої індукції інсулінорезистентності *in vitro* [62]. З іншого боку, вживання етилового ефіру ЕПК (1 г/добу) протягом 35 днів попереджувало зниження експресії гену вісфатину, яке спостерігалось у щурів з ожирінням за умов високожирової дієти. Більше того, було верифіковано обернений зв'язок з індексом інсулінорезистентності НОМА (Homeostasis Model Assessment), що підтвердило реалізацію ефекту підвищення чутливості до інсуліну за допомогою ЕПК через стимулюючу дію на експресію гена вісфатину у вісцеральному жирі [63].

Таким чином, вищезазначені багатопланові позитивні метаболічні зміни, які забез-

печує вживання довголанцюгових омега-3 ПНЖК, надають підставу для очікування помітних терапевтичних ефектів щодо серцево-судинної патології у пацієнтів за умов проведення широкомасштабних контрольованих досліджень. Насправді, велика кількість подібних експериментів підтверджує концепцію серцево-судинного захисту за допомогою омега-3 ПНЖК. Переконливі докази були отримані шляхом аналізу трьох великих контрольованих випробувань за участю 32000 осіб, які довели зниження серцево-судинних подій на 19–45 % [64]. Найбільш важливим ефектом омега-3 ПНЖК відносно роботи серця, який безпосередньо впливає на рівень раптової серцевої смерті, є зниження частоти серцевих скорочень та аритмії. Так, дослідники випробування Fatty Acid Antiarrhythmia верифікували зниження відносного ризику злоякісної вентрикулярної аритмії та раптової серцевої смерті на 38 та 28 %, відповідно, за умов лікування пацієнтів з інфарктом міокарда за допомогою омега-3 ПНЖК [65]. Аналогічні результати щодо злоякісної аритмії та раптової смерті були отримані у дослідженнях SOFA та GISSI Prevenzione [66, 67]. Останнє, плацебо-контрольоване дослідження, яке було проведено протягом 3,5 років у Італії із залученням близько 11000 пацієнтів із інфарктом міокарда, довело 45 % зниження ризику раптової смерті за умов отримання 0,885 г ЕПК + ДГК/добу [67, 11]. Слід відзначити, що більшість пацієнтів у випробуванні GISSI, у тому числі і контрольна група, вживали середземноморську дієту, що доводить наявність додаткових метаболічних переваг довголанцюгових омега-3 ПНЖК над оливковою олією.

Привертають увагу подібні результати вживання омега-3 ПНЖК щодо пов'язаних з вентрикулярною аритмією подій та фатального інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2 типу [68].

Переконаливими також є результати експериментів із залученням популяцій, які традиційно вживають омега-3 ПНЖК на високому рівні. Окрім вищезазначених інуїтів Гренландії, Канади та Аляски, мешканці Японії також демонструють низький рівень серцево-судинної смертності [11], однак на-

віть на тлі зазвичай високого рівня дієтичного вживання морепродуктів, додавання ЕПК призводило до значущого зниження ризику розвитку коронарної хвороби протягом 4,6 років серед пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози [69]. В популяції з «західним» типом харчування проспективне дослідження (за період 16 років) довело зворотний зв'язок між вживанням риби або омега-3 ПНЖК та ризиком коронарної хвороби серця й загальною смертністю серед 5103 пацієток з ЦД 2 типу без серцево-судинної патології або раку на початку дослідження [70]. Дані з Китаю також надають підтвердження протективного ефекту вживання риби та омега-3 ПНЖК щодо смертності від серцево-судинних захворювань [71].

Необхідно підкреслити, що мета-аналізи рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень тривалого (більше року) призначення препаратів омега-3 ПНЖК засвідчують їх суттєву користь більшою мірою у якості вторинної профілактики серцево-судинних подій [72], тоді як дослідження та мета-аналізи, які залучають пацієнтів менш ніж на 1 рік, або без історії серцево-судинних хвороб, не завжди фіксують клінічні переваги [73]. Слід відзначити, що завершене нещодавно 6-річне випробування ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention; 12536 учасників) відносно впливу тривалого вживання 1 г омега-3 ПНЖК/добу на ризик серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу також не виявило статистично значущих переваг, що було пов'язано дослідниками з декількома факторами. А саме, по-перше, до дослідження не було залучено пацієнтів із історією інфаркту міокарда в останні 3 місяці, або з важкими порушеннями функції серця, для яких переваги від протиаритмічної дії омега-3 ПНЖК були б максимальними. По-друге, пацієнти у дослідженні отримували значно більшу супутню кардіопротективну терапію, ніж у попередніх випробуваннях, що могло маскувати ефект омега-3 ПНЖК. По-третє, пацієнти у цьому дослідженні отримували значно нижчий за рекомендованого базовий рівень омега-3 ПНЖК зі своєю звичайною дієтою (210 мг/добу проти 1 г/добу у рекоменда-

ціях дієтологів та терапевтів), ніж у інших подібних випробуваннях. У той же час, доза застосованого препарату омега-3 ПНЖК 1 г/добу не розглядається як замала, оскільки вона була відібрана на підґрунті аналізу попередніх досліджень, у яких спостерігався позитивний ефект щодо зниження ризику серцево-судинних подій. Натепер здійснюються три крупних випробування щодо застосування омега-3 ПНЖК саме у дозі 1 г/добу для профілактики серцево-судинних захворювань у осіб як з низьким, так і з високим ризиком. Це такі дослідження, як *Rischio and Prevenzione* (12513 учасників без попереднього інфаркту міокарда, 5 років вживання омега-3 ПНЖК), *ASCEND* (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; 15480 пацієнтів з діабетом без попередніх серцево-судинних захворювань, терапія триває до 2017 року) та *VITAL* (Vitamin D and Omega-3 Trial; 20000 учасників без історії серцевих хвороб, інсульту та раку).

Таким чином, існування нерозв'язаних питань щодо ефективності призначення препаратів омега-3 ПНЖК хворим на ЦД 2 типу з метою попередження або гальмування розвитку серцево-судинних захворювань обумовлюють необхідність проведення подальших експериментів з оцінки впливу ПНЖК на класичні та новітні метаболічні параметри серцево-судинного ризику.

З метою комплексної оцінки ефекту довголанцюгових омега-3 ПНЖК на параметри ЦД 2 типу включно з показниками серцево-судинного ризику нами було проведено динамічне обстеження протягом 3-місячного стаціонарного та амбулаторного лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» 60 хворих на ЦД 2 типу (Ч/Ж = 34/26) з тривалістю захворювання $6,29 \pm 0,67$ років (див. табл.), а такожі 21 контрольної особи, співставної за віком та статтю з основною групою.

Антидіабетична терапія дослідженого загалу включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламідиди, бігуаніди або їх поєднання. Крім того пацієнти з ЦД 2 типу отримували одну капсулу ПНЖК на день (одна капсула містить 4 мг α -токоферолу + етилові ефіри омега-3 жирних кислот;

а саме, 460 мг ЕПК + 380 мг ДГК) протягом трьох місяців за умов незмінного паєрну антидіабетичної терапії.

В доповнення до загальноприйнятого лабораторного дослідження колориметрично, спектрофотометрично та імуноферментно визначали множинні показники, які характеризують оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне запалення (цитокіни, адипоцитокіни та білки гострої фа-

зи). Інсулінорезистентність та функцію панкреатичних β -клітин встановлювали за алгоритмом НОМА [74], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [75].

Обстежені хворі на ЦД 2 типу характеризувалися значущим підвищенням індексу маси тіла, співвідношення обвід талії / обвід стегон, систолічного та діастолічного тиску відносно контролю (див. табл.). Крім то-

Т а б л и ц я

Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Контрольна група	p-рівень
Вік, роки	53,93 ± 1,20	53,80 ± 0,48	> 0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,68 ± 0,77	26,80 ± 0,76	< 0,001
Співвідношення обвід талії / обвід стегон	0,90 ± 0,01	0,78 ± 0,01	< 0,001
Систолічний тиск, мм рт. ст.	143,22 ± 3,10	123,36 ± 5,20	< 0,001
Діастолічний тиск, мм рт. ст.	89,56 ± 2,04	79,42 ± 3,41	< 0,001
Глікемія натще, ммоль/л	8,97 ± 0,37	5,21 ± 0,11	< 0,001
NGSP/HbA _{1c} , %	7,80 ± 0,18	6,20 ± 0,19	< 0,0001
Інсулін, пмоль/л	131,72 ± 11,57	85,21 ± 8,00	< 0,001
НОМА-IR індекс, ум. од.	8,01 ± 0,76	3,06 ± 0,28	< 0,0001
QUICKI, ум. од.	0,47 ± 0,01	0,56 ± 0,01	< 0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	3,78 ± 0,8	1,56 ± 0,20	< 0,05
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	1,19 ± 0,07	0,70 ± 0,06	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 ± 0,03	1,51 ± 0,09	< 0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,46 ± 0,12	3,84 ± 0,30	> 0,05
Високочутливий С-реактивний протеїн, мг/л	5,95 ± 1,31	3,36 ± 0,91	0,1 < p < 0,05
Остеопротегерин, пг/л	423,23 ± 25,28	312,56 ± 24,78	< 0,002
Фетуїн-А, мкг/мл	125,94 ± 4,06	103,11 ± 4,44	< 0,001
Ліпокалін, нг/мл	52,60 ± 2,37	59,06 ± 3,85	> 0,05
Програнулін, нг/мл	29,23 ± 0,72	29,83 ± 2,21	> 0,05
Резистин, нг/мл	4,71 ± 0,32	4,02 ± 0,28	0,1 < p < 0,05
Загальний адипонектин, мкг/мл	5,96 ± 0,34	11,81 ± 1,35	< 0,0001
Високомолекулярний адипонектин, мкг/мл	2,70 ± 0,20	6,78 ± 1,05	< 0,0001
Загальний глутатіон, мкмоль/ммоль Нб	39,10 ± 2,50	67,38 ± 7,31	< 0,0001
Відновлений глутатіон, мкмоль/ммоль Нб	29,80 ± 2,15	50,52 ± 4,44	< 0,0001

П р и м і т к а. NGSP/HbA_{1c} — National Glycohemoglobin Standartization Program / HbA_{1c}, ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ум. од. — умовні одиниці.

го, у діабетичного загалу верифікована гіперглікемія натще, збільшений рівень глікозильованого гемоглобіну ($\text{NGSP}/\text{HbA}_{1c}$), гіпертригліцеридемія, дисліпідемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність (підвищення індексу HOMA-IR та зниження QUICKI) та хронічне запалення (високі циркуляторні рівні високочутливого C -реактивного протеїну), виразне підвищення окремих проатерогенних активних речовин у плазмі крові — остеопротегерину та фетюїну-А, як і значне падіння загального та високомолекулярного адипонектину, а також загального та відновленого глутатіону у еритроцитах.

Після 3-місячного лікування за допомогою омега-3 ПНЖК у хворих на ЦД 2 типу спостерігалось суттєве зростання рівнів усіх омега-3 ПНЖК в еритроцитах (подані як відсоток від загальної кількості жирних кислот у досліджуваному зразку): C20:5n3 (ЕПК) з $0,58 \pm 0,06$ до $0,83 \pm 0,08$ ($p < 0,002$), C22:5n3 — з $1,45 \pm 0,10$ до $1,81 \pm 0,09$ ($p < 0,01$), C22:6n3 (ДГК) — з $3,71 \pm 0,28$ до $4,62 \pm 0,23$ ($p < 0,01$), що засвідчує наявність метаболічних зсувів, достатніх для залучення декількох з вищенаведених механізмів терапевтичного впливу омега-3 ПНЖК. Так, було визначено, що 3-місячна терапія викликала істотне поліпшення рівня глюкози крові натще ($6,52 \pm 0,34$ ммоль/л, $p < 0,01$), HbA_{1c} ($7,14 \pm 0,20\%$, $p < 0,01$) та вільних жирних кислот ($0,77 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,0001$), що, перш за все, може бути пов'язано з регуляцією печінкової продукції глюкози (гальмування глікоконезу) та активацією β -окиснення жирних кислот у тканинах під впливом довголанцюгових омега-3 ПНЖК. Крім того, нами спостерігалось значуще зростання рівнів загального ($0,67 \pm 0,06$ нг/мл, $p < 0,01$) та високомолекулярного ($0,30 \pm 0,03$ нг/мл, $p = 0,05$) адипонектину, єдиного адипоцитокіну з протизапальною, антиатерогенною та інсулін-сенситайзерною дією, що, поряд зі зниженням розрахункової інсулінорезистентності (HOMA-IR : $4,35 \pm 0,33$, $p < 0,001$; QUICKI : $0,53 \pm 0,01$, $p < 0,0001$), засвідчує виразний вплив короткострокового вживання ЕПК/ДГК на відновлення чутливості тканин, та, в першу чергу, жирової тканини до метаболічної дії інсуліну [76, 77]. Крім

того, підвищення рівнів як загального, так і високомолекулярного адипонектину засвідчує гальмівний ефект вживаних ПНЖК на інтенсивність локального хронічного запалення у жировій тканині обстежених пацієнтів, а також відсутність помітної нутрігеномної складової відносно реакції гену адипонектину на регуляторний вплив омега-3 ПНЖК.

Оскільки оксидативний стрес є невід'ємною складовою розвитку та прогресування атеросклерозу і серцево-судинної патології в цілому, суттєвим фактором, який може викликати гальмування останньої, є системний антиоксидантний ефект, верифікований нами за статистично значущим підвищенням загального та відновленого глутатіону еритроцитів ($48,35 \pm 2,43$ мкмоль/ммоль Hb , $p < 0,01$ та $36,19 \pm 2,38$ мкмоль Hb , $p < 0,05$, відповідно) у хворих на ЦД 2 типу, які вживали омега-3 ПНЖК. Крім того, у обстеженого загалу нами було доведено статистично значуще зменшення рівнів проатерогенного циркулюючого остеопротегерину ($358,61 \pm 25,81$ пг/мл, $p < 0,01$), що надає нових додаткових переваг подібної терапії відносно збереження нормальної функції судин [77].

Таким чином, за умов обмеженого терміну фармакологічного впливу довголанцюгових омега-3 ПНЖК на тлі незмінної антидіабетичної терапії нами не спостерігалися помітні ефекти цих сполук на такі класичні чинники серцево-судинного ризику, як компоненти ліпідного профілю. В той же час було відзначено реабілітуючий вплив вживання омега-3 ПНЖК на новітні складові серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу в стані суб- та декомпенсації. А саме, отримано результати відносно покращення провідних характеристик, притаманних діабету, таких як базальна гіперглікемія та інсулінорезистентність, а також таких вагомих параметрів, пов'язаних з розвитком і прогресуванням серцево-судинної патології, як оксидативний стрес (рівні загального та відновленого глутатіону еритроцитів) та метаболічні показники, що мають відношення до хронічного запалення низької інтенсивності (порушений патерн адипоцитокінів, в першу чергу, зниження загально-

го адипонектину та адипонектину високої молекулярної ваги, як і підвищені циркуляторні рівні остеопротегерину). Усе вищенаведене обумовлює доцільність включення омега-3 ПНЖК до програм комплексної те-

рапії / профілактики дисметаболізму, гормональної дисфункції жирової тканини та інсулінорезистентності за умов ЦД 2 типу та пов'язаного з ним прискореного атеросклерозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grundy, S. M. Metabolic syndrome, connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds [Text] / S. M. Grundy // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — P. 1093–1100.
2. Krauss, R. M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes [Text] / R. M. Krauss // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1496–1504.
3. Contribution of elevated free fatty acid levels to the lack of glucose effectiveness in type 2 diabetes [Text] / M. Hawkins, J. Tonelli, P. Kishore [et al.] // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2748–2758.
4. Stocker, R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis [Text] / R. Stocker, J. F. Keaney Jr. // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 1381–1478.
5. Simopoulos, A. P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases [Text] / A. P. Simopoulos // Exp. Biol. Med. — 2008. — Vol. 233. — P. 674–688.
6. Wardhana. The role of omega-3 fatty acids contained in olive oil on chronic inflammation [Text] / Wardhana, E. E. Surachmanto, E. A. Datau // Acta Med. Indones-Indones J. Intern. Med. — 2011. — Vol. 43, № 2. — P. 138–143.
7. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease [Text] / B. P. Ander, C. M. C. Dupasquier, M. A. Prociuk, G. N. Pierce // Exp. Clin. Cardiol. — 2003. — Vol. 8, № 4. — P. 164–172.
8. Diet and insulin resistance: A review and Asian Indian perspective [Text] / S. Isharwal, A. Misra, J. S. Wasir, P. Nigam // Indian J. Med. Res. — 2009. — Vol. 129. — P. 485–499.
9. Mediterranean-inspired diet lowers the ratio of serum phospholipid n-6 to n-3 fatty acids, the number of leukocytes and platelets, and vascular endothelial growth factor in healthy subjects [Text] / A. Ambring, M. Johansson, M. Axelsen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83. — P. 575–581.
10. Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid [Text] / M. Hirafuji, T. Machida, N. Hamaue, M. Minami // J. Pharmacol. Sci. — 2003. — Vol. 92. — P. 308–316.
11. Calder, P. C. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored [Text] / P. C. Calder // Clin. Science. — 2004. — Vol. 107. — P. 1–11.
12. Das, U. N. Essential fatty acids — a review [Text] / U. N. Das // Curr. Pharm. Biotechnol. — 2006. — Vol. 7, № 6. — P. 467–482.
13. Simopoulos, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases [Text] / A. P. Simopoulos // J. Am. Col. Nutr. — 2002. — Vol. 6. — P. 495–505.
14. Anderson, B. M. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? [Text] / B. M. Anderson, D. W. L. Ma // Lipids in Health and Disease. — 2009. — Vol. 8 (33).
15. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing [Text] / C. N. Serhan, C. B. Clish, J. Brannon [et al.] // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 192, № 8. — P. 1197–1204.
16. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals [Text] / C. N. Serhan, S. Hong, K. Gronert [et al.] // J. Exp. Med. — 2002. — Vol. 196, № 8. — P. 1025–1037.
17. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression [Text] / V. L. Marcheselli, Hong, S, W. J. Lukiw [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, № 44. — P. 43807–43817.
18. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress [Text] / P. K. Mukherjee, V. L. Marcheselli, C. N. Serhan, N. G. Bazan // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, № 22. — P. 8491–8496.
19. Das, U. N. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology [Text] / U. N. Das // Biotechnol. J. — 2006. — Vol. 1, № 4. — P. 420–439.
20. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1 [Text] / M. Arita, F. Bianchini, J. Aliberti [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 201, № 5. — P. 713–722.
21. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease [Text] / W. J. Lukiw, J. G. Cui, V. L. Marcheselli [et al.] // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115, № 10. — P. 2774–2783.
22. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik [Text] / E. Dewailly, C. Blanchet, S. Lemieux [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 74. — P. 464–473.
23. De Lorgeril, M. Modified Cretan Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease and cancer. An update [Text] / M. de Lorgeril, P. Salen // World Rev. Nutr. Diet. — 2007. — Vol. 97. — P. 1–32.

24. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese. The Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. [Text] / H. Iso, M. Kobayashi, J. Ishihara [et al.]; JPHC Study Group // *Circulation* — 2006. — Vol. 113. — P. 195–202.
25. *Carpentier, Y. A.* n-3 Fatty acids and the metabolic syndrome [Text] / Y. A. Carpentier, L. Portois, W. J. Malaisse // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83, suppl. — P. 1499S–1504S.
26. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia [Text] / The ORIGIN Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 309–318.
27. Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity [Text] / D. C. Chan, G. F. Watts, T. A. Mori [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 77. — P. 300–307.
28. The effect of Omega-3 fatty acids on serum paraoxonase activity, vitamins A, E, and C in type 2 diabetic patients [Text] / A. Kouchak, M. Djalali, M. Eshraghian [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 16, № 7. — P. 878–884.
29. *Deckelbaum, R. J.* N-3 fatty acids and gene expression [Text] / R. J. Deckelbaum, T. S. Worgall, T. Seo // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83, suppl. — P. 1520S–1525S.
30. Down-regulation in muscle and liver lipogenic genes: EPA ethyl ester treatment in lean and overweight (high-fat-fed) rats [Text] / N. Perez-Echarri, P. Perez-Matute, B. Marcos-Gomez [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* — 2009. — Vol. 20. — P. 705–714.
31. *Guan, Y.* Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Novel therapeutic targets in renal disease [Text] / Y. Guan, M. D. Breyer // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 14–30.
32. *Staels, B.* Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists [Text] / B. Staels, J. C. Fruchart // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 2460–2470.
33. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay [Text] / G. Krey, O. Braissant, F. L'Horsset [et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 11. — P. 779–791.
34. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR alpha [Text] / S. Sethi, O. Ziouzenkova, H. Ni [et al.] // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1340–1346.
35. Eicosapentaenoic acid, but not oleic acid, stimulates beta-oxidation in adipocytes [Text] / W. Guo, W. Xie, T. Lei, J. A. Hamilton // *Lipids.* — 2005. — Vol. 40. — P. 815–821.
36. Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat [Text] / P. Flachs, O. Horakova, P. Brauner [et al.] // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 2365–2375.
37. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? [Text] / J. Delarue, C. LeFoll, C. Corporeau [et al.] // *Reprod. Nutr. Dev.* — 2004. — Vol. 44. — P. 289–299.
38. Regulation of glucose transport and transporter 4 (GLUT-4) in muscle and adipocytes of sucrose-fed rats: effects of N-3 poly- and monounsaturated fatty acids [Text] / Peyron-Cas E., Fluteau-Nadler S., Kabir M. [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 2002. — Vol. 34. — P. 360–366.
39. *De Santa Olalla, L. M.* N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity [Text] / L. M. de Santa Olalla, F. J. S. Muniz, M. P. Vaquero // *Nutr. Hosp.* — 2009. — Vol. 24. — P. 113–127.
40. *Sweeney, B.* Fatty acid modulation of phagocyte apoptosis: a potentially novel mechanism of regulating the innate inflammatory response [Text] / B. Sweeney, P. Pury, D. Reen // *Immunology.* — 2001. — Vol. 104, suppl. 1. — P. 49.
41. Comparison of cytokine modulation by natural peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands with synthetic ligands in intestinal-like-caco-2 cells and human dendritic cells-potential for dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ in intestinal inflammation [Text] / R. M. Letellier, M. Butler, P. Dechelotte [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 939–948.
42. *Kalupahana, N. S.* (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights [Text] / N. S. Kalupahana, K. J. Claycombe, N. Moustaid-Moussa // *Adv. Nutr.* — 2011. — Vol. 2. — P. 304–316.
43. Omega-3 fatty acids attenuate systemic and adipose inflammatory chemokine responses to evoked inflammation in humans [Электронный ресурс] / R. Shan, J. F. Ferguson, C. C. Hinkle [et al.] // 72nd Scientific sessions of American Diabetes Association, 8–12 June 2012, Philadelphia, USA. — Abstract 1676-P. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
44. Human dendritic cell activities are modulated by the omega-3 fatty acid, docosahexaenoic, mainly through PPAR γ : RXR heterodimers: comparison with other polyunsaturated fatty acids [Text] / Gonzalez Z. F., Rueda F., Petriz J. [et al.] // *J. Leuk. Bio.* — 2008. — Vol. 84. — P. 1172–1182.
45. *White, P. J.* Is omega-3 key to unlocking inflammation in obesity? [Text] / P. J. White, A. Marette // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49. — P. 1999–2001.
46. *Moreno-Aliaga, M. J.* Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids [Text] / M. J. Moreno-Aliaga, S. Lorente-Cebrián, J. A. Martínez // *Proceedings of the Nutrition Society.* — 2010. — Vol. 69. — P. 324–332.
47. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha [Text] / P. Perez-Matute, N. Perez-Echarri, J. A. Martínez [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2007. — Vol. 97. — P. 389–398.
48. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet [Text] / P. Flachs, V. Mohamed-Ali, O. Horakova [et al.] // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49. — P. 394–397.

49. Eicosapentaenoic fatty acid increases leptin secretion from primary cultured rat adipocytes: role of glucose metabolism [Text] / P. Perez-Matute, A. Marti, J.A. Martinez [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. R1682–1688.
50. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects [Text] / M. Itoh, T. Suganami, N. Satoh [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 1918–1925.
51. The effect of omega-3 on the serum visfatin concentration in patients with type II diabetes [Text] / H. Hajianfar, M.J. Hosseinzadeh, A. Behonar [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 16, № 4. — P. 490–495.
52. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women [Text] / C.S. Mantzoros, C.J. Williams, J.E. Manson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 84. — P. 328–335.
53. Positive association of dietary polyunsaturated fatty acids intake with plasma adiponectin in subjects with different degrees of glucose tolerance [Електронний ресурс] / A.D. von Frankenberg, V. Piccoli, A. Loctelli Smith [et al.] // 72nd Scientific sessions of American Diabetes Association, 8–12 June 2012, Philadelphia, USA. — Abstract 741-P. — 1 електрон. опр. диск (CD-ROM).
54. Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation [Text] / N.S. Kalupahana, K. Claycombe, S.J. Newman [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140. — P. 1915–1922.
55. Conjugated linoleic acid inhibits glucose metabolism, leptin and adiponectin secretion in primary cultured adipocytes [Text] / P. Perez-Matute, A. Marti, J.A. Martinez [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 268. — P. 50–58.
56. *Fernandez-Real, J.M.* Circulating adiponectin and plasma fatty acid profile [Text] / J.M. Fernandez-Real, J. Vendrell, W. Ricart // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51. — P. 603–609.
57. Effect of dietary n-3-polyunsaturated fatty acids on plasma total and high molecular weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women [Text] / M. Kratz, M.M. Swarbrick, H.S. Callahan [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 347–353.
58. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats [Text] / A.S. Rossi, Y.B. Lombardo, J.M. Lacorte [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. R486–R494.
59. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice [Text] / S. Neschen, K. Morino, J.C. Rossbacher [et al.] // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55. — P. 924–928.
60. Adiponectin gene variants are associated with insulin sensitivity in response to dietary fat consumption in Caucasian men [Text] / P. Perez-Martinez, J. Lopez-Miranda, C. Cruz-Teno [et al.] // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 38. — P. 1609–1614.
61. Effects of seafood consumption and weight loss on fasting leptin and ghrelin concentrations in overweight and obese European young adults [Text] / A. Ramel, D. Parra, J.A. Martinez [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 48. — P. 107–114.
62. Effects of fatty acid regulation on visfatin gene expression in adipocytes [Text] / Y. Wen, H.W. Wang, J. Wu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2006. — Vol. 119. — P. 1701–1708.
63. Effects of eicosapentaenoic acid ethyl ester on visfatin and apelin in lean and overweight (cafeteria diet-fed) rats [Text] / N. Perez-Echarri, P. Perez-Matute, B. Marcos-Gomez [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 101. — P. 1059–1067.
64. Omega-3 fatty acids for cardioprotection [Text] / J.H. Lee, J.H. O'Keefe, C.J. Lavie [et al.] // *Mayo. Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83. — P. 324–332.
65. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake [Text] / A. Leaf, C.M. Albert, M. Josephson [et al.]; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2762–2768.
66. Rationale and design of a randomised controlled clinical trial on supplemental intake of n-3 fatty acids and incidence of cardiac arrhythmia: SOFA [Text] / I.A. Brouwer, P.L. Zock, E.F. Wever [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 57. — P. 1323–1330.
67. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids [Text] / A. Macchia, G. Levantesi, M.G. Franzosi [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2005. — Vol. 7. — P. 904–909.
68. n-3 Fatty acids, ventricular arrhythmia-related events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes [Text] / D. Kromhout, J.M. Geleijnse, J. de Goede [et al.] // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. 2515–2520.
69. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) [Text] / S. Oikawa, M. Yokoyama, H. Origasa [et al.] // *Atheroscler.* — 2009. — Vol. 206. — P. 535–539.
70. Fish and long-chain ω -3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women [Text] / F.B. Hu, E. Cho, K.M. Rexrode [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1852–1857.
71. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China [Text] / J.M. Yuan, R.K. Ross, Y.T. Gab, M.M.C. Yu // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 154. — P. 809–816.

72. Marik, P.E. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review [Text] / P.E. Marik, J. Varon // Clin. Cardiol. — 2009. — Vol. 32. — P. 365–372.
73. n-3 Polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / H.C. Bucher, P. Hengstler, C. Schindler [et al.] // Am. J. Med. — 2002. — Vol. 112. — P. 298–304.
74. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
75. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85. — P. 2402–2410.
76. Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuated insulin resistance in type 2 diabetes patients [Text] / Y. Karachentcev, M. Gorshunskaya, E. Jansen [et al.] // World Diabetes Congress, Dubai, 4–8 December, 2011. — Dubai, 2011. — P. 458.
77. Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuated insulin resistance in type 2 diabetes patients [Text] / Y. Karachentcev, M. Gorshunskaya, E. Jansen [et al.] // The 2nd Latin America Congress on Controversies in Diabetes, Obesity and Hypertension, Rio-de-Janeiro, 22–25 March, 2012. — Rio-de-Janeiro, 2012. — P. 19A.

**ВПЛИВ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА КЛАСИЧНІ ТА НОВІТНІ ЧИННИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
(огляд літератури та власні результати)**

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Огляд присвячено метаболічному впливу та механізмам реалізації ефекту тривалого або короткочасного вживання омега-3 поліненасичених жирних кислот на класичні та новітні показники серцево-судинного ризику, у тому числі за умов цукрового діабету 2 типу.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет 2 типу, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, серцево-судинні захворювання.

**ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА КЛАССИЧЕСКИЕ И НОВЕЙШИЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
(обзор литературы и собственные результаты)**

Горшунская М. Ю.

Харьковская медицинская академия послыдипломного образования, г. Харьков

Обзор посвящен метаболическому влиянию и механизмам реализации эффекта длительного или кратковременного приема омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на классические и новейшие показатели сердечно-сосудистого риска, в том числе при сахарном диабете 2 типа.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечно-сосудистые заболевания.

**EFFECT OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON CLASSIC AND NOVEL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
(review and our own results)**

M. Gorshunskaya

Kharkiv Postgraduate Medical Academy

Review is devoted to the metabolic impact and realization mechanisms of the effect of short and long-time omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on classic and novel cardiovascular risk parameters, also in type 2 diabetes mellitus.

K e y w o r d s: type 2 diabetes mellitus, omega-3 polyunsaturated fatty acids, cardiovascular diseases