

УДК 616.1-02:577.125

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-179-189>

Вклад жирных кислот в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Полонская Я.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Нарушение обмена жирных кислот (ЖК) может являться значимым фактором, потенцирующим развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее большинство исследований сосредоточены на изучении влияния классификационных групп ЖК. Поэтому цель настоящей лекции – представить как про-, так и антиатерогенные функции каждой жирной кислоты.

В настоящей работе рассмотрены современные сведения о влиянии насыщенных (миристиновой (С 14:0), пальмитиновой (С 16:0), стеариновой (С 18:0)), мононенасыщенных (пальмитолеиновой (С 16:1), олеиновой (С 18:1)) и полиненасыщенных (линолевой (С 18:2, омега-6), альфа-линоленовой (С 18:3, омега-3), дигомо-гамма-линоленовой (С 20:3, омега-6), арахидоновой (С 20:4, омега-6), эйкозапентаеновой (С 20:5, омега-3), докозагексаеновой (С 22:6, омега-3)) жирных кислот на ССЗ. Накопленные данные расширяют представления о роли ЖК в метаболических процессах, что позволит перейти от фундаментально-поисковых работ к практическим аспектам применения данных веществ в лечении ССЗ. В перспективе эти результаты могут быть использованы при интерпретации и прогнозировании изменений метаболических нарушений липидов при ССЗ.

Ключевые слова: жирные кислоты, липиды, сердечно-сосудистые заболевания, кровь, факторы риска

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-00035.

Для цитирования: Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Вклад жирных кислот в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):179–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-179-189>.

The individual contribution of fatty acids to the development of cardiovascular diseases

Shramko V.S., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Ragino Yu. I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1 Boris Bogatkov St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Impaired fatty acid (FA) metabolism may be an important factor that increases the development and progression of atherosclerosis and related cardiovascular diseases (CVD). However, most of the research focuses on studying

the influence of classification groups of FA. Therefore, the aim of this lecture was to present both pro- and anti-atherogenic functions of each FA. This paper considers up-to-date information about the effects of saturated (myristic (C 14:0), palmitic (C 16:0), stearic (C 18:0)), monounsaturated (palmitoleic (C 16:1), oleic (C 18:1)), and polyunsaturated (linoleic (C 18:2 omega-6), alpha-linolenic (C 18:3, omega-3), dihomo-gamma-linolenic (C 20:3, omega-6), arachidonic (C 20:4, omega-6), eicosapentaenoic (C 20:5 omega-3), docosahexaenoic (C 22:6 omega-3)) FAs on CVD. The accumulated data expand the understanding of the role of FAs in metabolic processes, which will allow us to move from fundamental research to practical aspects of the use of these substances in the treatment of CVD. In the future, these results can be used in the interpretation and prediction of changes in lipid metabolism disorders in CVD.

Keywords: fatty acids, lipids, cardiovascular diseases, blood, risk factors

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by the Russian Science Foundation grant No. 24-75-00035.

For citation: Shramko V.S., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Ragino Yu. I. The individual contribution of fatty acids to the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):179–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-179-189>.

ВВЕДЕНИЕ

Рост хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых (ССЗ), представляет собой огромную проблему для системы здравоохранения [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклеротическим поражением коронарных артерий, является основной и наиболее часто встречающейся нозологической формой ССЗ [2]. В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, что связано с наличием скрытой стадии заболевания, при которой уже имеются морфологические изменения в коронарных артериях [3]. Однако в результате роста атеросклеротической бляшки происходит постепенное стенозирование коронарных и других артерий, приводя к появлению таких осложнений, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, появление стенокардии, цереброваскулярной недостаточности, внезапной смерти и др. [4, 5]. При этом скорость прогрессирования процесса атеросклеротического сужения артерии является сугубо индивидуальной, что обуславливает необходимость профилактических мер на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму частоты ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности.

Растущее число доказательств свидетельствует о том, что жирные кислоты (ЖК) и их метаболиты играют важную роль в атерогенезе [6]. Выполняя не только структурную, но и энергетическую функцию, ЖК связаны с регуляцией гемодинамики, воспалением, эндотелиальной дисфункцией, антиоксидантной защитой и другими важными биологическими процессами [7, 8]. Это обусловлено их

химической структурой, демонстрируя различия как для насыщенных (НЖК), так и для ненасыщенных ЖК (ННЖК) [6]. Поэтому целью настоящей лекции является изучение влияния каждой ЖК на риск развития ССЗ. Следует отметить, что ЖК делятся в зависимости от длины углеводных цепей на коротко-, средне- и длинноцепочечные. Кроме того, их можно классифицировать в соответствии с наличием двойных связей: на насыщенные (без двойных связей), мононенасыщенные (МНЖК, с одной двойной связью) и полиненасыщенные (ПНЖК, две и более двойных связей) [9, 10].

НАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Являясь важными источниками энергии, длинноцепочечные НЖК могут включаться в состав липопротеинов, циркулировать в крови, запасаться в жировых депо и использоваться для синтеза других липоидных соединений в организме [11]. В настоящее время взаимосвязь между уровнем НЖК в тканях и риском атеросклеротических ССЗ широко изучается, главным образом потому, что НЖК могут повышать концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [12]. Тем не менее появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что отдельные НЖК, как правило, имеют разные биологические функции [13].

Наиболее распространенной НЖК в организме человека принято считать пальмитиновую кислоту (C 16:0), которая является важным компонентом мембранных, секреторных и транспортных липидов, поэтому как дефицит, так и избыток данной НЖК вреден [14–16]. В организм может поступать с пищей или образовываться путем эндогенного синтеза (т.е.

липогенеза *de novo*) в результате избыточного поступления энергии из углеводов и (или) белков [17]. На сегодняшний день связь между высоким уровнем пальмитиновой кислоты в крови и риском развития ССЗ не вызывает сомнений. Клинические и наблюдательные данные указывают на то, что С16:0 может быть связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, а также с общей смертностью [18–20]. В популяционном исследовании C.L. Chei и соавт., которое было вспомогательным к исследованию CIRCUS (Circulatory Risk in Communities Study, Япония) [21], обнаружено, что средний уровень пальмитиновой НЖК был выше у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе. Другое популяционное исследование LURIC (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study, Германия) [19] показало прямую связь с повышенным риском смертности от ССЗ только для С16:0. Более того, доказано, что высокое потребление пальмитиновой кислоты (~50% от общего потребления НЖК) увеличивает уровень ХС-ЛПНП [22], интерлейкина-6 [18] и повышает риск развития ИБС [23, 24].

Стеариновая кислота (С18:0) также относится к основным НЖК, входящими в состав триглицеридов. Может быть получена из широкого спектра пищевых источников, включая мясо, рыбу, молочные продукты и т.д. Между тем под действием пальмитоилэлонгазы клетки могут удлинять С 16:0 пальмитиновую НЖК до С 18:0 стеариновой НЖК [17]. В отличие от пальмитиновой ЖК, данные в отношении влияния стеариновой НЖК на липидный обмен, и, следовательно, на риск развития ССЗ остаются дискуссионными. В менделевском рандомизированном исследовании [25] было показано, что генетическая предрасположенность к более высокому уровню стеариновой НЖК в плазме положительно связана с ССЗ, такими как инсульт и венозная тромбоэмболия. В рамках исследования EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer, Великобритания) [26] обнаружено, что концентрация стеариновой НЖК в плазме положительно связана с повышенным риском ИБС. При этом в исследовании CHS (Cardiovascular Health Study, США) [27] сообщается об обратной связи между высоким уровнем С 18:0 и смертностью от всех причин среди пожилых лиц (старше 65 лет). При изучении влияния стеариновой НЖК было установлено, что прием С18:0 может снижать уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 в сыворотке крови по сравнению с пальмитиновой НЖК [28].

Однако ранее в исследованиях существенного влияния на уровни ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП не об-

наруживалось [22]. В исследовании Nurses' Health Study, включавшем данные из Health Professionals Follow-up Study [24], показано, что более высокое потребление стеариновой НЖК связано с повышенным риском развития ИБС в течение 24–28 лет наблюдения. Наоборот, в исследовании EPIC-NL (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort, Нидерланды) [29] существенного вклада стеариновой кислоты в развитие и течение ИБС не обнаружено. Таким образом, влияние стеариновой НЖК на липидный обмен, воспаление и (или) функцию эндотелия неодинаково и, безусловно, необходимы дополнительные исследования в этой области.

Одной из менее распространенных НЖК считается миристиновая кислота (С 14:0). При относительно низких концентрациях в организме человека она также является важным компонентом клеточных мембран и способна систематически влиять на метаболизм липопротеинов [30]. Количество эндогенно биосинтезируемой миристиновой ЖК из лауриновой (С 12:0) в результате удлинения либо из пальмитиновой путем пероксисомального β -окисления намного меньше, чем количество, поступающее из пищевых источников [31]. В рамках эпидемиологического проекта Ventimiglia di Sicilia Heart Study [32] обнаружили, что уровень миристиновой НЖК в плазме обратно коррелирует с уровнем ХС-ЛПВП. В рамках Verona Heart Study сообщается о сильной положительной связи между миристиновой кислотой и концентрациями аполипопротеина СIII в плазме [30]. В исследовании S.O. Ebbesson и соавт. [33] говорится о положительных ассоциациях высокого содержания С 14:0 в плазме и факторов риска ССЗ: увеличения уровня триглицеридов, ХС-ЛПНП, артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), глюкозы плазмы, а также обратной связи с ХС-ЛПВП. В рамках дополнительного исследования к CIRCUS [21] отмечено, что высокие уровни миристиновой НЖК в сыворотке крови связаны с повышенным риском развития ИБС.

Тем не менее ряд данных предполагает, что заболеваемость и смертность от ССЗ зависят скорее не от общего количества потребляемых НЖК, сколько от их соотношения с ННЖК [34].

МОНОНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Интерес к изучению роли МНЖК с каждым годом неуклонно растет. Помимо экзогенного поступления в организм, МНЖК могут эндогенно синтезироваться в печени и жировой ткани с помощью микросомальной стеароил-КоА-десатуразы-1 из

предшественников – НЖК [35]. Мононенасыщенные ЖК могут способствовать здоровому липидному профилю крови, улучшению АД, гликемическому контролю и др. [36]. Впрочем, влияние МНЖК на воспаление недостаточно изучено. Однако появляется все больше доказательств, свидетельствующих о тесной взаимосвязи между МНЖК и противовоспалительными состояниями [37]. Одними из ключевых МНЖК с позиции функциональной роли в организме принято считать омега-7 пальмитолеиновую (С16:1) и омега-9 олеиновую ЖК (С18:1).

В последнее время пальмитолеиновую МНЖК рассматривают в качестве липидного гормона (или липокина), производного от адипоцитов, который позволяет жировой ткани регулировать системный метаболизм, свидетельствуя о его физиологической значимости [38]. Было установлено, что С16:1 может обнаруживаться в виде цис- или трансизомера, а также связан с метаболизмом холестерина, чувствительностью к инсулину и гемостазом [39–41]. Вместе с тем влияние ее на организм, в частности на сердечно-сосудистую систему, до сих пор вызывает споры среди исследователей. Из результатов Европейского исследования EPIC-Norfolk [26], в котором приняли участие 25 639 человек, не обнаружено связи между содержанием пальмитолеиновой МНЖК в плазме и ИБС.

В другом проспективном исследовании CIRCS с участием 12 840 человек [21] наблюдались положительные ассоциации пальмитолеиновой МНЖК в сыворотке крови с более высоким риском развития ИБС как у мужчин, так и у женщин. В популяционном исследовании, состоящем из 1 828 случаев с ИМ и 1 828 контрольных больных [42], установили, что С 16:1 в жировой ткани имеет обратную связь с острым ИМ. Вероятней всего, противоположные выводы вызваны разными выборками пациентов и (или) используемым биоматериалом. При этом значительная часть исследователей склоняется к тому, что пальмитолеиновая МНЖК может оказывать противовоспалительное действие [43] и даже снижать вредное воздействие НЖК. В частности, С 16:1 способствует дифференцировке первичных макрофагов в противовоспалительный фенотип M2, защищая от провоспалительных эффектов пальмитиновой ЖК [44]. Кроме того, С 16:1 может снижать уровни провоспалительных цитокинов, продуцируемых липополисахарид-стимулированными макрофагами (интерлейкин-6/-8, фактор некроза опухоли α) [45].

Олеиновая кислота составляет примерно 80% МНЖК фосфолипидов плазмы. В рамках исследования PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea, Испания) [46] хотели продемонстрировать, что по-

требление средиземноморской диеты с обогащением оливковым маслом (как ключевым компонентом и источником растительной олеиновой МНЖК) обратно связано с ССЗ. Однако доказано, что употребление олеиновой ЖК с пищей не влияет на ее уровень в плазме, так как концентрацию олеиновой МНЖК в крови регулируют другие факторы, в том числе синтез *de novo* из стеариновой НЖК [47].

Результаты исследования MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, США) [47] показывают, что повышенные уровни олеиновой МНЖК в фосфолипидах плазмы могут являться фактором риска развития ССЗ и смертности от всех причин. В исследовании Aldo-DHF (Aldosterone in Diastolic Heart Failure, Германия) [48] наблюдаются положительные корреляции между уровнем олеиновой МНЖК и установленными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как атерогенная дислипидемия, дисгликемия и ожирение. В рамках популяционного исследования FINRISK (Финляндия) [49] определили, что высокие уровни МНЖК в крови, включая олеиновую ЖК, связаны с более высоким риском ССЗ. Аналогичные результаты были получены и в отношении артериальной гипертензии [50], и в отношении процесса воспаления [51]. Несмотря на актуальность изучения роли/влияния МНЖК в развитии ССЗ и их факторов риска, необходимы дополнительные исследования, включающие влияние недиеетических факторов, таких как генетика или более молодые популяции.

ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В последнее время особое внимание уделяется роли и значимости питательным веществам, особенно длинноцепочечным омега-3 и омега-6 ПНЖК. Было показано, что омега-3 ПНЖК могут быть полезны при различных заболеваниях и состояниях, таких как атеросклероз [52], ожирение [53], воспаление [54]. Впрочем, наиболее исследованными считаются кардиопротективные свойства омега-3 ПНЖК. Биологические эффекты омега-6 ПНЖК до сих пор мало изучены и являются предметом активных споров [55]. Хотя в большинстве исследований сообщается, что некоторые омега-6 ПНЖК связаны с более низким риском ССЗ [56], обладают мощными сосудорасширяющим, антиагрегаторным и антиаритмическим действием [57].

Альфа-линоленовая ЖК (С 18:3, омега-3) является наиболее распространенной ПНЖК омега-3 класса, которую можно получить только с пищей (в основном из растительных источников: льняное масло, грецкие орехи, соя и др.) [58]. В одном из крупных метаанализов Cochrane Database [59], включавшее

86 рандомизированных контролируемых исследований длительностью не менее 12 мес, оценивали влияние повышенного потребления омега-3 ЖК на общую смертность, ССЗ, ожирение и липидный профиль. Результаты показали, что увеличение альфа-линоленовой ПНЖК немного снижает риск развития сердечно-сосудистых событий. Последующий метаанализ [60], содержащий результаты 47 исследований, подтверждает, что увеличение потребления альфа-линоленовой ПНЖК на 1 г/сут связано со снижением уровня триглицеридов, общего холестерина и ХС-ЛПНП, тем самым предотвращая развитие ССЗ.

В метаанализе 27 обсервационных исследований [61] обобщили данные о связи альфа-линоленовой ПНЖК и риска развития ССЗ. Наблюдения показывают, что общее воздействие С 18:3 омега-3 ПНЖК ассоциировано с умеренно более низким риском ССЗ. В рамках исследования PREDIMED [62] было обнаружено, что у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, но без предшествующих ССЗ, употребление альфа-линоленовой ПНЖК обратно пропорционально смертности от всех причин. Исследование Alpha-Omega [63] выявило тенденцию к снижению риска ССЗ при употреблении альфа-линоленовой ПНЖК у пациентов, получающих современное кардиологическое лечение.

При изучении взаимосвязи между содержанием в плазме крови альфа-линоленовой ПНЖК и вероятностью рисков при остром коронарном синдроме Т.А. Zelniker и соавт. [64] выявили значимые обратные связи С 18:3 омега-3 с более низким риском внезапной сердечной смерти независимо от традиционных факторов риска и уровня липидов. А в исследовании на мышах было показано, что рацион, богатый С 18:3 омега-3, может защищать от эндотелиальной дисфункции и предотвращать возникновение атеросклероза, подавляя воспалительную реакцию и образование пенистых клеток [65].

Эйкозапентаеновая ЖК (С 20:5, омега-3) считается незаменимой омега-3 ПНЖК. Преимущественно содержится в рыбе и других морепродуктах, но небольшими количествами может биосинтезироваться из основного предшественника – альфа-линоленовой ПНЖК [66]. Имеются убедительные доказательства того, что эйкозапентаеновая ПНЖК оказывает благотворное влияние на функцию эндотелия, а также увеличение синтеза эйкозаноидов (которые расширяют кровеносные сосуды и уменьшают тромбообразование и воспаление) [67]. Кроме того, ее возможные терапевтические эффекты на атеросклеротическую бляшку включают противовоспалительную и антиоксидантную активность, уменьшение скопления макрофагов и пенистых клеток в липидных пятнах,

снижение адгезии моноцитов, увеличение толщины фиброзной крышки бляшки [67–70].

В исследовании JELIS (Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study, Япония) [71] показано, что введение эйкозапентаеновой ПНЖК в дозе 1,8 г/сут приводит к снижению ССЗ на 19% у пациентов, получавших статины, и снижению концентрации ХС-ЛПНП в крови на 25% после лечения. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial, США) [72] свидетельствуют о том, что у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов, получавших икосапент этил 4 г/сут, риск крупных ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть, был значительно ниже.

В рамках исследования OCEAN (Omacor Carotid Endarterectomy Intervention, Великобритания) [73] отмечается, что более высокое содержание эйкозапентаеновой ПНЖК в атеросклеротических бляшках связано с уменьшением количества пенистых и Т-клеток, меньшим воспалением и повышенной стабильностью. Соответственно, использование С20:5 омега-3 у лиц с высоким риском развития ССЗ в качестве дополнительной медикаментозной терапии помогает этот риск снизить [74].

Докозагексаеновая кислота (С 22:6, омега-3) – ПНЖК омега-3 класса с очень длинной цепью, которая в высоких концентрациях содержится в рыбе, рыбьем жире и некоторых водорослях [75]. Клинические исследования по использованию пищевых добавок с высоким содержанием докозагексаеновой ПНЖК показали устойчивые противовоспалительные, антиоксидантные, антиатерогенные и антипролиферативные эффекты [76, 77]. В двойном слепом многогрупповом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [78] показано, что С 22:6 омега-3 более эффективно, чем С 20:5 омега-3, снижает уровень триглицеридов в крови отчасти за счет дифференциальной регуляции печеночных ферментов, связанных с липогенезом. Вместе с тем прием докозагексаеновой ПНЖК в дозе ~3 г/сут в течение 10 нед может быть более эффективным в снижении маркеров воспаления, таких как интерлейкин-18, фактор некроза опухоли α и С-реактивный белок [79]. Также имеются доказательства того, что потребление докозагексаеновой ПНЖК увеличивает не только уровень С 22:6 омега-3 в крови и тканях, но и С 20:5 омега-3 эйкозапентаеновой ПНЖК [80]. Более того, увеличение индекса омега-3 ЖК значительно выше после приема докозагексаеновой ПНЖК (2,7 г/сут) [81]. Наконец, ряд авторов установили, что докозагексаеновая ПНЖК вызывает более сильное

снижение АД, частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления по сравнению с эйкозапентаеновой ПНЖК [82–84]. Таким образом, относительно высокие уровни свободных омега-3 ПНЖК не всегда могут быть связаны с защитой остро поврежденного сердца, тем не менее оказывают благотворное влияние на организм в целом.

Линолевая ЖК (С 18:2, омега-6) является основным пищевым источником для других омега-6 ПНЖК, таких как гамма-линоленовая, дигомо-гамма-линоленовая и арахидоновая ЖК. В основном линолевую ЖК получают из растительных масел [85]. Появляется все больше данных, что высокие уровни линолевой ЖК в значительной степени связаны со снижением риска развития и смертности от ССЗ [86, 87]. Судя по результатам метаанализа Cochrane Database [88], включавшего 19 рандомизированных контролируемых исследований, более высокое потребление линолевой ПНЖК вместо НЖК или углеводов снижает риск развития ИМ и уровень общего холестерина в сыворотке на 6%. По данным метаанализа 30 проспективных исследований из 13 стран [56] более высокие уровни линолевой ПНЖК *in vivo* были связаны с более низким риском ССЗ, в частности смертности от инсульта.

В метаанализе обсервационных исследований [86] высокий уровень сывороточной/диетической омега-6 С 18:2 обратно пропорционален риску артериальной гипертензии. Помимо этого, результаты Международного популяционного исследования по изучению макро-/микроэлементов и АД (INTERMAP) [89] показывают, что потребление линолевой ПНЖК с пищей может способствовать профилактике и контролю неблагоприятных уровней АД в общей популяции. В исследовании, направленном на изучении рисков ССЗ в сообществах (CIRCS) [21], было обнаружено, что уровни омега-6 линолевой ПНЖК в сыворотке обратно связаны с риском развития ИБС.

В работе с использованием менделевской рандомизации [90] было показано, что более высокий сывороточный уровень омега-6 С 18:2 обратно связан с более низкими уровнями липидов, в том числе с ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и общим холестерином. В целом можно отметить, что обогащение рациона умеренным количеством масла, богатого линолевой ЖК, может снижать риск кардиометаболических заболеваний [91].

Дигомо-гамма-линоленовая кислота (С 20:3, омега-6) считается одной из ключевых омега-6 ПНЖК, которая обладает антиатерогенными эффектами: ингибирует образование пенистых клеток, ослабляет пролиферацию эндотелиальных клеток, улучшает митохондриальную функцию и др. [92]. С помощью

ферментативной активности гамма-линоленовая кислота (С 18:3, омега-6) очень быстро преобразуется в дигомо-гамма-линоленовую ПНЖК. Последняя, в свою очередь, может метаболизироваться в противовоспалительный эйкозаноид – простагландин Е1 через циклооксигеназный путь [93]. В организме обнаруживается в липидах (в первую очередь фосфолипидах) и большинстве клеток, а уровни С 20:3 омега-6 постоянно повышаются после употребления добавок С 18:3 омега-6 [94]. В исследованиях на мышах было показано, что добавление дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК снижает содержание липидов в аорте вместе с уровнем макрофагов и гладкомышечных клеток, а также экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 [93].

Немногочисленные исследования показали связь низкого уровня дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК и тяжестью ИБС [95]. В рамках исследования OMEMI [96] низкие уровни дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК в сыворотке были связаны с повышенным риском общей смерти у пожилых пациентов, недавно перенесших ИМ. Схожие результаты были получены S. Ouchi и соавт. [97], где авторы пришли к выводу, что низкие уровни дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК в сыворотке могут быть полезным предиктором острых ССЗ (острый коронарный синдром, ИМ). А в работе T. Nagai и соавт. [98] более низкий уровень омега-6 ПНЖК, в частности С 20:3, был связан с более высокой частотой нежелательных явлений (смерть от всех причин и ухудшение сердечной недостаточности) после острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

Наконец, арахидоновая кислота (С 20:4, омега-6), также известная как эйкозатетраеновая ПНЖК омега-6 класса. В организм человека может поступать в составе пищи (мясо, яйца, лосось, растительные масла, грецкие орехи) или образовываться путем эндогенного синтеза за счет высвобождения из фосфолипидов в клеточной мембране цитозольной фосфолипазой А2 (ФЛА2) [99]. Обычно этерифицируется в виде триглицеридов или глицерофосфолипидов для поддержания структуры и функции клеточной мембраны. Хорошо известно, что арахидоновая ПНЖК может конкурировать с омега-3 эйкозапентаеновой ПНЖК за циклооксигеназу и липоксигеназу *in vivo* [100]. Арахидоновая ПНЖК и ее метаболиты играют важную роль в работе сердечно-сосудистой системы. Они действуют как вазодилататоры или вазоконстрикторы и модулируют вазодилатацию при патологических и физиологических состояниях [101].

Тем не менее результаты исследований, касающиеся ассоциаций циркулирующих или тканевых уровней арахидоновой ПНЖК с ССЗ, довольно неоднозначны. Метаанализ 30 проспективных исследований

[56] не подтверждает неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты арахидоновой ПНЖК. Более того, авторы предполагают, что более высокий уровень С 20:4 в плазме может быть связан с более низким риском развития ССЗ. По данным двух популяционных когортных исследований, проведенных в Нидерландах [102], связи между уровнем арахидоновой ПНЖК и риском развития ИБС не обнаружено. На анализе данных, полученных из ретроспективного реестра пациентов с острым гипертоническим инсультом [103], более низкие уровни арахидоновой ПНЖК в сыворотке были независимо связаны с плохим функциональным исходом при остром внутримозговом кровоизлиянии. По результатам исследования с использованием генетических вариантов [104] обнаружены положительные ассоциации арахидоновой ПНЖК с атеросклеротическими ССЗ и венозной тромбоэмболией. А при изучении содержания арахидоновой ПНЖК в жировой ткани была установлена положительная связь с риском возникновения ИМ в Датском проспективном когортном исследовании (DCH) [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение влияния жирных кислот на развитие ССЗ является перспективной развивающейся областью исследований. Данные об ассоциациях разных насыщенных, моновенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот с липидно-липопротеиновыми показателями и воспалительными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний могут представлять интерес для получения новых данных, уточняющих и дополняющих механизмы влияния ЖК на сердечно-сосудистую систему.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Латфуллин И.А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2017:426.
- Бадейникова К.К., Мамедов М.Н. Ранние маркеры атеросклероза: предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):103–108. DOI: 10.17116/profmed202326011103.
- Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601164.
- The top-10 causes of death in the world (fact sheet). World Health Organization., 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Kotlyarov S., Kotlyarova A. Involvement of Fatty Acids and Their Metabolites in the Development of Inflammation in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1308. DOI: 10.3390/ijms23031308.
- Chen X., Liu L., Palacios G., Gao J., Zhang N., Li G. et al. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. *J. Sep. Sci.* 2010;33(17-18):2776–2783. DOI: 10.1002/jssc.201000395.
- Kotlyarov S., Kotlyarova A. Clinical significance of polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases. *Front. Nutr.* 2022;9:998291. DOI: 10.3389/fnut.2022.998291.
- Ghosh A., Gao L., Thakur A., Siu P.M., Lai C.W.K. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J. Biomed. Sci.* 2017;24(1):50. DOI: 10.1186/s12929-017-0357-5.
- Зотов В.А., Бессонов В.В., Рисник Д.В. Методические аспекты исследования жирных кислот в биологических образцах. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2022;58(1):90–104. DOI: 10.31857/S0555109922010111.
- Гизингер О. А. Роль короко- и среднепечочных жирных кислот в реакциях гомеостатического регулирования. *Терпевт.* 2021;9:45–51. DOI: 10.33920/MED-12-2109-05.
- Sacks F.M., Lichtenstein A.H., Wu J.H.Y., Appel L.J., Creager M.A., Kris-Etherton P.M. et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1–e23. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000510.
- Annevelink C.E., Sapp P.A., Petersen K.S., Shearer G.C., Kris-Etherton P.M. Diet-derived and diet-related endogenously produced palmitic acid: Effects on metabolic regulation and cardiovascular disease risk. *J. Clin. Lipidol.* 2023;17(5):577–586. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.07.005.
- Carta G., Murru E., Banni S., Manca C. Palmitic acid: physiological role, metabolism and nutritional implications. *Front. Physiol.* 2017;8:902. DOI: 10.3389/fphys.2017.00902.
- Fatima S., Hu X., Gong R.H., Huang C., Chen M., Wong H.L.X. et al. Palmitic acid is an intracellular signaling molecule involved in disease development. *Cell Mol. Life Sci.* 2019;76(13):2547–2557. DOI: 10.1007/s00018-019-03092-7.
- Innis S.M. Fatty acids and early human development. *Early Hum. Dev.* 2007;83(12):761–766. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004.
- Титов В.Н., Ариповский А.В., Каба С.И., Колесник П.О., Вежел М.И., Ширяева Ю.К. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;7:3–8.
- Domínguez-López I., Arancibia-Riveros C., Casas R., Tresserra-Rimbau A., Razquin C., Martínez-González M.Á. et al. Changes in plasma total saturated fatty acids and palmitic acid are related to pro-inflammatory molecule IL-6 concentrations after nutritional intervention for one year. *Biomed. Pharmacother.* 2022;150:113028. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113028.
- Kleber M.E., Delgado G.E., Dawczynski C., Lorkowski S., März W., von Schacky C. Saturated fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography-The Ludwigshafen

- Risk and Cardiovascular Health study. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(2):455–463.e3. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.01.007.
20. Lee Y., Lai H.T.M., de Oliveira Otto M.C., Lemaitre R.N., McKnight B., King I.B. et al. Serial Biomarkers of De Novo Lipogenesis Fatty Acids and Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(4):e014119. DOI: 10.1161/JAHA.119.014119.
21. Chei C.L., Yamagishi K., Kitamura A., Kiyama M., Sankai T., Okada T. et al. Serum Fatty Acid and Risk of Coronary Artery Disease - Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ. J.* 2018;82(12):3013–3020. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0240.
22. Mensink R.P. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: World Health Organization, 2016:72.
23. Praagman J., de Jonge E.A., Kieft-de Jong J.C., Beulens J.W., Sluijs I., Schoufour J.D. et al. Dietary saturated fatty acids and coronary heart disease risk in a dutch middle-aged and elderly population. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(9):2011–2018. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307578.
24. Zong G., Li Y., Wanders A.J., Alssema M., Zock P.L., Willett W.C. et al. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies. *BMJ.* 2016;355:i5796. DOI: 10.1136/bmj.i5796.
25. Yuan S., Bäck M., Bruzelius M., Mason A.M., Burgess S., Larsson S. Plasma Phospholipid Fatty Acids, FADS1 and Risk of 15 Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomisation Study. *Nutrients.* 2019;11(12):3001. DOI: 10.3390/nu1123001.
26. Khaw K.T., Friesen M.D., Riboli E., Luben R., Wareham N. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001255. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001255.
27. Lai H.T.M., de Oliveira Otto M.C., Lee Y., Wu J.H.Y., Song X., King I.B. et al. Serial Plasma Phospholipid Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway and Total Mortality, Cause-Specific Mortality, and Cardiovascular Diseases in the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(22):e012881. DOI: 10.1161/JAHA.119.012881.
28. Van Rooijen M.A., Plat J., Blom W.A.M., Zock P.L., Mensink R.P. Dietary stearic acid and palmitic acid do not differently affect ABCA1-mediated cholesterol efflux capacity in healthy men and postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2021;40(3):804–811. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.016.
29. Praagman J., Beulens J.W., Alssema M., Zock P.L., Wanders A.J., Sluijs I. et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103(2):356–365. DOI: 10.3945/ajcn.115.122671.
30. Zazula R., Moravec M., Pehal F., Nejtek T., Protuš M., Müller M. Myristic acid serum levels and their significance for diagnosis of systemic inflammatory response, sepsis, and bacteraemia. *J. Pers. Med.* 2021;11(4):306. DOI: 10.3390/jpm11040306.
31. Rioux V., Catheline D., Legrand P. In rat hepatocytes, myristic acid occurs through lipogenesis, palmitic acid shortening and lauric acid elongation. *Animal.* 2007;1(6):820–826. DOI: 10.1017/S1751731107000122.
32. Noto D., Fayer F., Cefalù A.B., Altieri I., Palesano O., Spina R. et al. Myristic acid is associated to low plasma HDL cholesterol levels in a Mediterranean population and increases HDL catabolism by enhancing HDL particles trapping to cell surface proteoglycans in a liver hepatoma cell model. *Atherosclerosis.* 2016;246:50–56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.036.
33. Ebbesson S.O., Voruganti V.S., Higgins P.B., Fabsitz R.R., Ebbesson L.O., Laston S. et al. Fatty acids linked to cardiovascular mortality are associated with risk factors. *Int. J. Circumpolar. Health.* 2015;74:28055. DOI: 10.3402/ijch.v74.28055.
34. Hooper L., Martin N., Jimoh O.F., Kirk C., Foster E., Abdelhamid A.S. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;8(8):CD011737. DOI: 10.1002/14651858.CD011737.pub3.
35. Legrand-Poels S., Esser N., L'homme L., Scheen A., Paquot N., Piette J. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem. Pharmacol.* 2014;92(1):131–141. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.013.
36. Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R. The role of the novel lipokine palmitoleic acid in health and disease. *Adv. Nutr.* 2017;8(1):173S–181S. DOI: 10.3945/an.115.011130.
37. Rocha D.M., Bressan J., Hermsdorff H.H. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. *Sao Paulo Med. J.* 2017;135(2):157–168. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.008607072016.
38. Takenouchi Y., Seki Y., Shiba S., Ohtake K., Nobe K., Kasono K. Effects of dietary palmitoleic acid on vascular function in aorta of diabetic mice. *BMC Endocr. Disord.* 2022;22(1):103. DOI: 10.1186/s12902-022-01018-2.
39. Cao H., Gerhold K., Mayers J.R., Wiest M.M., Watkins S.M., Hotamisligil G.S. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell.* 2008;134(6):933–944. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.048.
40. Guo X., Li H., Xu H., Halim V., Zhang W., Wang H. et al. Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice. *PLoS One.* 2012;7(6):e39286. DOI: 10.1371/journal.pone.0039286.
41. Mozaffarian D., de Oliveira Otto M.C., Lemaitre R.N., Fretts A.M., Hotamisligil G., Tsai M.Y. et al. trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97(4):854–861. DOI: 10.3945/ajcn.112.045468.
42. Luan D., Wang D., Campos H., Baylin A. Adipose tissue palmitoleic acid is inversely associated with nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018;28(10):973–979. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.05.004.
43. De Souza C.O., Vannice G.K., Rosa Neto J.C., Calder P.C. Is palmitoleic acid a plausible nonpharmacological strategy to prevent or control chronic metabolic and inflammatory disorders? *Mol. Nutr. Food Res.* 2018;62(1). DOI: 10.1002/mnfr.201700504.
44. Chan K.L., Pilon N.J., Sivaloganathan D.M., Costford S.R., Liu Z., Thérét M. et al. Palmitoleate reverses high fat-induced

- proinflammatory macrophage polarization via AMP-activated protein kinase (AMPK). *J. Biol. Chem.* 2015;290(27):16979–16988. DOI: 10.1074/jbc.M115.646992.
45. Souza C.O., Teixeira A.A., Biondo L.A., Silveira L.S., Calder P.C., Rosa Neto J.C. Palmitoleic acid reduces the inflammation in LPS-stimulated macrophages by inhibition of NF κ B, independently of PPARs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017;44(5):566–575. DOI: 10.1111/1440-1681.
 46. Guasch-Ferré M., Hu F.B., Martínez-González M.A., Fitó M., Bulló M., Estruch R. et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.* 2014;12:78. DOI: 10.1186/1741-7015-12-78.
 47. Steffen B.T., Duprez D., Szklo M., Guan W., Tsai M.Y. Circulating oleic acid levels are related to greater risks of cardiovascular events and all-cause mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(6):1404–1412. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.08.004.
 48. Bock M., von Schacky C., Scherr J., Lorenz E., Lechner B., Krannich A. et al. De novo lipogenesis-related monounsaturated fatty acids in the blood are associated with cardiovascular risk factors in HFpEF patients. *J. Clin. Med.* 2023;12(15):4938. DOI: 10.3390/jcm12154938.
 49. Würtz P., Havulinna A.S., Soininen P., Tynkynen T., Prieto-Merino D., Tillin T. et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation.* 2015;131(9):774–785. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116.
 50. Lin Y.T., Salihovic S., Fall T., Hammar U., Ingelsson E., Årnlov J. et al. Global plasma metabolomics to identify potential biomarkers of blood pressure progression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(8):e227–e237. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314356.
 51. Mika A., Sikorska-Wisniewska M., Małgorzewicz S., Stepnowski P., Dębska-Ślizień A., Ślodziński T. et al. Potential contribution of monounsaturated fatty acids to cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018;128(12):755–763. DOI: 10.20452/pamw.4376.
 52. Lands B. A critique of paradoxes in current advice on dietary lipids. *Prog. Lipid. Res.* 2008;47(2):77–106. DOI: 10.1016/j.plipres.2007.12.001.
 53. Alvheim A.R., Malde M.K., Osei-Hyiaman D., Lin Y.H., Pawlosky R.J., Madsen L. et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(10):1984–1994. DOI:10.1038/oby.2012.38.
 54. Maroon J.C., Bost J.W. Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg. Neurol.* 2006;65(4):326–331. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.10.023.
 55. Garg P.K., Guan W., Nomura S., Weir N., Karger A.B., Duprez D. et al. Plasma ω -3 and ω -6 PUFA Concentrations and Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Nutr.* 2021;151(6):1479–1486. DOI: 10.1093/jn/nxab016.
 56. Marklund M., Wu J.H.Y., Imamura F., Del Gobbo L.C., Fretts A., de Goede J. et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation.* 2019;139(21):2422–2436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908.
 57. Das U.N. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008;7:37. DOI: 10.1186/1476-511X-7-37.
 58. Edel A.L., Patenaude A.F., Richard M.N., Dibrov E., Austria J.A., Aukema H.M. et al. The effect of flaxseed dose on circulating concentrations of alpha-linolenic acid and secoisolaricresinol diglucoside derived enterolignans in young, healthy adults. *Eur. J. Nutr.* 2016;55(2):651–663. DOI: 10.1007/s00394-015-0885-2.
 59. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;11(11):CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub4.
 60. Yue H., Qiu B., Jia M., Liu W., Guo X.F., Li N. et al. Effects of α -linolenic acid intake on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61(17):2894–2910. DOI: 10.1080/10408398.2020.1790496.
 61. Pan A., Chen M., Chowdhury R., Wu J.H., Sun Q., Campos H. et al. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96(6):1262–1273. DOI: 10.3945/ajcn.112.044040.
 62. Sala-Vila A., Guasch-Ferré M., Hu F.B., Sánchez-Tainta A., Bulló M., Serra-Mir M. et al. Dietary α -Linolenic Acid, Marine ω -3 Fatty Acids, and Mortality in a Population With High Fish Consumption: Findings From the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(1):e002543. DOI: 10.1161/JAHA.115.002543.
 63. Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M.; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(21):2015–2026. DOI: 10.1056/NEJMoa1003603.
 64. Zelniker T.A., Morrow D.A., Scirica B.M., Furtado J.D., Guo J., Mozaffarian D. et al. Plasma omega-3 fatty acids and the risk of cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome in MERLIN-TIMI 36. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(8):e017401. DOI: 10.1161/JAHA.120.017401.
 65. Winnik S., Lohmann C., Richter E.K., Schäfer N., Song W.L., Leiber F. et al. Dietary α -linolenic acid diminishes experimental atherogenesis and restricts T cell-driven inflammation. *Eur. Heart J.* 2011;32(20):2573–2584. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq501.
 66. Abedi E., Sahari M.A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci. Nutr.* 2014;2(5):443–463. DOI: 10.1002/fsn3.121.
 67. Borow K.M., Nelson J.R., Mason R.P. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):357–366. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035.
 68. Budoff M. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*

- 2016;118(1):138–145. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.004.
69. Gdula-Argasińska J., Czepiel J., Woźniakiewicz A., Wojtoń K., Grzywacz A., Woźniakiewicz M. et al. n-3 Fatty acids as resolvers of inflammation in the A549 cells. *Pharmacol. Rep.* 2015;67(3):610–615. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.01.001.
70. Nelson J.R., Wani O., May H.T., Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul. Pharmacol.* 2017;91:1–9. DOI: 10.1016/j.vph.2017.02.004.
71. Itakura H., Yokoyama M., Matsuzaki M., Saito Y., Origasa H., Ishikawa Y. et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011;18(2):99–107. DOI: 10.5551/jat.5876.
72. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
73. Cawood A.L., Ding R., Napper F.L., Young R.H., Williams J.A., Ward M.J. et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):252–259. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.022.
74. Singh S., Arora R.R., Singh M., Khosla S. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid as options for vascular risk prevention: a fish story. *Am. J. Ther.* 2016;23(3):e905–910. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000165.
75. Honda K.L., Lamon-Fava S., Matthan N.R., Wu D., Lichtenstein A.H. Docosahexaenoic acid differentially affects TNF α and IL-6 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 murine macrophages. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2015;97:27–34. DOI: 10.1016/j.plefa.2015.03.002.
76. Peris-Martínez C., Piá-Ludeña J.V., Rog-Revert M.J., Fernández-López E., Domingo J.C. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Oral Supplementation with a Highly-Concentrated Docosahexaenoic Acid (DHA) Triglyceride in Patients with Keratoconus: A Randomized Controlled Preliminary Study. *Nutrients.* 2023;15(5):1300. DOI: 10.3390/nu15051300.
77. So J., Wu D., Lichtenstein A.H., Tai A.K., Matthan N.R., Maddipati K.R. et al. EPA and DHA differentially modulate monocyte inflammatory response in subjects with chronic inflammation in part via plasma specialized pro-resolving lipid mediators: A randomized, double-blind, crossover study. *Atherosclerosis.* 2021;316:90–98. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.018.
78. Klingel S.L., Metherel A.H., Irfan M., Rajna A., Chabowski A., Bazinet R.P. et al. EPA and DHA have divergent effects on serum triglycerides and lipogenesis, but similar effects on lipoprotein lipase activity: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110(6):1502–1509. DOI: 10.1093/ajcn/nqz234.
79. Allaire J., Couture P., Leclerc M., Charest A., Marin J., Lépine M.C. et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;104(2):280–287. DOI: 10.3945/ajcn.116.131896.
80. Metherel A.H., Irfan M., Klingel S.L., Mutch D.M., Bazinet R.P. Compound-specific isotope analysis reveals no retroconversion of DHA to EPA but substantial conversion of EPA to DHA following supplementation: a randomized control trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110(4):823–831. DOI: 10.1093/ajcn/nqz097.
81. Allaire J., Harris W.S., Vors C., Charest A., Marin J., Jackson K.H. et al. Supplementation with high-dose docosahexaenoic acid increases the Omega-3 Index more than high-dose eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2017;120:8–14. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.03.008.
82. Lee J.B., Notay K., Klingel S.L., Chabowski A., Mutch D.M., Millar P.J. Docosahexaenoic acid reduces resting blood pressure but increases muscle sympathetic outflow compared with eicosapentaenoic acid in healthy men and women. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019;316(4):H873–H881. DOI: 10.1152/ajpheart.00677.2018.
83. Rontoyanni V.G., Hall W.L., Pombo-Rodrigues S., Appleton A., Chung R., Sanders T.A. A comparison of the changes in cardiac output and systemic vascular resistance during exercise following high-fat meals containing DHA or EPA. *Br. J. Nutr.* 2012;108(3):492–499. DOI: 10.1017/S0007114511005721.
84. Rousseau-Ralliard D., Moreau D., Guillaud J.C., Raederstorff D., Grynberg A. Docosahexaenoic acid, but not eicosapentaenoic acid, lowers ambulatory blood pressure and shortens interval QT in spontaneously hypertensive rats in vivo. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2009;80(5–6):269–277. DOI: 10.1016/j.plefa.2009.03.003.
85. Choque B., Catheline D., Rioux V., Legrand P. Linoleic acid: between doubts and certainties. *Biochimie.* 2014;96:14–21. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.012.
86. Hajihashemi P., Feizi A., Heidari Z., Haghighatdoost F. Association of omega-6 polyunsaturated fatty acids with blood pressure: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023;63(14):2247–2259. DOI: 10.1080/10408398.2021.1973364.
87. Harris W.S., Mozaffarian D., Rimm E., Kris-Etherton P., Rudel L.L., Appel L.J. et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2009;119(6):902–907. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191627.
88. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S., Rees K., Brainard J.S., Brown T.J. et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;7(7):CD011094. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub3.
89. Miura K., Stamler J., Nakagawa H., Elliott P., Ueshima H., Chan Q. et al. Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure. The International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Study [corrected]. *Hypertension.* 2008;52(2):408–414. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112383.
90. Zhao J.V., Schooling C.M. Effect of linoleic acid on ischemic heart disease and its risk factors: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2019;17(1):61. DOI: 10.1186/s12916-019-1293-x.
91. Cole R.M., Angelotti A., Sparagna G.C., Ni A., Belury M.A. Linoleic Acid-Rich Oil Alters Circulating Cardiolipin Species

- and Fatty Acid Composition in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Mol. Nutr. Food Res.* 2022;66(15):e2101132. DOI: 10.1002/mnfr.202101132.
92. Gallagher H., Williams J.O., Ferekidis N., Ismail A., Chan Y.H., Michael D.R. et al. Dihomo- γ -linolenic acid inhibits several key cellular processes associated with atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019;1865(9):2538–2550. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.06.011.
 93. Takai S., Jin D., Kawashima H., Kimura M., Shiraishi-Tateishi A., Tanaka T. et al. Anti-atherosclerotic effects of dihomogamma-linolenic acid in ApoE-deficient mice. *J. Atheroscler. Thromb.* 2009;16(4):480–489. DOI: 10.5551/jat.no430.
 94. Sergeant S., Rahbar E., Chilton F.H. Gamma-linolenic acid, Dihomogamma-linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;785:77–86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.
 95. Hadj Ahmed S., Kaoubaa N., Kharroubi W., Zarrouk A., Najjar M.F., Batbout F. et al. Association of plasma fatty acid alteration with the severity of coronary artery disease lesions in Tunisian patients. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):154. DOI: 10.1186/s12944-017-0538-y.
 96. Nilsen D.W.T., Myhre P.L., Kalstad A., Schmidt E.B., Arnesen H., Seljeflot I. Serum levels of dihomogamma (γ)-linolenic acid (DGLA) are inversely associated with linoleic acid and total death in elderly patients with a recent myocardial infarction. *Nutrients.* 2021;13(10):3475. DOI: 10.3390/nu13103475.
 97. Ouchi S., Miyazaki T., Shimada K., Sugita Y., Shimizu M., Murata A. et al. Decreased circulating dihomogamma-linolenic acid levels are associated with total mortality in patients with acute cardiovascular disease and acute decompensated heart failure. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):150. DOI: 10.1186/s12944-017-0542-2.
 98. Nagai T., Honda Y., Sugano Y., Nishimura K., Nakai M., Honda S et al. Circulating omega-6, but not omega-3 polyunsaturated fatty acids, are associated with clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165841. DOI: 10.1371/journal.pone.0165841.
 99. Sonnweber T., Pizzini A., Nairz M., Weiss G., Tancevski I. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3285. DOI: 10.3390/ijms19113285.
 100. Zhang Y., Liu Y., Sun J., Zhang W., Guo Z., Ma Q. Arachidonic acid metabolism in health and disease. *Med. Comm.* (2020). 2023;4(5):e363. DOI: 10.1002/mco2.363.
 101. Yang L., Mäki-Petäjä K., Cherian J., McEniery C., Wilkinson I.B. The role of epoxyeicosatrienoic acids in the cardiovascular system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;80(1):28–44. DOI: 10.1111/bcp.12603.
 102. De Goede J., Verschuren W.M., Boer J.M., Verberne L.D., Kromhout D., Geleijnse J.M. N-6 and N-3 fatty acid cholesteryl esters in relation to fatal CHD in a Dutch adult population: a nested case-control study and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e59408. DOI: 10.1371/journal.pone.0059408.
 103. Takahashi J., Sakai K., Sato T., Takatsu H., Komatsu T., Mitsumura H. et al. Serum arachidonic acid levels is a predictor of poor functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. *Clin. Biochem.* 2021;98:42–47. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.09.012.
 104. Zhang T., Zhao J.V., Schooling C.M. The associations of plasma phospholipid arachidonic acid with cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *EBio Medicine.* 2021;63:103189. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103189.
 105. Nielsen M.S., Schmidt E.B., Stegger J., Gorst-Rasmussen A., Tjønneland A., Overvad K. Adipose tissue arachidonic acid content is associated with the risk of myocardial infarction: a Danish case-cohort study. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):386–390. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.035.

Информация об авторах

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, [yana-polonskaya@yandex.ru](mailto: yana-polonskaya@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) **Шрамко Виктория Сергеевна**, Nosova@211.ru

Поступила в редакцию 19.08.2024;
одобрена после рецензирования 17.09.2024;
принята к публикации 26.09.2024