



К. О. Просоленко

Харківський національний медичний університет

## Гепато- та нефропротекторні аспекти використання омега-3-поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з метаболічним синдромом

Наведено сучасні дані щодо поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки і хронічної хвороби нирок у межах метаболічного синдрому. На підставі аналізу сучасних досліджень висвітлено роль і місце ω3-поліненасичених жирних кислот у лікуванні цих станів.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, метаболічний синдром, поліненасичені жирні кислоти.

Останнім часом дедалі актуальнішою стає проблема коморбідної патології, асоційованої з метаболічним синдромом (МС). Печінку розглядають як орган-мішень при МС, а неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) — як компонент МС [1, 9]. Сьогодні поширеність МС можна розцінювати як епідемію — на цю недугу страждають близько 25% дорослого населення. У США та на півночі Європи — найвищі показники поширеності МС [9]. Останнім часом ця проблема стала актуальною і для України. Популяційні дослідження дають підстави для висновку, що НАЖХП є найпоширенішим хронічним дифузним захворюванням печінки, при цьому близько 80% криптогенних цирозів печінки є наслідком НАЖХП [10, 17]. Статистичні дані останніх років свідчать про те, що НАЖХП трапляється у 20–30% дорослого населення західних країн та у 15% — азіатських. За останню чверть століття кількість хворих з тяжкими формами ожиріння (ОЖ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу подвоїлася. НАЖХП у хворих на ОЖ виявляють у 4,6 рази частіше, ніж у популяції [17, 18].

Дані останніх років [26, 46] свідчать про часте поєднання хронічної хвороби нирок (ХХН) і НАЖХП. За статистичними даними, кількість

zareєстрованих хворих з ХХН в Україні постійно зростає. В структурі ХХН провідне місце посідають хронічний пієлонефрит та хронічний гломерулонефрит [2].

Велику увагу приділяють вивченню ролі інсулінорезистентності (ІР) у патогенезі багатьох захворювань, насамперед це стосується когорти патологічних станів, які об'єднує МС. Загальновідомим є факт провідної ролі ІР у патогенезі НАЖХП [3], важливої її ролі в патогенезі ХХН [39, 44, 46], зокрема такого стану, як діабетична нефропатія. Останнім часом переконливо доведено факт підвищення серцево-судинного ризику як у пацієнтів з ХХН, так і у пацієнтів з НАЖХП, що суттєво впливає на тривалість їх життя [2, 36].

У роботах G. Targher доведено наявність взаємозв'язку між НАЖХП та підвищенням ризику розвитку ХХН при ЦД 2 типу. Останнім часом опубліковано результати досліджень, які свідчать про вплив НАЖХП на розвиток та прогресування ХХН за відсутності гіпертонічної хвороби та ЦД [7, 26].

Останнім часом також з'явилися переконливі дані щодо позитивних ефектів ω3-поліненасичених жирних кислот (ω3-ПНЖК) у лікуванні як НАЖХП, так і ХХН [33, 42].

Відомо, що ПНЖК є важливим есенціальним чинником харчування у зв'язку з їх участю у

формуванні біологічних мембран багатьох органів і тканин [14, 31]. Жирні кислоти (ЖК), будучи основним компонентом усіх видів ліпідів, розрізняються за довжиною вуглецевого ланцюга (коротко-, середньо- та довголанцюгові), наявністю подвійних зв'язків (насичені, мононенасичені і ПНЖК). Залежно від структурних особливостей ПНЖК виділяють сімейства  $\omega 3$ ,  $\omega 6$ ,  $\omega 7$  і  $\omega 9$  [45]. Синтез насичених ЖК шляхом послідовного подовження вуглецевого ланцюга відбувається в клітинах печінки, стінки кишечника, легеневої і жирової тканини, в тканинах мозку, нирок, лактуючої молочної залози.

Серед ненасичених ЖК найбільший інтерес становлять  $\omega 3$ -ПНЖК, які належать до незамінних, оскільки в організмі людини майже не синтезуються, а надходять з їжею.  $\omega 3$ -ПНЖК у великих кількостях містяться в риbachому жирі, насінні льону і деяких горіхах. Механізм дії  $\omega 3$ -ПНЖК пов'язаний з їх впливом на клітинні мембрани. Вбудовування  $\omega 3$ -ПНЖК у фосфоліпіди клітинних мембран спричиняє зміну фізіологічних та біофізичних властивостей останніх, що зумовлює низку ефектів: зниження в'язкості і проникності клітинних мембран, зміну активності рецепторів транспортних та сигнальних систем і, як наслідок, — зміну функції та структури іонних каналів.

$\omega 3$ -ПНЖК утворюються з  $\alpha$ -ліноленової кислоти. Основними з них є ейкозапентаєнова (ЕПК) і декозагексаєнова (ДГК) кислоти. Ці речовини перетворюються на активні метаболіти, зокрема молекули, відомі як резольвін і протектин. Ці нещодавно відкриті ліпідні продукти ще недостатньо вивчено, але, ймовірно, вони є посередниками і принаймні частково зумовлюють протизапальну дію  $\omega 3$ -ПНЖК [5, 49].

Більшість сприятливих ефектів застосування  $\omega 3$ -ПНЖК були підтверджені в клінічних дослідженнях у хворих кардіологічного профілю [11]. Включення в дієту хворих, які перенесли інфаркт міокарда,  $\omega 3$ -ПНЖК сприяло суттєвому зниженню смертності, зокрема серцево-судинної [39]. Терапевтичний ефект ПНЖК зумовлений їх антиатерогенною, тромболітичною і протизапальною дією.

Останнім часом активно вивчають гепато- та нефропротекторні ефекти  $\omega 3$ -ПНЖК у пацієнтів з МС. Насамперед досліджуються моделі НАЖХП.

Певне клінічне значення у патогенезі НАЖХП має співвідношення  $\omega 3$ - і  $\omega 6$ -ПНЖК ( $\omega 6:\omega 3$ ). Висловлено припущення, що співвідношення  $\omega 6:\omega 3$  має бути приблизно 3:1, але у зв'язку з тим, що сучасний раціон багатий на продукти, які містять  $\omega 6$ , це співвідношення може становити

15:1 [19]. Проведені дослідження виявили, що співвідношення  $\omega 6:\omega 3$  корелювало з кількістю тригліцеридів (ТГ) у печінці при НАЖХП (за даними біопсії) [46]. Також було доведено, що зниження серцево-судинного ризику пов'язано більшою мірою із загальною сумою  $\omega 3$ -ПНЖК, ніж із співвідношенням  $\omega 6:\omega 3$  [22]. Крім того, є думка, що низький загальний рівень  $\omega 3$ -ПНЖК, який виявляють у печінці пацієнтів з НАЖХП, безпосередньо пов'язаний з жировою дистрофією печінки, підвищенням параметрів окисного стресу і запаленням (при стеатогепатиті) [5, 38]. Відомо, що  $\omega 3$ -ПНЖК найсильніше знижують кількість ТГ у крові. Можливими механізмами гіпотригліцеридемічної дії можуть бути зниження (більше ніж на 50%) синтезу хіломікронів у кишечнику, полегшення контакту ненасичених хіломікронів з ліпопротеїназою, зниження синтезу ТГ у печінці [13, 40]. Установлено також, що  $\omega 3$ -ПНЖК зв'язуються з факторами транскрипції генів PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), що активує окиснення ЖК і SREBP (sterol regulatory element binding protein) — білка, який регулює шляхи синтезу ТГ, активуючи їх, знижуючи синтез і посилюючи катаболізм ЖК. У результаті знижується синтез ТГ і вихід ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) з печінки в кровоплин. Активатор проліферації пероксисом рецептора альфа (PPAR- $\alpha$ ) є фактором транскрипції і, як відомо, зменшує кількість ліпідів у плазмі крові, а також збільшує мітохондріальне  $\beta$ -окиснення [29]. Два дослідження НАЖХП з використанням шурів показали, що призначення агоніста PPAR- $\alpha$  може запобігти або спричинити зворотний розвиток змін печінки при стеатогепатиті [23, 24]. Цікаво, що, крім регресії стеатозу печінки, доведено наявність незалежної, протизапальної дії через PPAR- $\alpha$ -опосередковане пригнічення фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і інтерлейкіну-6 [35, 43]. Таким чином, ефект  $\omega 3$ -ПНЖК на PPAR- $\alpha$  виявляється підвищенням печінкового  $\beta$ -окиснення ліпідів та їх катаболізму, тоді як його вплив на SREBP-1 виявляється зниженням місцевого синтезу ліпідів.

$\omega 3$ -ПНЖК також є лігандами для PPAR- $\gamma$  [32]. У дослідженні здорових осіб було показано, що прийом препаратів  $\omega 3$ -ПНЖК сприяв збільшенню окиснення жиру і збільшенню чутливості до інсуліну [14].  $\omega 3$ -ПНЖК можуть пригнічувати надходження глюкози в гепатоцити і печінковий ліпогенез шляхом регулювання експресії ядерного чинника гепатоцитів-4 $\alpha$ .

У зв'язку з тим, що  $\omega 3$ -ПНЖК збільшують плинність клітинних мембран, підвищуючи тим

самим чутливість тканин до інсуліну, і є субстратом для синтезу простагландинів, які сприяють збільшенню кількості інсулінових рецепторів, їх використовують для профілактики та лікування ЦД як 1, так і 2 типу, з яким тісно асоційована НАЖХП та ХХН [46].

$\omega$ 3-ПНЖК також спричиняють зниження жирової дистрофії печінки у щурів. В експериментах, пов'язаних з певними аліментарними впливами, які призводили до появи стеатозу печінки і підвищення рівня ферментів печінки,  $\omega$ 3-ПНЖК запобігали виникненню жирової дистрофії печінки [6, 21, 30].

Протизапальний ефект  $\omega$ 3-ПНЖК, зумовлений зниженням продукції прозапальних ейкозаноїдів (простагландину  $E_2$ , лейкотрієну  $B_4$ ), збільшенням продукції протизапальних ейкозаноїдів (простагландину  $E_3$ , лейкотрієну  $B_5$ ), зменшенням (за рахунок пригнічення синтезу лейкотрієну  $B_4$ ) вироблення фактора агрегації тромбоцитів та інтерлейкіну-1, дає змогу застосовувати  $\omega$ 3-ПНЖК для лікування і профілактики різних запальних захворювань [14, 27].

Протизапальний ефект  $\omega$ 3-ПНЖК, імовірно, частково опосередковується через вплив на PPAR- $\alpha$ . На щурах з НАЖХП було показано, що призначення  $\omega$ 3-ПНЖК сприяло зменшенню вмісту прозапальних лейкотрієнів і простагландинів [12]. Вони також модулювали запальну відповідь шляхом зменшення ФНП- $\alpha$  [8, 44] та адипонектину — потужного гормону, який виробляється в жировій тканині [20, 21].

Опубліковано результати кількох клінічних випробувань, в яких досліджували терапевтичний ефект  $\omega$ 3-ПНЖК у пацієнтів з НАЖХП. У двох інших дослідженнях вивчали вплив  $\omega$ 3-ПНЖК на сироватковий рівень адипонектину та жирову дистрофію печінки. Ці випробування були різної тривалості і в них використано різні препарати  $\omega$ 3-ПНЖК. Оптимальний склад, дози і тривалість прийому препаратів  $\omega$ 3-ПНЖК досі не визначено. В усіх випробуваннях відзначено хорошу переносність лікування пацієнтами.

Перше дослідження [33] було відкритим, у нього було включено 56 хворих з ознаками «жирної печінки» на ультрасонограмах і клінічним діагнозом НАЖХП. З них 42 отримували 1 г  $\omega$ 3-ПНЖК на добу. У групу контролю було включено 14 пацієнтів, які не отримували жодних медикаментів. Динаміку змін відстежували за допомогою УЗД з доплерографією. Через 12 міс відзначено регрес жирової дистрофії печінки в основній групі з поліпшенням стану печінки у 64 % учасників. При цьому не виявлено жодних змін у поширеності і тяжкості стеатозу у

групі контролю. В основній групі зафіксовано також ознаки значного поліпшення рівня в сироватці крові трансаміназ, глюкози в крові і ТГ. Співвідношення  $\omega$ 6 :  $\omega$ 3 зменшилося.

Дослідження L. Spadaro та співавт. [33] включало 40 пацієнтів з клінічним діагнозом НАЖХП. Учасників сліпим методом було розподілено на дві групи. Обидві групи отримували однакові дієтичні рекомендації. Пацієнти основної групи додатково отримували 2 г ПНЖК на добу протягом 6 міс. Проводили оцінку ультрасонографічних параметрів, функціональних проб печінки та індексу ІР (модель НОМА). Групи були порівнянні за віком, співвідношенням статей, індексу маси тіла та ІР. По 2 пацієнти в кожній групі не закінчили дослідження з різних причин.

Результати засвідчили поліпшення біохімічних параметрів сироватки: зменшення рівня ТГ,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази та аланінамінотрансферази (АЛТ) у групі пацієнтів, які отримували  $\omega$ 3-ПНЖК. Позитивної динаміки лабораторних показників після 6 міс лікування в контрольній групі не зафіксовано. В основній групі відзначено зниження величини ІР та вмісту ФНП- $\alpha$ . За даними ультрасонографії, регрес жирової інфільтрації мав місце у 83 % пацієнтів в основній групі, зокрема в 33 % випадків — до норми, тоді як у контрольній групі у 72 % осіб вираженість стеатозу залишилася без змін і не було пацієнтів з нормальною ультрасонографічною характеристикою печінки.

У дослідження N. Tanaka (2008) було залучено 23 пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом (НАСТ), підтвердженим гістологічно, які отримували 2,7 г ЕПК щодня протягом 12 міс [47]. Контрольної групи не було. Лише 7 учасників погодилися повторити біопсію в кінці лікування. Оцінювали результати біохімічного та ультрасонографічного досліджень. Усі пацієнти завершили дослідження. Наприкінці дослідження відзначено регрес жирової інфільтрації печінки за даними УЗД. У 6 із 7 пацієнтів, яким проведено повторну біопсію, зафіксовано регрес стеатозу, запалення і фіброзу. Рівень трансаміназ, холестерину та вільних ЖК значно знизився. Не було змін у вмісті ТГ, ліпопротеїнів високої щільності, глюкози натще, адипонектину в сироватці крові, індекс ІР також не змінився. Сироватковий вміст ФНП- $\alpha$  зменшився, але зміни були статистично достовірними. Рівень тіоредоксину (показник, пов'язаний з окисним стресом у печінці) також покращився.

Це було єдине дослідження  $\omega$ 3-ПНЖК, виконане на людях, з контролем гістологічних показників, які є найінформативнішими щодо стану

печінки. Хоча це дослідження є ще одним доказом переваг використання  $\omega$ 3-ПНЖК при НАЖХП, відсутність рандомізації, контролю та невелика вибірка не дають підстави зробити чіткі висновки за його результатами.

F. Zhu та співавт. [50] провели рандомізоване клінічне дослідження ефективності  $\omega$ 3-ПНЖК у 144 пацієнтів з НАЖХП і дисліпідемією. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: група А додатково до стандартної дієти отримувала 2 г туюленячого жиру, який містить у великій кількості  $\omega$ 3-ПНЖК, тричі на добу, а група В – рекомендовану дієту і 2 г плацебо тричі на добу. Тривалість лікування становила 24 тиж. Оцінювали зміни рівня АЛТ і ліпідів у сироватці крові, вираженість симптомів (дискомфорт або біль у печінці, слабкість, здуття живота, нудота) та ультразвукові характеристики печінки. В кінці періоду лікування загальний бал симптомів, рівень АЛТ і тригліцеридів знизилися більше ( $p < 0,01$ ) у групі А. При проведенні ультрасонографії нормалізацію або поліпшення ультразвукових показників печінки виявлено у 19,70 і 53,03 % пацієнтів групи А відповідно. У групі В лише у 7,35 % пацієнтів досягнуто повної регресії стеатозу ( $p = 0,04$ ), а 35,29 % мали деяке поліпшення ( $p = 0,04$ ), у 64,71 % пацієнтів позитивних змін не зафіксовано. У частини пацієнтів, які отримують лише стандартну рекомендовану дієту, стан печінки може поліпшуватися без додавання будь-яких лікарських засобів. Результати дослідження, проведеного F. Sofi та співавт. (2010) [41], становлять особливий інтерес, незважаючи на малу вибірку. Проведено оцінку ефективності призначення оливкової олії (багата на ПНЖК) у пацієнтів з НАЖХП. Шість пацієнтів отримували 5 мл/добу оливкової олії протягом 1 року, а 5 склали групу контролю. Досліджували вміст трансаміназ та ліпідів у сироватці крові, рівень адипонектину, проводили ультрасонографію. У цьому дослідженні на відміну від інших  $\omega$ 3-ПНЖК потрапляли в організм у складі оливкової олії, а не в капсулах. Оливкова олія є одним з головних продуктів середземноморської дієти. В кінці лікування у пацієнтів спостерігалось значне ( $p < 0,05$ ) поліпшення ехоструктури печінки та показників кровоплину, трансаміназ і ТГ ( $p = 0,04$ ), а також рівня адипонектину ( $p = 0,04$ ).

У 2007 р. проведено одиночне сліпе рандомізоване пілотне дослідження, в якому вивчали вплив ЕПК на сироватковий рівень адипонектину у 52 японських пацієнтів з ОЖ і ознаками МС [25]. Частина пацієнтів отримувала лише дієтичні рекомендації, решта – додатково 1,8 г ЕПК

протягом 3 міс. Відзначено збільшення вмісту адипонектину в плазмі крові в групі, де приймали ЕПК, але стан печінки не досліджували.

Дослідження M.N. Di Mino, V. Nobili та G. L. Vega [16, 37, 49] виявили позитивний вплив  $\omega$ 3-ПНЖК на обмін ТГ і вміст жиру у печінці у пацієнтів з НАЖХП. Є інформація про рандомізоване багатоцентрове контрольоване дослідження W. Janczyk та співавт. (2013), результати якого поки що не представлені [28].

Теоретичні передумови призначення  $\omega$ 3-ПНЖК у пацієнтів з ХХН є очевидними і зумовлені наявністю ефектів, зазначених вище. Щодо розвитку ХХН у межах МС, то важливе значення в цьому процесі має дисліпідемія (один з основних компонентів МС).

«Нефротоксична» дія ліпідів широко досліджується з 1982 р., коли J. Moorhead запропонував теорію про шкідливу дію гіперліпідемії на ендотелій капілярів клубочків. З'ясовано, що мезангіальні клітини, які мають рецептори до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зв'язують і окиснюють їх, це запускає каскад синтезу цитокінів, які стимулюють проліферацію мезангію і розвиток гломерулосклерозу. Крім цього, ліпопротеїни, осідаючи в канальцях нирок, індукують тубулоінтерстиціальні процеси, склероз інтерстицію і розвиток ниркової недостатності. У разі надмірного накопичення великих ліпідних включень мезангіальні клітини, макрофаги та епітеліальні клітини канальців в інтерстиції клітини набувають вигляду «пінистих» [4, 11]. При діабетичній нефропатії ці процеси є вираженішими [46]. Вважається, що найбільше пошкодження клубочків нирок спричиняє високий рівень загального холестерину в сироватці (ЗХС). Гіперхолестеринова дієта в експериментальних тварин спричиняє появу в клубочках ліпідних депозитів, моноцитарної інфільтрації і збільшення мезангіального матриксу. Паралельно зростання рівня ЗХС наростає протеїнурія і кількість склерозованих клубочків. Клінічними дослідженнями встановлено, що гіперліпідемія за будь-якої форми нефропатії прискорює прогресування ниркової недостатності, причому швидкість прогресування залежить від рівня ліпідів у сироватці [2, 39].

Необхідність корекції ліпідних порушень у хворих з ХХН є очевидною вже на ранніх стадіях захворювання [2, 34, 48]. Гіполіпідемічна терапія на сьогодні – це найважливіший елемент нефропротективної стратегії, спрямованої на гальмування прогресування ХХН. Вона запобігає або надовго відтермінує розвиток ниркової недостатності. Спроби знайти альтернативні методи

корекції дисліпідемії та запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із захворюваннями нирок робилися неодноразово, зокрема із застосуванням ПНЖК [13]. Добре вивчено ефективність  $\omega$ 3-ПНЖК щодо запобігання ускладненням у кардіологічних хворих, проте досліджень щодо запобігання серцево-судинним ускладненням у хворих з ХХН проведено небагато [15, 39]. Показано, що при вираженості як традиційних, так і специфічних для пацієнтів, які потребують діалізу, чинників серцево-судинного ризику застосування  $\omega$ 3-ПНЖК сприяє достовірному поліпшенню ліпідного спектра у хворих з 5-ю стадією ХХН переважно за рахунок зниження гіпертригліцеридемії та зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Дослідження OPASN, проведене у пацієнтів, які отримують хронічний гемодіаліз, продемонструвало зменшення частоти серцево-судинних подій, особливо раптової смерті, навіть серед пацієнтів, у яких значного ефекту на ліпідний спектр не досягнуто.

Крім гіполіпідемічної дії, вивчено також інші ефекти ПНЖК. Зокрема, вони значущо знижують

частоту тромбозів судинного доступу у діалітичних хворих [11, 30]. Крім того, великий інтерес становить вплив ПНЖК на стан запального статусу, зокрема за рахунок зменшення утворення лейкотрієнів, які відіграють певну роль у прогресуванні атеросклерозу у цієї категорії хворих. Також повідомляється про поліпшення стану провідної системи серця і зниження частоти інфарктів на тлі 2-річного застосування ПНЖК [45].

Таким чином, проведений аналіз сучасних тенденцій щодо тактики лікування пацієнтів з МС виявив, що препарати  $\omega$ 3-ПНЖК можуть бути перспективними у цієї категорії хворих. На сьогодні більшість проведених досліджень препаратів  $\omega$ 3-ПНЖК у пацієнтів з НАЖХП та ХХН при МС свідчать про наявність у них гепато- та нефропротективних властивостей. Призначення  $\omega$ 3-ПНЖК дає змогу лікарю впливати на важливі механізми патогенезу як НАЖХП, так і ХХН. Часте поєднання цих станів у межах МС і негативний вплив на серцево-судинний ризик, прогноз захворювання та життя потребує подальшого дослідження терапевтичних стратегій у цієї категорії хворих.

## Список літератури

1. Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. Поражение печени при инсулинорезистентности // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 14—19.
2. Иванов Д. Д. Лекции по нефрологии. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2011. — 196 с.
3. Колина И. Б. Влияние нарушений липидного обмена на течение и прогноз хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом: Дис. ...канд. мед. наук. — М., 2002.
4. Фадєєнко Г. Д., Просолєнко К. А., Колєснєнєв Е. В. Роль ожирєння як компонента метаболічного синдрому у виникненні та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 2 (40). — С. 4—10.
5. Allard J. P., Aghdassi E., Mohammed S. et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48. — P. 300—307.
6. Alwayn I. P., Gura K., Nose V. et al. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease // Pediatr. Res. — 2005. — Vol. 57. — P. 445—452.
7. Arase Y., Suzuki F., Kobayashi M. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease // Intern. Med. — 2011. — Vol. 50 (10). — P. 1081—1087.
8. Babcock T., Helton W. S., Espat N. J. Eicosapentaenoic acid (EPA): an antiinflammatory omega-3 fat with potential clinical applications // Nutrition. — 2000. — Vol. 16. — P. 1116—1118.
9. Bayard M., Holt J., Boroughs E. Non-alcoholic fatty liver disease // Am. Fam. Physician. — 2006. — Vol. 73. — P. 1961—1968.
10. Bellentani S., Bedogni G., Miglioli L. et al. The epidemiology of fatty liver // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — P. 1087—1093.
11. Bowden R. G., Wilson R. L., Gentile M. et al. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluoroethylene grafts // J. Ren. Nutr. — 2007. — Vol. 17 (2). — P. 126—131.
12. Broughton K. S., Wade J. W. Total fat and  $\omega$ 3: $\omega$ 6 fat ratios influence eicosanoid production in mice // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132. — P. 88—94.
13. Christensen J. H., Schmidt E. B.  $\omega$ 3-Polyunsaturated fatty acids, lipids and lipoproteins in end-stage renal disease // Clin. Lipidol. — 2011. — Vol. 6 (5). — P. 563—576.
14. Delarue J., Couet C., Cohen R. et al. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270. — P. E353—362.
15. De Caterina R.  $\omega$ 3 fatty acids in cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364 (25). — P. 2439—2450.
16. Di Minno M. N., Russolillo A., Lupoli R. et al. Effects of  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 6395—6400.
17. Dowman J. K., Tomlinson J. W., Newsome P. N. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33 (5). — P. 525—540.
18. Durazzo M., Belci P., Collo A. et al. Focus on therapeutic strategies of nonalcoholic fatty liver disease // Int. J. Hepatol. — 2012 / <http://dx.doi.org/10.1155/2012/464706>.
19. El-Badry A. M., Graf R., Clavien P. A. Omega 3—Omega 6: what is right for the liver // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47. — P. 718—725.
20. Flachs P., Mohamed-Ali V., Horakova O. et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet // Diabetol. — 2006. — Vol. 49. — P. 394—397.

21. Gonzalez-Periz A, Horrillo R, Ferre N. et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins // *FASEB J.* — 2009. — Vol. 23. — P. 1946—1957.
22. Griffin B.A. How relevant is the ratio of dietary  $\omega 6$  to  $\omega 3$  polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 57—62.
23. Ip E, Farrell G., Hall P. et al. Administration of the potent PPAR-alpha agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1286—1296.
24. Ip E, Farrell G.C., Robertson G. et al. Central role of PPAR-alpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — P. 123—132.
25. Itoh M., Suganami T., Satoh N. et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 1918—1925.
26. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK // *Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 406—412.
27. Harper C.R., Jacobson T.A. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51 (25). — P. 2375—2384.
28. Janczyk W., Socha P., Lebensztejn D. et al. Omega-3 fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: design and rationale of randomized controlled trial // *BMC Pediatrics.* — 2013. — Vol. 13 (23). — P. 85—94.
29. Jump D.B., Botolin D., Wang Y. et al. Docosahexaenoic acid (DHA) and hepatic gene transcription // *Chem. Phys. Lipids.* — 2008. — Vol. 153. — P. 3—13.
30. Kajikawa S., Harada T., Kawashima A. et al. Highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat/high-sucrose diet-fed mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* — 2009. — Vol. 80. — P. 229—238.
31. Khajehdehi P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients // *J. Ren. Nutr.* — 2000. — Vol. 10 (4). — P. 191—195.
32. Marx N., Duez H., Fruchart J.C., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 1168—1178.
33. Masterton G.S., Plevris J.N., Hayes P.C. Review article: omega-3 fatty acids — a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31 (7). — P. 679—692.
34. Muntner P., He J., Astor B.C. et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 529—538.
35. Nagasawa T., Inada Y., Nakano S. et al. Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPAR-delta agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet // *Eur. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 536. — P. 182—191.
36. Ninomiya T., Kiyohara Y., Kubo M. et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study // *Am. J. Kidney Dis.* — 2006. — Vol. 48. — P. 383—391.
37. Nobili V., Bedogni G., Alisi A. et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial // *Arch. Dis. Child.* — 2011. — Vol. 96. — P. 350—353.
38. Puri P., Baillie R.A., Wiest M.M. et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1081—1090.
39. Saravanan P., Davidson N.C., Schmidt E.B., Calder P.C. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids // *Lancet.* — 2011. — Vol. 376 (9740). — P. 540—550.
40. Scorletti E., Byrne C.D. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease // *Ann. Rev. Nutr.* — 2013. — Vol. 33. — P. 231—248.
41. Sofi F., Giangrandi I., Cesari F. et al. Effects of a 1-year dietary intervention with  $\omega 3$ -polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2010. — Vol. 61. — P. 792—802.
42. Steiber A. Omega-3-fatty acids may benefit dialysis patients // *Clin. Hypertens.* — 2010. — Vol. 32. — P. 137—144.
43. Stienstra R., Mandart S., Patsouris D. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against obesity-induced hepatic inflammation // *Endocrinol.* — 2007. — Vol. 148. — P. 2753—2763.
44. Svegliati-Baroni G., Candelaresi C., Saccomanno S. et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and  $\omega 3$ -polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 169. — P. 846—860.
45. Svensson M., Schmidt E.B., Jorgensen K.A., Christensen J.H.  $\omega 3$ -Fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 1 (4). — P. 780—786.
46. Targher G., Chonchol M., Zoppini G. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link? // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54. — P. 1020—1029.
47. Tanaka N., Sano K., Horiuchi A. et al. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 42. — P. 413—418.
48. Vaziri N.D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences // *Am. J. Physiol. — Ren. Physiol.* — 2005. — Vol. 290. — P. F262—F272.
49. Vega G.L., Chandalia M., Szczepaniak L.S. et al. Effects of  $\omega 3$ -fatty acids on hepatic triglyceride content in humans // *J. Invest. Med.* — 2008. — Vol. 56. — P. 780—785.
50. Zhu F.S., Liu S., Chen X.M. et al. Effects of  $\omega 3$ -polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 6395—6400.

К. А. Просоленко

Харьковский национальный медицинский университет

## Гепато- и нефропротекторные аспекты использования омега-3-полиненасыщенных жирных кислот у пациентов с метаболическим синдромом

Приведены современные данные о сочетании неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек в рамках метаболического синдрома. На основе анализа современных исследований освещена роль и место  $\omega 3$ -полиненасыщенных жирных кислот в лечении этих состояний.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, полиненасыщенные жирные кислоты.

K. A. Prosolenko

Kharkiv National Medical University

## Hepato- and nephroprotective aspects of the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with metabolic syndrome

The article present the recent data on the combination of non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease at the frames of metabolic syndrome. On the basis of the analysis of current investigations, the author outlines the role and place of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of these disorders.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease chronic kidney disease, metabolic syndrome, polyunsaturated fatty acids.

---

### Контактна інформація

Просолєнко Костянтин Олександрович, к. мед. н., асистент кафедри

61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а

E-mail: prosolenko2005@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 8 жовтня 2013 р.*