

УДК 616.126:577.125.8:577.161]616-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И СНИЖЕНИИ ОСТАТОЧНОГО РИСКА СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.Ю.Кытjikова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

РЕЗЮМЕ. Введение. Назначение статинов является методом профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с доказанной долгосрочной безопасностью и эффективностью. Монотерапия статинами снижает концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности и общий риск сердечно-сосудистой смертности, однако у пациентов сохраняется резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем триглицеридов. Существуют данные, что остаточный риск ССЗ может быть снижен с помощью применения длинноцепочечных $\omega 3$ полиненасыщенных жирных кислот ($\omega 3$ ПНЖК) – эйкозапентаеновой (EPA 20:5 $\omega 3$) и докозагексаеновой (DHA 22:6 $\omega 3$). В то же время, в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий данные кислоты показали неоднозначные результаты. **Цель.** На основании анализа доступной литературы проанализировать причины расхождений в результатах исследований исходов ССЗ и обсудить гетерогенность ответа организма на прием $\omega 3$ ПНЖК. **Материалы и методы.** В базе данных PubMed проводился поиск информации за последние пять лет по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистый риск». **Результаты.** Доза, вид и соотношение используемого сочетания $\omega 3$ ПНЖК могут иметь значение в оценке эффекта $\omega 3$ ПНЖК в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. В настоящем обзоре обобщены последние литературные данные о перспективах применения статинов, комбинации EPA+DHA и монорежима EPA в лечении гипертриглицеридемии и снижении риска развития ССЗ. Обсуждается гетерогенность ответа организма на прием $\omega 3$ ПНЖК. **Заключение.** Несмотря на противоречивость результатов метаанализов эффективности применения комбинаций различных типов $\omega 3$ ПНЖК, очевидно, что дальнейшее изучение сочетанного применения EPA и DHA, режима их дозирования и сочетания со статинотерапией сделает их привлекательными для снижения резидуального риска ССЗ.

Ключевые слова: эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистый риск.

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND REDUCTION OF RESIDUAL CARDIOVASCULAR RISK

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenco

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. The prescription of statins is a method of prevention and treatment of cardiovascular dis-

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытjikова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Кытjikова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.124–137. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137

For citation:

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenco T.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the management of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):124–137 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137

eases (CVD) with proven long-term safety and efficacy. Monotherapy with statins reduces the concentration of low-density lipoprotein cholesterol and the overall risk of cardiovascular mortality, but patients remain at residual risk associated with elevated triglyceride level. There is evidence that the residual risk of CVD can be reduced by the use of long-chain ω 3 polyunsaturated fatty acids (ω 3 PUFAs) – eicosapentaenoic (EPA 20:5 ω 3) and docosahexaenoic (DHA 22:6 ω 3). At the same time, in relation to reducing the risk of developing cardiovascular events, these acids have shown controversial results. **Aim.** Based on the analysis of the available literature, analyze the reasons for the discrepancies in the results of studies of CVD outcomes and discuss the heterogeneity of the body's response to the intake of ω 3 PUFAs. **Materials and methods.** The PubMed database was searched for information over the past five years on selected inclusion criteria. Information requests included the following keywords: "eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, hypertriglyceridemia, cardiovascular risk." **Results.** The dose, type and ratio of the combination of ω 3 PUFAs used may be important in evaluating the effect of ω 3 PUFAs in reducing the risk of cardiovascular events and mortality. This review summarizes the latest literature data on the prospects for the use of statins, the combination of EPA+DHA and EPA monotherapy in the treatment of hypertriglyceridemia and reducing the risk of CVD. The heterogeneity of the body's response to the intake of ω 3 PUFAs is discussed. **Conclusion.** Despite the inconsistency of the results of meta-analyses of the effectiveness of the use of combinations of various types of ω 3 PUFAs, it is obvious that further study of the combined use of EPA and DHA, their dosing regimen and combination with statin therapy will make them attractive for reducing the residual risk of CVD.

Key words: eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, hypertriglyceridemia, cardiovascular risk.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и бремени болезней в мире [1]. Число регистрируемых ССЗ продолжает расти: данный показатель удвоился с 1990 г. (95% uncertainty interval [UI]: 257 до 285 млн) до 2019 г. (95% UI: 497 до 550 млн), при этом количество смертей от ССЗ также возросло в период с 1990 г. (95% UI: с 11,4 до 12,6 млн) до 2019 г. (95% UI: от 17,1 до 19,7 млн.) [1]. В 2017 г. было зарегистрировано 10,6 млн (95% UI: 9,6–11,8 млн) случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и 8,9 млн смертей, связанных с данной патологией (95% UI: 8,8–9,1 млн), при этом глобальное количество лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) составило 170,3 млн (95% UI: 167,1–174,0) [2]. В 1990 г. было зарегистрировано 7,82 млн случаев артериальной гипертензии, однако уже в 2019 г. число случаев составляло 19,60 млн. [3]. В 2017 г. артериальная гипертензия была признана самым значимым фактором, влияющим на показатель DALY (118,18 млн человек), за которым следовали высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (101,78 млн) и диета с низким содержанием орехов и семян (52,86 млн) [2]. Очевидно, что краеугольным камнем эффективности лечения ССЗ и, соответственно, снижения социального бремени данной патологии, являются нормализация уровня систолического артериального давления и уровня ХС ЛПНП – основного триггера атерогенеза [4]. Действительно, последние мировые данные свидетельствуют о перспективности фармакологической коррекции дислипидемий и нормализации уровня артериального давления в отношении снижения показателей смертности и увеличения продолжительности жизни больных ССЗ [5–7].

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы) активно используются в клинической медицине для снижения концентрации ХС ЛПНП и общего риска сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

Несмотря на эффективность статинотерапии и ряд плейотропных эффектов (улучшение эндотелиальной функции, снижение окислительного стресса, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антитромботическое действие) [8, 10], у пациентов сохраняется резидуальный (остаточный) риск развития инфаркта миокарда [11, 12]. Липопротеины, богатые триглицеридами (ТГ), являются факторами риска ИБС у пациентов, принимающих статины [13]. Доказано, что резидуальный риск тесно связан с повышенными уровнями ТГ [14].

Остаточный риск ССЗ может быть снижен с помощью применения омега-3 (n-3 или ω 3) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [15]. Длинноцепочечные ω 3 кислоты – эйкозапентаеновая (EPA 20:5 ω 3) и докозагексаеновая (DHA 22:6 ω 3) клинически одобрены для лечения гипертриглицеридемии, связанной с ССЗ, метаболическим синдромом, ожирением и сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Комбинация EPA+DHA или EPA в дозе 4 г/сут. является эффективным и безопасным вариантом для снижения уровня ТГ в качестве монотерапии или в качестве дополнения к другим гиполипидемическим агентам [18–20].

Активно изучаются эффекты применения различных доз и видов ω 3 ПНЖК и их комбинации со статинами для снижения риска развития ССЗ [13, 21–23]. Однако современные клинические испытания демонстрируют довольно противоречивые результаты [15]. Это может быть обусловлено применением в протоколах исследования различных видов и доз ω 3 ПНЖК (EPA или комбинация EPA+DHA), использованием ω 3 ПНЖК в качестве монотерапии или комбинации со статинами, а также исходным уровнем риска ССЗ и имеющимся у пациента остаточным риском [24–27]. Изучение данных факторов позволит получить преимущество в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности.

В настоящем обзоре обобщены последние литературные данные о перспективах применения статинов, комбинации EPA+DHA и монорегима EPA в лечении гипертриглицеридемии и снижении риска развития ССЗ. Обсуждается гетерогенность ответа организма на прием $\omega 3$ ПНЖК.

В базе данных PubMed проводился поиск информации за последние пять лет по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистый риск».

Полиненасыщенные жирные кислоты $\omega 3$ семейства

К ПНЖК относятся карбоновые кислоты с двумя и более двойными связями и длиной углеродной цепи от 20 до 22 атомов углерода. Основные семейства ПНЖК представлены $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК [28]. Синтез ПНЖК происходит в цитоплазме клеток печени, почек, кишечника, головного мозга, легких, молочной железы, а также в жировой ткани, в то время как удлинение цепей ЖК происходит в митохондриальных структурах клетки и включает реакции β -окисления. Линолевая кислота преобразуется в ПНЖК $\omega 6$ семейства, которые в настоящем обзоре рассматриваться не будут; α -линоленовая кислота преобразуется в ПНЖК $\omega 3$ семейства (табл.).

Таблица

Жирные кислоты $\omega 3$ семейств, синтезируемые из α -линоленовой кислоты

Жирные кислоты $\omega 3$ семейства	
Название	Химическая формула
стеариновая	18:4 $\omega 3$
эйкозатетраеновая	20:4 $\omega 3$
эйкозапентаеновая	20:5 $\omega 3$
$\omega 3$ докозапентаеновая	22:5 $\omega 3$
тетракозапентаеновая	24:5 $\omega 3$
тетракозагексаеновая	24:6 $\omega 3$
докозагексаеновая	22:6 $\omega 3$

Синтез $\omega 3$ ПНЖК осуществляется ферментами элонгации и десатурации: элонгаза 2 (ELOVL2) и элонгаза 5 (ELOVL5), $\Delta 5$ десатураза (delta-5 desaturase (D5D) либо FADS1) и $\Delta 6$ десатураза (delta-6 desaturase (D6D) либо FADS2) [28]. Элонгазы осуществляют удлинение углеводородной цепи ПНЖК. Десатуразы катализируют превращение одинарной связи между атомами углерода в двойные связи (C=C), которые называются ненасыщенными связями. Синтез докозагексаеновой (22:6 $\omega 3$) кислоты включает образование в эндоплазматическом ретикулуме ЖК с 24 атомами уг-

лерода и их дальнейшее перемещение в центр для β -окисления. Учитывая, что ЖК могут быть субстратом для пероксисомального окисления, они вовлечены в регуляцию состава ЖК липидов мембран.

При участии FADS2 из α -линоленовой кислоты (18:3 $\omega 3$) образуется стеариновая кислота (18:4 $\omega 3$), которая далее под действием ELOVL5 превращается в эйкозатетраеновую кислоту (20:4 $\omega 3$). FADS1 катализирует образование эйкозапентаеновой кислоты (20:5 $\omega 3$). Затем при участии ELOVL2 происходит микросомальное элонгирование цепи $\omega 3$ докозапентаеновой кислоты (22:5 $\omega 3$) до тетракозапентаеновой кислоты (24:5 $\omega 3$) с последующей десатурацией FADS2 в позиции 6 до тетракозагексаеновой кислоты (24:6 $\omega 3$). Далее эта ПНЖК метаболизируется через β -окисление до докозагексаеновой кислоты (22:6 $\omega 3$) в пероксисомах. Как α -линоленовая (18:3 $\omega 3$), так и тетракозапентаеновая кислоты (24:5 $\omega 3$) могут быть субстратом для десатурации FADS2 6-ой позиции ЖК [29]. Активность десатураз ЖК регулируется уровнем потребления ПНЖК с пищей, которые могут влиять на экспрессию генов десатураз ЖК [30].

Ключевыми $\omega 3$ ПНЖК являются EPA (20:5 $\omega 3$) и DHA (22:6 $\omega 3$). Данные $\omega 3$ ПНЖК после абсорбции включаются в ТГ, фосфолипиды и сложные эфиры холестерина в плазме. DHA присутствует во всех органах, особенно в коре головного мозга, сетчатке и в сперматозоидах. EPA также присутствует в клетках и тканях, хотя и в значительно более низких концентрациях, чем DHA [28]. EPA и DHA применяются в коррекции гипертриглицеридемии и снижении риска развития ССЗ, поэтому данная статья будет ограничена только изучением их кардиопротекторных эффектов.

Атерогенная дислипидемия и остаточный риск сердечно-сосудистых заболеваний

Оценка риска ССЗ базируется на параметрах липидного профиля, учете выявленных факторов риска, диагностических критериев и клинической картины атеросклероза [4]. Ведущим параметром оценки риска ССЗ является уровень ХС ЛПНП, дополнительными параметрами служат уровни ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ТГ. Клиническая оценка комбинированного эффекта нескольких факторов риска основана на применении шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC). Обновленная шкала SCORE 2 обеспечивает калиброванные оценки риска сердечно-сосудистых событий для регионов Европы с низким, умеренным, высоким и очень высоким риском [31]. К экстремальному сердечно-сосудистому риску относят сочетание атеросклеротических ССЗ с сахарным диабетом 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией, а также развитие двух сердечно-сосудистых осложнений в течение двух лет, несмотря на проводимую пациенту гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС

ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л. Для лиц, входящих в группу экстремального сердечно-сосудистого риска оптимальным является уровень ХС ЛПНП < 1 ммоль/л, для лиц с очень высоким риском наилучшим считают уровень ХС ЛПНП = 1,4 и ниже, для пациентов с высоким риском уровень ХС ЛПНП должен быть 1,8 ммоль/л и ниже [32].

Открытие статинов, ингибирующих биосинтез холестерина, совершило революцию в снижении частоты сердечно-сосудистых событий [5, 8, 9]. Нестатиновые препараты нашли ограниченное применение в клинических условиях из-за отсутствия снижения смертности и побочных эффектов, тогда как применение статинов в целом более эффективно и хорошо переносимо [6]. Варианты лечения непереносимости статинов включают комбинацию низкой дозы статинов с другими гиполипидемическими схемами, нестатиновые препараты при полной непереносимости статинов [7]. Статины стабилизируют и регрессируют имеющиеся атеросклеротические бляшки, снижают риск развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, снижая сердечно-сосудистую и общую смертность. Принципы статинотерапии базируются на рекомендациях ESC и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) по лечению дислипидемий [33]. Высокоинтенсивный режим применения статинов или комбинация статинов с эзетимибом снижают содержание окисленных ЛПНП в плазме по сравнению с терапией статинами в режиме низкой или умеренной интенсивности [11]. Стоит отметить, что в начале использования статинов их дозировка определялась целевыми уровнями ХС ЛПНП с учетом стратификации риска. Совсем недавно произошел переход от достижения целевого уровня ХС ЛПНП с акцентом на риск ССЗ и процентное снижение уровня ХС ЛПНП. К сожалению, показатели приверженности к терапии статинами остаются низкими [9]. Хотя монотерапия статинами снижает концентрацию ХС ЛПНП и общий риск сердечно-сосудистой смертности, у пациентов сохраняется резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем ТГ [12, 34]. В последние годы обсуждается атерогенная дислипидемия, при которой повышаются уровни липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов промежуточной плотности, хиломикроны, ремнантные липопротеины и снижаются уровни ХС ЛПВП. Крупные популяционные и генетические исследования подтвердили связь высокого уровня ТГ с повышенным сердечно-сосудистым риском [14].

Гипертриглицеридемии принято делить по уровню ТГ (ТГ 200–499 мг/дл и ТГ ≥ 500 мг/дл). ESC и EAS по лечению дислипидемий рекомендуют использовать препараты, снижающие уровень ТГ у пациентов из группы высокого риска (ТГ > 200 мг/дл), когда изменения образа жизни оказываются неэффективными [35].

Несмотря на широкое применение статинов, прекращение и несоблюдение режима лечения остаются

серьезной проблемой в профилактике атеросклеротических ССЗ [9]. Основной причиной прекращения приема статинов является развитие непереносимости, миопатии и ряда других побочных эффектов [7, 9]. Существует острая необходимость в выявлении лиц с повышенным риском развития побочных эффектов и в разработке альтернативных стратегий лечения [6]. Так, остаточный риск ССЗ, который сохраняется после терапии статинами, может быть снижен с помощью $\omega 3$ ПНЖК [15]. Несмотря на множество противоречивых результатов метаанализов эффективности применения $\omega 3$ ПНЖК, очевидно, что при грамотной комбинации и дозировании $\omega 3$ ПНЖК лишены побочных эффектов, что делает их привлекательными биопрепаратами для разработки комплексных программ, направленных на снижение резидуального риска ССЗ.

Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты в лечении гипертриглицеридемии

Многочисленные исследования подтверждают причинно-следственную связь между уровнем ТГ и риском развития ССЗ [14]. Известно, что $\omega 3$ ПНЖК (EPA и DHA) применяются для снижения уровня ТГ [13]. В настоящее время единственным зарегистрированным в России фармакологически стандартизированным лекарственным препаратом $\omega 3$ ПНЖК является Омакор. За рубежом недавно был выпущен стабильный препарат этилового эфира EPA – icosapent ethyl (IPE) (Vascepa[®], Amarin Pharma, Inc., Bedminster, NJ), одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (the Food and Drug Administration) для лечения пациентов с повышенным уровнем ТГ (150–499 мг/дл), имеющих ССЗ или сахарный диабет 2 типа и двумя или более факторами риска ССЗ [36]. Данный стабильный препарат этилового эфира EPA состоит из чистой EPA ($> 96\%$) [37] и одобрен FDA для лечения пациентов с уровнем ТГ 150–499 мг/дл, ССЗ или сахарным диабетом 2 типа и двумя или более факторами риска ССЗ [36]. Он обычно хорошо переносится, но рекомендуется с осторожностью применять данный препарат у пациентов, принимающих антиагрегантную или антикоагулянтную терапию из-за повышенного риска кровотечения [38].

На основе результатов многоцентрового, плацебо-контролируемого, рандомизированного, двойного слепого, 12-недельного исследования (MARINE) FDA первоначально одобрило применение EPA (4 г/день) в качестве дополнения к диете для снижения уровня ТГ у взрослых пациентов с ТГ ≥ 500 мг/дл [20].

В дальнейшем было проведено плацебо-контролируемое, рандомизированное, двойное слепое, 12-недельное клиническое испытание ANCHOR, в котором установлено, что добавление EPA в дозе 4 г/день к терапии статинами снижает уровень ТГ на 21,5% ($p < 0,0001$) у пациентов с исходным уровнем ТГ ≥ 200 –499 мг/дл [39].

Интересны данные исследования AC.Skulas-Ray et al. [18], полученные в результате приема EPA+DHA (4 г/день) пациентами с очень высокими исходными уровнями ТГ (≥ 500 мг/дл). Авторы пришли к выводу, что EPA+DHA или только EPA в дозе 4 г/сут. (>3 г/день общего EPA+DHA) являются эффективным и безопасным вариантом для снижения уровня ТГ в качестве монотерапии или в качестве дополнения к другим гиполипидемическим агентам.

Таким образом, эффективность применения комбинации EPA+DHA или EPA в дозе 4 г/сут. в качестве монотерапии, а также в составе комплексной терапии статинами несомненна для пациентов с гипертриглицеридемией. Далее будет обобщена современная литературная информация о применении $\omega 3$ ПНЖК для снижения сердечно-сосудистого риска.

Эйкозапентаеновая жирная кислота в снижении количества сердечно-сосудистых событий

Высокие дозы EPA в сочетании со статинами у пациентов с легким и умеренным повышением уровня ТГ в плазме крови приводят к снижению остаточного сердечно-сосудистого риска [18, 33, 40]. Кроме того, лечение высокими дозами EPA может быть полезным и у пациентов с исходно высокой гипертриглицеридемией для снижения сердечно-сосудистого риска [14].

Так, клинические испытания EPA в исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial) продемонстрировали положительный эффект применения ее высоких доз (4 г/день) у пациентов, получающих статины, и снижение риска развития сердечно-сосудистых событий на 25% у пациентов с повышенным уровнем ТГ [19, 41].

Результаты исследования JELIS (the open-label Japan EPA Lipid Intervention Study [JELIS [NCT00231738]; N = 18,645) с использованием статинов и очищенного препарата этилового эфира EPA (препарат доступен только в Японии) в более низкой дозе (дозе 1,8 г/день), сообщили о снижении количества сердечно-сосудистых событий на 19% у пациентов с гиперхолестеринемией по сравнению с контрольной группой (10 мг правастатина или 5 мг симвастатина один раз в день в качестве лечения первой линии, 20 мг правастатина и 10 мг симвастатина при очень высокой гиперхолестеринемии) [42].

Стоит отметить, что применение EPA в сочетании со статинами сопровождалось некоторыми побочными эффектами. Большинство добавок $\omega 3$ ПНЖК представлены в форме ТГ или этиловых эфиров, что может ограничивать их всасывание и вызывать ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [43]. Однако в исследовании REDUCE-IT с использованием высокой дозы EPA частота анемии и нежелательных явлений со стороны ЖКТ была ниже в группе EPA (4,7% против 5,8%, $p=0,003$ и 33% против 35,1%, $p=0,04$), чем в группе плацебо [41]. Частота нежелательных кровотечений составила 2,7% в группе

EPA и 2,1% в группе плацебо ($p=0,06$). При этом госпитализация по поводу фибрилляции предсердий, а также периферические отеки чаще регистрировались в группе EPA, чем в группе плацебо (5,3% против 3,9%, $p=0,003$ и 6,5% против 5,0%, $p=0,002$). Действительно, некоторые исследования показали, что $\omega 3$ ПНЖК могут быть связаны с повышенной вероятностью развития фибрилляции предсердий, особенно при использовании ЖК в высоких дозах [27].

По результатам исследования JELIS, применение более низких доз EPA (1,8 г/день) в сочетании со статинами в целом хорошо переносилось, большинство побочных эффектов характеризовались как легкие и были выше в группе EPA+статины (25,3% против 21,7%; $p<0,0001$), включая расстройства ЖКТ (3,8% против 1,7%) и кровотечения (1,1% против 0,6%) [42].

Таким образом, применение высоких доз EPA в сочетании со статинами эффективнее в отношении снижения количества сердечно-сосудистых событий (25%) в сравнении с применением более низких доз EPA (18%), но при незначительных побочных эффектах, которые более выражены при применении высоких доз.

Комбинация эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот в снижении количества сердечно-сосудистых событий

Эффективность комбинации EPA и DHA имеет ограниченные доказательства в отношении снижения риска ССЗ. Кроме того, эффекты одновременного применения статинов и $\omega 3$ ПНЖК до конца не изучены [14].

За последние 20 лет было проведено 14 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 132 000 участников, имеющих высокий риск ССЗ и длительно принимающих $\omega 3$ ПНЖК [44].

В 10 рандомизированных контролируемых исследованиях, в течение 4,4 лет у 78 000 участников, имеющих ИБС в анамнезе, применялись комбинации EPA и DHA в суточных дозах от 226 до 1800 мг и от 0 до 1700 мг, соответственно. Результаты данных исследований не продемонстрировали связи приема $\omega 3$ ПНЖК с риском развития фатальной ИБС и инфаркта миокарда.

Несколько крупных исследований касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 1 г, которые не показали снижения частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности по сравнению с плацебо.

Так, в исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) принимали участие 15 480 пациентов с сахарным диабетом без ССЗ, которые находились под наблюдением в течение 7,4 года [45]. Прием 1 г $\omega 3$ ПНЖК в день (460 мг EPA и 380 мг DHA) не уменьшало частоту сердечно-сосудистых событий и общую смертность по сравнению с плацебо (прием оливкового масла).

Исследование VITAL (Vitamin D и Omega-3 Trial) так же показало, что ежедневный прием 1 г $\omega 3$ ПНЖК

(840 мг EPA+DHA) не повлиял на заболеваемость и смертность от ССЗ среди 25871 человек, за которыми наблюдали в течение 5,3 лет [46].

В исследовании The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial (ORIGIN) были включены 12 536 пациентов с высоким риском ССЗ, принимающих 1 г ω 3 ПНЖК в день (465 мг EPA и 375 мг DHA) [47]. В течение 6,2 летнего периода наблюдения установлено, что прием ω 3 ПНЖК не повлиял на частоту серьезных сосудистых событий в группе наблюдения и в группе плацебо (9,1% против 9,3%; $p=0,81$), общую смертность (HR, 0,98; 95% ДИ, 0,89–1,07; $p=0,63$) или смертность от аритмий (HR, 1,10; 95% ДИ, 0,93–1,30; $p=0,26$). Следует отметить, что добавление ω 3 ПНЖК снижало уровни ТГ значительно больше, чем в группе плацебо ($-23,5\pm 3,0$ против $-9,0\pm 3,0$ мг/дл; $p < 0,001$).

Совершенно противоположными по отношению к описанным выше трем исследованиям явились результаты исследования GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) [48]. В исследовании были включены 11324 пациента с недавним инфарктом миокарда (≤ 3 месяца), которые получали 1 г ω 3 ПНЖК в день (850–882 мг EPA и DHA в соотношении 1:2) в течение 3,5 лет. Это привело к снижению риска ССЗ и смертности от всех причин в сравнении с группой контроля (на 30 и 20%, соответственно), а также внезапной смерти (на 45%).

Несколько других исследований касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 4 г, которые так же не показали значительного снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Так, результаты исследований STRENGTH (The STRENGTH Randomized Clinical Trial) с использованием комбинации статинов и высоких доз EPA+DHA (Epanova[®]; AstraZeneca) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией, не продемонстрировали значительного снижения общего количества сердечно-сосудистых событий [26]. Так, данные SJ.Nicholls et al. [26] продемонстрировали, что среди пациентов с высоким риском ССЗ, принимающих статины, ежедневное добавление 4 г ω 3 ПНЖК к фоновой терапии не привело к значительным различиям в комбинированном исходе серьезных сердечно-сосудистых событий с группой контроля (лица, получающие кукурузное масло). Более высокая частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ наблюдалась в группе ω 3 ПНЖК (24,7%) по сравнению с пациентами контрольной группы (14,7%).

Очевидно, что доза, тип и соотношение используемого сочетания ω 3 ПНЖК, как и наличие или отсутствие ССЗ может иметь значение в оценке эффекта ω 3 ПНЖК в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. A.Pal et al. [25] пришли к выводу, что механизмы действия данных ПНЖК необходимо изучать отдельно, так как EPA и DHA могут конкурировать друг с другом и тем самым по-разному влиять на уровень ω 6 ПНЖК и биосинтез

метаболитов инициации и разрешения воспаления.

Результаты клинических исследований показывают как синергические, так и антагонистические эффекты статинов и ω 3 ПНЖК при использовании их в комбинации [15]. Существуют данные, что плеiotропные эффекты статинов и ω 3 ПНЖК перекрываются. Например, ферменты цитохрома P450, которые метаболизируют статины, могут влиять на метаболизм ω 3 ПНЖК и наоборот. Было высказано предположение, что использование статинов может уменьшить благотворное влияние ω 3 ПНЖК на развитие и исход ССЗ [49].

Таким образом, результаты применения комбинации EPA+DHA не продемонстрировали снижения общего количества сердечно-сосудистых событий в большинстве исследований [26]. Это может быть обусловлено применением в протоколах исследования различных видов ω 3 ПНЖК (EPA или комбинация EPA+DHA) и их доз (высокая или низкая), применением ω 3 ПНЖК в качестве монотерапии или комбинации со статинотерапией, а также исходным уровнем риска ССЗ и имеющимся остаточным риском [24–26]. Изучение данных факторов позволит получить преимущество в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. Ниже обсуждается гетерогенность ответа организма на прием ω 3 ПНЖК.

Гетерогенность ответа организма на прием полиненасыщенных жирных кислот ω 3 семейств

Воздействие ПНЖК на организм связано с их активностью, реализуемой через специфические рецепторы, со способностью модулировать липидные рафты мембран и активацию многих сигнальных путей, а также с генетическими и эпигенетическими механизмами [50]. Несмотря на широкое использование ω 3 ПНЖК в качестве пищевых добавок при лечении нарушений липидного обмена и ССЗ, результаты их использования довольно противоречивы [13, 15–17, 24–27, 51]. Это может быть обусловлено изменчивой биодоступностью ω 3 ПНЖК, применяемых в диетах или добавках, фоновым уровнем ω 3 и ω 6 ПНЖК, состоянием кишечной микробиоты, а также экспериментальными условиями, используемыми в исследованиях на животных, которые более однородны и контролируются по сравнению с исследованиями на людях [52, 53]. Более того, люди разного возраста, а также люди с различным этническим происхождением или проживающие в разных странах, могут проявлять различную степень ответа на диетические добавки с ПНЖК [54]. Эндогенная переработка ПНЖК контролируется элонгазами и десатуразами ЖК, последние кодируются генами десатураз ненасыщенных ЖК (дельта десатуразы жирных кислот – FADS) [55]. Изменение активности десатураз и полиморфизм их генов также являются одними из весомых причин противоречивых результатов применения ПНЖК [51, 56].

Актуален и вопрос индивидуального ответа орга-

низма на прием ПНЖК. В настоящее время начинается использование стратегии разделения лиц, отвечающих и не отвечающих на применение ω 3 ПНЖК развитием положительного эффекта организма (*omega-3 PUFA responders* (“Rs”) and *omega-3 PUFA non-responders* (“NRs”)). Гетерогенность ответа на лечение может быть объяснена генетической или эпигенетической вариабельностью между индивидуумами [51]. Эпигенетическая составляющая развития человека находится под влиянием окружающей среды и его индивидуального развития, что может изменять экспрессию генов и играть важную роль в существовании различного ответа организма на применение ω 3 ПНЖК [57, 58].

Выраженность эффекта применения ω 3 ПНЖК варьируется в зависимости от имеющейся у пациента патологии, что может быть связано с концентрацией ПНЖК в различных органах и системах организма. Например, в центральной нервной системе ω 3 ПНЖК, в зависимости от концентрации, могут защищать от риска развития воспалительных заболеваний или существенно его увеличивать [59].

Увеличение потребления ПНЖК снижает риск возникновения и смертности от ИБС и инсульта, но практически не влияет на смертность от всех причин или от ССЗ [16].

Как упоминалось ранее, индуцированное EPA снижение уровней ТГ (в исследовании REDUCE-IT) не может полностью объяснить наблюдаемое снижение риска ССЗ, поэтому нельзя исключать нелипидные плеiotропные механизмы EPA, способствующие снижению ССЗ [60]. Именно дополнительные механизмы действия EPA, включающие уменьшение воспаления и агрегации тромбоцитов, вероятно способствуют защите сердечно-сосудистой системы [40]. В связи с вышесказанным, влияние алиментарных ω 3 ПНЖК на организм требует дальнейшего изучения.

Заключение

Внедрение статинотерапии позволило контролировать течение ССЗ за счет коррекции расстройств липидного спектра крови. Хотя монотерапия статинами снижает концентрацию ХС ЛПНП и общий риск сердечно-сосудистой смертности, у пациентов сохраняется резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем ТГ. Многообещающей перспективой считаются результаты исследований, указывающие, что остаточный риск ССЗ после терапии статинами может быть снижен с помощью ω 3 ПНЖК.

Текущие результаты исследований подтверждают эффективность применения комбинации EPA и DHA или EPA в дозе 4 г/сут. в качестве монотерапии, а также в составе комплексной терапии статинами для пациентов с гипертриглицеридемией.

Использование высоких доз EPA в сочетании со статинами у пациентов с легким, умеренным и выраженным повышением уровня ТГ в плазме крови для

снижения остаточного сердечно-сосудистого риска также достаточно эффективно.

Однако в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий комбинация EPA и DHA продемонстрировала неоднозначные результаты. Так, несколько крупных исследований (ASCEND, VITAL, The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial) касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 1 г, которые не показали снижения частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности по сравнению с плацебо. Однако, результаты исследования GISSI продемонстрировали снижение риска ССЗ и смертности. Ряд исследований, например STRENGTH, касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 4 г, которые так же не показали значительного снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Возможно, отсутствие эффекта в исследованиях ASCEND, VITAL, The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial обусловлено дозой в 1 г, которая ниже, чем доза, используемая в исследованиях JELIS (1,8 г в день) и REDUCE-IT (4 г в день), демонстрирующих положительные результаты. Важную роль может играть наличие фоновых ССЗ, так как доза 1 г ω 3 ПНЖК в день у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда (GISSI-Prevenzione) показала хорошие результаты в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. Кроме того, причины расхождений в результатах исследований исходов ССЗ могут быть обусловлены продолжительностью наблюдения, которая варьировалась от медианы 3,5 (GISSI-Prevenzione) до 7,4 года (ASCEND). Очевидно, что доза, вид и соотношение используемого сочетания ω 3 ПНЖК могут иметь значение в оценке эффекта ω 3 ПНЖК в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности.

Несмотря на множество противоречивых результатов метаанализов эффективности применения комбинаций различных типов ω 3 ПНЖК, очевидно, что дальнейшее изучение сочетанного применения EPA и DHA, режима их дозирования и сочетания со статинотерапией делает их привлекательными мишенями в разработке комплексных программ, направленных на снижение резидуального риска ССЗ.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T.J., Carapetis J., Catapano A.L., Chugh S.S., Cooper L.T., Coresh J., Criqui M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol.76, Iss.25. P.2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Wang F., Yu Y., Mubarik S., Zhang Y., Liu X., Cheng Y., Yu C., Cao J. Global Burden of Ischemic Heart Disease and Attributable Risk Factors, 1990–2017: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017 // *Clin. Epidemiol.* 2021. Vol.13. P.859–870. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S317787>
3. Lu Y., Lan T. Global, regional, and national burden of hypertensive heart disease during 1990-2019: an analysis of the global burden of disease study 2019 // *BMC Public Health.* 2022. Vol.22, Iss.1. Article number: 841. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13271-0>
4. Rotllan N. The Underlying Pathology of Atherosclerosis: Different Players // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, Iss.6. Article number: 3235. <https://doi.org/10.3390/ijms23063235>
5. Toth P.P., Banach M. Statins: Then and Now // *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2019; Vol.15, Iss.1. P.23–31. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>
6. Ward N.C., Watts G.F., Eckel R.H. Statin Toxicity // *Circ. Res.* 2019. Vol.124, Iss.2. P.328–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
7. Diaconu C.C., Iorga R.A., Furtunescu F., Katsiki N., Stoian A.P., Rizzo M. Statin intolerance: new data and further options for treatment // *Curr. Opin. Cardiol.* 2021. Vol.36, Iss.4. P.487–493. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000874>
8. Choudhary A., Rawat U., Kumar P., Mittal P. Pleiotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin // *Egypt Heart J.* 2023. Vol.75, Iss.1. Article number: 1. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00327-8>
9. O'Dowd A. NICE recommends wider use of statins to cut cardiovascular risk // *BMJ.* 2023. Vol.380. Article number: 89. <https://doi.org/10.1136/bmj.p89>
10. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.22. Article number: 8745. <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>
11. Jamialahmadi T., Baratzadeh F., Reiner Ž., Simental-Mendía L.E., Xu S., Susekov A.V., Santos R.D., Sahebkar A. The Effects of Statin Dose, Lipophilicity, and Combination of Statins plus Ezetimibe on Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Mediators Inflamm.* 2021. Vol.2021. Article number: 9661752. <https://doi.org/10.1155/2021/9661752>
12. Clarke R., Von Ende A., Schmidt L., Yin X., Hill M., Hughes A., Pechlaner R., Willeit J., Kiechl S., Watkins H., Theofilatos K., Hopewell J.C., Mayr M. Apolipoprotein Proteomics for Residual Lipid-Related Risk in Coronary Heart Disease // *Circ. Res.* 2023. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321690>
13. Perez-Martinez P., Katsiki N., Mikhailidis D.P. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future // *Angiology.* 2020. Vol.71, Iss.1. P.10–16. <https://doi.org/10.1177/0003319719842005>
14. Vallejo-Vaz A.J., Corral P., Schreier L., Ray K.K. Triglycerides and residual risk // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020. Vol.27, Iss.2. P.95–103. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000530>
15. Sherratt S.C.R., Libby P., Budoff M.J., Bhatt D.L., Mason R.P. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2023. Vol.25, Iss.1. P.1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>
16. Abdelhamid A.S., Martin N., Bridges C., Brainard J.S., Wang X., Brown T.J., Hanson S., Jimoh O.F., Ajabnoor S.M., Deane K.H.O., Song F., Hooper L. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Iss.11. Article number: CD012345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub3>
17. Jayedi A., Shab-Bidar S. Fish consumption and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies // *Adv. Nutr.* 2020. Vol.11, Iss.5. P.1123–1133. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa029>
18. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W.F., Harris W.S., Brinton E.A., Kris-Etherton P.M., Richter C.K., Jacobson T.A., Engler M.B., Miller M., Robinson J.G., Blum C.B., Rodriguez-Leyva D., de Ferranti S.D., Welty F.K. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association // *Circulation.* 2019. Vol.140, Iss.12. P.673–691. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709>
19. Trivedi K., Le V., Nelson J.R. The case for adding eicosapentaenoic acid (icosapent ethyl) to the ABCs of cardiovascular disease prevention // *Postgrad. Med.* 2021. Vol.133, Iss.1. P.28–41. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1783937>
20. Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., Isaacsohn J.L., Braeckman R.A., Soni P.N. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Ran-

domized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol.108, Iss.5. P.682–690. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.015>

21. Welty F., Bistrian B., Driscoll D. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk // *JAMA.* 2021. Vol.325. Iss.13. P.1333. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0830>

22. Nissen S.E., Lincoff A.M., Nicholls S.J. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk-Reply // *JAMA.* 2021. Vol.325. Iss.13. P.1334–1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0839>

23. Jo S.H., Han S.H., Kim S.H., Eckel R.H., Koh K.K. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids: Hope or hype? // *Atherosclerosis.* 2021. Vol.322. P.15–23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.014>

24. Boden W.E., Baum S., Toth P.P., Fazio S., Bhatt D.L. Impact of expanded FDA indication for icosapent ethyl on enhanced cardiovascular residual risk reduction // *Future Cardiol.* 2021. Vol.17, Iss.1. P.155–174. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0106>

25. Pal A., Metherel A.H., Fiabane L., Buddenbaum N., Bazinet R.P., Shaikh S.R. Do Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Have the Potential to Compete against Each Other? // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.12. Article number: 3718. <https://doi.org/10.3390/nu12123718>

26. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. Iss.22. P.2268–2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>

27. Djuricic I., Calder P.C. Pros and Cons of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Health // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023. Vol.63. P.383–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-090208>

28. Boeldt D.S., Joss-Moore L. The wide reach of fatty acids and their metabolites // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2023. Vol.560. Article number: 111823. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111823>

29. Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as a Treatment Strategy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Pharmacol. Ther.* 2018. Vol.181. P.108–125. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.007>

30. Joshi K., Gadgil M., Pandit A., Otiv S., Kothapalli K.S.D., Brenna J.T. Dietary pattern regulates fatty acid desaturase 1 gene expression in Indian pregnant women to spare overall long chain polyunsaturated fatty acids levels // *Mol. Biol. Rep.* 2019. Vol.46. P.687–693. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4524-x>

31. Graham I.M., Di Angelantonio E., Visseren F., De Bacquer D., Ference B.A., Timmis A., Halle M., Vardas P., Huculeci R., Cooney M.T. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): JACC Focus Seminar 4/8. European Society of Cardiology Cardiovascular Risk Collaboration // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. Vol.77, Iss.24. P.3046–3057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.052>

32. Pedro-Botet J., Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better // *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019. Vol.31, Suppl.2. P.16–27. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.003>

33. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.-R., Tokgozoglul., Wiklund O., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.1. P.111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

34. Mosca L., Navar A.M., Wenger N.K. Reducing Cardiovascular Disease Risk in Women Beyond Statin Therapy: New Insights 2020 // *J. Womens Health (Larchmt).* 2020. Vol.29. Iss.8. P.1091–1100. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8189>

35. Averna M., Banach M., Bruckert E., Drexel H., Farnier M., Gaita D., Magni P., März W., Masana L., Mello E Silva A., Reiner Z., Ros E., Vrablik M., Zambon A., Zamorano J.L., Stock J.K., Tokgozoglul., Catapano A.L. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force // *Atherosclerosis.* 2021. Vol.325. P.99–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039>

36. Bazarbashi N., Miller M. Icosapent ethyl: drug profile and evidence of reduced residual cardiovascular risk in patients with statin-managed LDL-C cholesterol // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2020. Vol.18, Iss.4. P.175–180. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1749596>

37. Hu Y., Hu F.B., Manson J.E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants // *JAMA.* 2019. Vol.8, Iss.19. Article number: 013543. <https://doi.org/10.1161/JAMA.119.013543>

38. Dixon D.L. Catch of the Day: Icosapent Ethyl for Reducing Cardiovascular Risk // *Am. J. Med.* 2020. Vol.133,

Iss.7. P.802–804. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.006>

39. Ballantyne C.M., Manku M.S., Bays H.E., Philip S., Granowitz C., Doyle R.T.Jr, Juliano R.A. Icosapent Ethyl Effects on Fatty Acid Profiles in Statin-Treated Patients With High Triglycerides: The Randomized, Placebo-controlled ANCHOR Study // *Cardiol. Ther.* 2019. Vol.8, Iss.1. P.79–90. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-0131-8>

40. Zambon A., Pirillo A., Zambon S., Norata G.D., Catapano A.L. Omega n-3 Supplementation: Exploring the Cardiovascular Benefits Beyond Lipoprotein Reduction // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020. Vol.22, Iss.12. Article number: 74. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00893-1>

41. Bhatt D.L., Steg P.G., Brinton E.A., Jacobson T.A., Miller M., Tardif J.C., Ketchum S.B., Doyle R.T.Jr, Murphy S.A., Soni P.N., Braeckman R.A., Juliano R.A., Ballantyne C.M. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. REDUCE-IT Investigators // *Clin. Cardiol.* 2017. Vol.40, Iss.3. P.138–148. <https://doi.org/10.1002/clc.22692>

42. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., Oikawa S., Sasaki J., Hishida H., Itakura H., Kita T., Kitabatake A., Nakaya N., Sakata T., Shimada K., Shirato K. // *Lancet.* 2007. Vol.369, Iss.9567. P.1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)

43. Chevalier L., Vachon A., Plourde M. Pharmacokinetics of Supplemental Omega-3 Fatty Acids Esterified in Monoglycerides, Ethyl Esters, or Triglycerides in Adults in a Randomized Crossover Trial // *J. Nutr.* 2021. Vol.151, Iss.5. P.1111–1118. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa458>

44. Volpe M., Patrono C. The REDUCE-IT verdict on eicosapentaenoic acid and cardiovascular outcome challenged with STRENGTH // *Eur. Heart J.* 2021. Vol.42, Iss.5. P.370–371. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1042>

45. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S., Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol.379, Iss.16. P.1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>

46. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S, Mora S., Gibson H, Albert C.M., Gordon D., Copeland T, D'Agostino D., Friedenberg G., Ridge C., Bubes V., Giovannucci E.L., Willett W.C., Buring J.E.; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol.380, Iss.1. P.23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>

47. ORIGIN Trial Investigators; Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Díaz R., Dyal L., Jung H., Maggiono A.P., Probstfield J., Ramachandran A., Riddle M.C., Rydén L.E., Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol.367, Iss.4. P.309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>

48. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet.* 1999. Vol.354, Iss.9177. P.447–455. PMID: 10465168

49. Budenholzer B. In statin-treated patients at high CV risk, adding omega-3 fatty acids vs. corn oil to usual care did not reduce MACE // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol.174, Iss.4. P.JC40. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202104200-040>

50. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Associations of delta fatty acid desaturase gene polymorphisms with lipid metabolism disorders // *Russian Open Medical Journal.* 2021. Vol.10, Iss.4. e0403. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0403>

51. Brayner B., Kaur G., Keske M.A., Livingstone K.M. FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review // *Nutrients.* 2018. Vol.10, Iss.6. Article number: 758. <https://doi.org/10.3390/nu10060758>

52. Zhang Q., Zhang L., Chen C., Li P., Lu B. The gut microbiota-artery axis: A bridge between dietary lipids and atherosclerosis? // *Prog. Lipid Res.* 2023. Vol.89. Article number: 101209. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101209>

53. do Vale F.M., Diógenes M.J., Barbacena H.A. Controversies about the cardiovascular effects of OM3FA. Did inappropriate placebos skew clinical trial results? // *Pharmacol. Res.* 2021. Vol.164. Article number: 105368. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105368>

54. Fernandez M.L., Blomquist S.A., Hallmark B., Chilton F.H. Omega-3 Supplementation and Heart Disease: A Population-Based Diet by Gene Analysis of Clinical Trial Outcomes // *Nutrients.* 2021. Vol.13, Iss.7. Article number: 2154. <https://doi.org/10.3390/nu13072154>

55. Czumaj A., Ślodziński T. Biological Role of Unsaturated Fatty Acid Desaturases in Health and Disease // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.2. Article number: 356. <https://doi.org/10.3390/nu12020356>

56. Coltell O., Sorlí J.V., Asensio E.M., Barragán R., González J.I., Giménez-Alba I.M., Zanón-Moreno V., Estruch R., Ramírez-Sabio J.B., Pascual E.C., Ortega-Azorín C., Ordovas J.M., Corella D. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.2. Article number: 310. <https://doi.org/10.3390/nu12020310>

57. Mathieson I. Limited Evidence for Selection at the FADS Locus in Native American Populations // *Mol. Biol.*

Evol. 2020. Vol.37, Iss.7. P.2029–2033. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa064>

58. González-Becerra K., Ramos-Lopez O., Barrón-Cabrera E., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Martínez-López E., Martínez J.A. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review // *Lipids Health Dis.* 2019. Vol.18. Iss.1. Article number: 178. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1120-6>

59. Yang B., Fritsche K.L., Beversdorf D.Q., Gu Z., Lee J.C., Folk W.R., Greenlief C.M., Sun G.Y. Yin-Yang mechanisms regulating peroxidation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the central nervous system // *Front. Neurol.* 2019. Vol.10. Article number: 642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00642>

60. Mason R.P., Libby P., Bhatt D.L. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. Vol.40, Iss.5. P.1135–1147. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313286>

REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T.J., Carapetis J., Catapano A.L., Chugh S.S., Cooper L.T., Coresh J., Criqui M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>

2. Wang F., Yu Y., Mubarak S., Zhang Y., Liu X., Cheng Y., Yu C., Cao J. Global Burden of Ischemic Heart Disease and Attributable Risk Factors, 1990–2017: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017. *Clin. Epidemiol.* 2021; 13:859–870. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S317787>

3. Lu Y., Lan T. Global, regional, and national burden of hypertensive heart disease during 1990–2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health* 2022; 22(1):841. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13271-0>

4. Rotllan N. The Underlying Pathology of Atherosclerosis: Different Players. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(6):3235. <https://doi.org/10.3390/ijms23063235>

5. Toth P.P., Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2019; 15(1):23–31. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>

6. Ward N.C., Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ. Res.* 2019; 124(2):328–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>

7. Diaconu C.C., Iorga R.A., Furtunescu F., Katsiki N., Stoian A.P., Rizzo M. Statin intolerance: new data and further options for treatment. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021; 36(4):487–493. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000874>

8. Choudhary A., Rawat U., Kumar P., Mittal P. Pleiotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin. *Egypt Heart J.* 2023; 75(1):1. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00327-8>

9. O'Dowd A. NICE recommends wider use of statins to cut cardiovascular risk. *BMJ* 2023; 380:89. <https://doi.org/10.1136/bmj.p89>

10. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22):8745. <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>

11. Jamialahmadi T., Baratzadeh F., Reiner Ž., Simental-Mendía L.E., Xu S., Susekov A.V., Santos R.D., Sahebkar A. The Effects of Statin Dose, Lipophilicity, and Combination of Statins plus Ezetimibe on Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:9661752. <https://doi.org/10.1155/2021/9661752>

12. Clarke R., Von Ende A., Schmidt L., Yin X., Hill M., Hughes A., Pechlaner R., Willeit J., Kiechl S., Watkins H., Theofilatos K., Hopewell J.C., Mayr M. Apolipoprotein Proteomics for Residual Lipid-Related Risk in Coronary Heart Disease. *Circ. Res.* 2023. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321690>

13. Perez-Martinez P., Katsiki N., Mikhailidis D.P. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future. *Angiology* 2020; 71(1):10–16. <https://doi.org/10.1177/0003319719842005>

14. Vallejo-Vaz A.J., Corral P., Schreier L., Ray K.K. Triglycerides and residual risk. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020; 27(2):95–103. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000530>

15. Sherratt S.C.R., Libby P., Budoff M.J., Bhatt D.L., Mason R.P. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2023; 25(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>

16. Abdelhamid A.S., Martin N., Bridges C., Brainard J.S., Wang X., Brown T.J., Hanson S., Jimoh O.F., Ajabnoor S.M., Deane K.H.O., Song F., Hooper L. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (11):CD012345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub3>

17. Jayedi A., Shab-Bidar S. Fish consumption and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Adv. Nutr.* 2020; 11(5):1123–1133. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa029>

18. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W.F., Harris W.S., Brinton E.A., Kris-Etherton P.M., Richter C.K., Jacobson T.A., Engler M.B., Miller M., Robinson J.G., Blum C.B., Rodriguez-Leyva D., de Ferranti S.D., Welty F.K. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;

140(12):e673–e691. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709>

19. Trivedi K., Le V., Nelson J.R. The case for adding eicosapentaenoic acid (icosapent ethyl) to the ABCs of cardiovascular disease prevention. *Postgrad. Med.* 2021; 133(1):28–41. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1783937>

20. Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., Isaacsohn J.L., Braeckman R.A., Soni P.N. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108(5): 682–690. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.015>

21. Welty F., Bistrian B., Driscoll D. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk. *JAMA* 2021; 325(13):1333. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0830>

22. Nissen S.E., Lincoff A.M., Nicholls S.J. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk-Reply. *JAMA* 2021; 325(1):1334–1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0839>

23. Jo S.H., Han S.H., Kim S.H., Eckel R.H., Koh K.K. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids: Hope or hype? *Atherosclerosis* 2021; 322:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.014>

24. Boden W.E., Baum S., Toth P.P., Fazio S., Bhatt D.L. Impact of expanded FDA indication for icosapent ethyl on enhanced cardiovascular residual risk reduction. *Future Cardiol.* 2021;17(1):155–174. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0106>

25. Pal A., Metherel A.H., Fiabane L., Buddenbaum N., Bazinet R.P., Shaikh S.R. Do Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Have the Potential to Compete against Each Other? *Nutrients* 2020; 12(12):3718. <https://doi.org/10.3390/nu12123718>

26. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22):2268–2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>

27. Djuricic I., Calder P.C. Pros and Cons of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Health. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023; 63:383–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-090208>

28. Boeldt D.S., Joss-Moore L. The wide reach of fatty acids and their metabolites. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2023; 560:111823. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111823>

29. Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as a Treatment Strategy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacol. Ther.* 2018; 181:108–125. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.007>

30. Joshi K., Gadgil M., Pandit A., Oti V., Kothapalli K.S.D., Brenna J.T. Dietary pattern regulates fatty acid desaturase 1 gene expression in Indian pregnant women to spare overall long chain polyunsaturated fatty acids levels. *Mol. Biol. Rep.* 2019; 46:687–693. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4524-x>

31. Graham I.M., Di Angelantonio E., Visseren F., De Bacquer D., Ference B.A., Timmis A., Halle M., Vardas P., Huculeci R., Cooney M.T. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): JACC Focus Seminar 4/8. European Society of Cardiology Cardiovascular Risk Collaboration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77(24):3046–3057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.052>

32. Pedro-Botet J., Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019; 31(Suppl.2):16–27 (in English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.003>

33. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.-R., Tokgozoglul., Wiklund O., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2020; 41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

34. Mosca L., Navar A.M., Wenger N.K. Reducing Cardiovascular Disease Risk in Women Beyond Statin Therapy: New Insights 2020. *J. Womens Health (Larchmt)* 2020; 29(8):1091–1100. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8189>

35. Averna M., Banach M., Bruckert E., Drexel H., Farnier M., Gaita D., Magni P., März W., Masana L., Mello E Silva A., Reiner Z., Ros E., Vrablik M., Zamboni A., Zamorano J.L., Stock J.K., Tokgozoglul., Catapano A.L. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 2021; 325:99–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039>

36. Bazarbashi N., Miller M. Icosapent ethyl: drug profile and evidence of reduced residual cardiovascular risk in patients with statin-managed LDL-C cholesterol. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2020; 18(4):175–180. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1749596>

37. Hu Y., Hu F.B., Manson J.E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *JAMA* 2019; 321(19):1835–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1001>

<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013543>

38. Dixon D.L. Catch of the Day: Icosapent Ethyl for Reducing Cardiovascular Risk. *Am. J. Med.* 2020; 133(7):802–804. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.006>

39. Ballantyne C.M., Manku M.S., Bays H.E., Philip S., Granowitz C., Doyle R.T.Jr, Juliano R.A. Icosapent Ethyl Effects on Fatty Acid Profiles in Statin-Treated Patients With High Triglycerides: The Randomized, Placebo-controlled AN-CHOR Study. *Cardiol. Ther.* 2019; 8(1):79–90. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-0131-8>

40. Zambon A., Pirillo A., Zambon S., Norata G.D., Catapano A.L. Omega n-3 Supplementation: Exploring the Cardiovascular Benefits Beyond Lipoprotein Reduction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020; 22(12):74. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00893-1>

41. Bhatt D.L., Steg P.G., Brinton E.A., Jacobson T.A., Miller M., Tardif J.C., Ketchum S.B., Doyle R.T.Jr, Murphy S.A., Soni P.N., Braeckman R.A., Juliano R.A., Ballantyne C.M. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. REDUCE-IT Investigators. *Clin. Cardiol.* 2017; 40(3):138–148. <https://doi.org/10.1002/clc.22692>

42. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., Oikawa S., Sasaki J., Hishida H., Itakura H., Kita T., Kitabatake A., Nakaya N., Sakata T., Shimada K., Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567):1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)

43. Chevalier L., Vachon A., Plourde M. Pharmacokinetics of Supplemental Omega-3 Fatty Acids Esterified in Monoglycerides, Ethyl Esters, or Triglycerides in Adults in a Randomized Crossover Trial. *J. Nutr.* 2021; 151(5):1111–1118. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa458>

44. Volpe M., Patrono C. The REDUCE-IT verdict on eicosapentaenoic acid and cardiovascular outcome challenged with STRENGTH. *Eur. Heart J.* 2021; 42(5):370–371. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1042>

45. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S., Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(16):1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>

46. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S., Mora S., Gibson H., Albert C.M., Gordon D., Copeland T, D'Agostino D., Friedenberg G., Ridge C., Bubes V., Giovannucci E.L., Willett W.C., Buring J.E.; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(1):23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>

47. ORIGIN Trial Investigators; Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Díaz R., Dyal L., Jung H., Maggiono A.P., Probstfield J., Ramachandran A., Riddle M.C., Rydén L.E., Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(4):309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>

48. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447–455. PMID: 10465168

49. Budenholzer B. In statin-treated patients at high CV risk, adding omega-3 fatty acids vs. corn oil to usual care did not reduce MACE. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174(4):JC40. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202104200-040>

50. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Associations of delta fatty acid desaturase gene polymorphisms with lipid metabolism disorders. *Russian Open Medical Journal* 2021; 10(4):e0403. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0403>

51. Brayner B., Kaur G., Keske M.A., Livingstone K.M. FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review. *Nutrients* 2018; 10(6):758. <https://doi.org/10.3390/nu10060758>

52. Zhang Q., Zhang L., Chen C., Li P., Lu B. The gut microbiota-artery axis: A bridge between dietary lipids and atherosclerosis? *Prog. Lipid Res.* 2023; 89:101209. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101209>

53. do Vale F.M., Diógenes M.J., Barbacena H.A. Controversies about the cardiovascular effects of OM3FA. Did inappropriate placebos skew clinical trial results? *Pharmacol. Res.* 2021; 164:105368. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105368>

54. Fernandez M.L., Blomquist S.A., Hallmark B., Chilton F.H. Omega-3 Supplementation and Heart Disease: A Population-Based Diet by Gene Analysis of Clinical Trial Outcomes. *Nutrients* 2021; 13(7):2154. <https://doi.org/10.3390/nu13072154>

55. Czumaj A., Śledziński T. Biological Role of Unsaturated Fatty Acid Desaturases in Health and Disease. *Nutrients* 2020; 12(2):356. <https://doi.org/10.3390/nu12020356>

56. Coltell O., Sorlí J.V., Asensio E.M., Barragán R., González J.I., Giménez-Alba I.M., Zanón-Moreno V., Estruch R., Ramírez-Sabio J.B., Pascual E.C., Ortega-Azorín C., Ordovas J.M., Corella D. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary

Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2020; 12(2):310. <https://doi.org/10.3390/nu12020310>

57. Mathieson I. Limited Evidence for Selection at the FADS Locus in Native American Populations. *Mol. Biol. Evol.* 2020; 37(7):2029–2033. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa064>

58. González-Becerra K., Ramos-Lopez O., Barrón-Cabrera E., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Martínez-López E., Martínez J.A. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1):178. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1120-6>

59. Yang B., Fritsche K.L., Beversdorf D.Q., Gu Z., Lee J.C., Folk W.R., Greenlief C.M., Sun G.Y. Yin-Yang mechanisms regulating peroxidation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the central nervous system. *Front. Neurol.* 2019; 10:642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00642>

60. Mason R.P., Libby P., Bhatt D.L. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40(5):1135–1147. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313286>

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Марина Владимировна Антоюк, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: antonyukm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Author information:

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Tatiana P. Novgorodtseva, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Yulia K. Denisenko, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: antonyukm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Tatiana A. Gvozdenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Поступила 31.01.2023
Принята к печати 16.02.2023

Received January 31, 2023
Accepted February 16, 2023