

А.М. Шиш, С.М. Пивовар, Т.В. Кукоба, А.В. Коцюруба, О.О. Мойбенко

Вплив модифікації жирнокислотного складу клітинних мембран на адренергічну реактивність серця та судин

Исследовали влияния ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на реактивность сердца и сосудов интактных животных. В опытах на изолированных сердцах крыс (метод Лангендорфа) и изолированной перфузируемой полоске аорты показано, что наряду со снижением содержания арахидоновой кислоты из семейства ω -6 и повышением содержания ПНЖК из семейства ω -3 (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) в мембранах клеток при действии норадреналина в возрастающих концентрациях, наблюдалось уменьшение реактивности сердца и сосудов на адренергические воздействия. Кроме того показано, что после потребления животными ω -3 ПНЖК как в крови, так и в ткани сердца увеличивается содержание стабильного метаболита оксида азота NO_3^- ; что, с нашей точки зрения, может объяснять уменьшение адренергических реакций.

ВСТУП

Численними дослідженнями, проведеними в різних країнах світу показано, що постійний прийом з їжею морепродуктів, багатих на ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), зумовлює зменшення частоти захворюваності на ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда, артеріальну гіпертензію, інсульт, в основі яких лежить порушення гомеостазу серцево-судинної системи [10, 16, 23]. Зміна складу ПНЖК визначає плинність клітинних мембран, модулює активність ферментів і транспортних молекул, вбудованих у мембрани, впливає на чутливість клітин до дії різних лігандів (гормонів, імуноглобулінів, цитокінів) і призводить до модифікацій спектра ейкозаноїдів [21, 23]. Відомо, що ейкозапентаєнова (ЕПК) і докозагексаєнова (ДГК) кислоти із сімейства ω -3 та арахідонова кислота (АК) із сімейства ω -6 ПНЖК є конкурентами за місце у складі фосфоліпідів мембран. Метаболіти АК відіграють

значну роль у процесах тромбоутворення, розвитку констрикторних реакцій судин, у запальних процесах, активації утворення вільних радикалів. Метаболіти ЕПК і ДГК, навпаки, знижують агрегацію тромбоцитів, викликають вазодилатацію, виявляють виражену протизапальну дію [1, 6, 15, 11]. Однак кардіопротекторні механізми впливу ω -3 ПНЖК недостатньо вивчено, також невідомо, як змінюється реактивність ізольованого серця до впливу адренергічних подразників при модифікації мембран. У більшості експериментальних робіт вивчали дію ω -3 ПНЖК на реактивність судин у тварин з різною патологією [12, 20, 22]. Водночас практично немає відомостей про зміни реактивності серця та судин на адренергічні подразники при модифікації фосфоліпідних мембран у інтактних тварин.

Мета нашої роботи – дослідження впливу ω -3 ПНЖК на жирнокислотний склад фосфоліпідів клітинних мембран і на адренергічні реакції серця та судин інтактних щурів.

© А.М. Шиш, С.М. Пивовар, Т.В. Кукоба, А.В. Коцюруба, О.О. Мойбенко

МЕТОДИКА

Для експериментів використовували самців щурів лінії Вістар масою 280–300 г. Тварин було розподілено на дві групи по 10 у кожній. До I (контрольної) групи ввійшли щури, яких утримували на стандартному раціоні віварію, до II – тварини, що отримували ω -3 ПНЖК у вигляді препарату епадол, який додавали до повсякденного раціону (0,1 мл / 100 г) протягом 4 тиж. Тварин анестезували уретаном (1,9 г/кг), відкривали грудну порожнину на рівні з'єднання ребер і груднини, видаляли серце та одразу поміщали його в льодяний розчин Кребса – Хензелейта. Для перфузії серце підвищували на металеву канюлю, діаметр якої відповідав діаметрові аорти. Серце перфузували ретроградно за класичним методом Лангендорфа буферним бікарбонатним розчином Кребса – Хензелейта (нмоль/л): NaCl – 118,2, NaHCO₃ – 25,0, KCl – 4,8, MgSO₄ – 1,2, K₂HPO₄ – 1,2, CaCl₂ – 2,4, глюкоза – 12. Розчин фільтрували та насичували газовою сумішшю 95% O₂ і 5% CO₂. Перфузійну систему терморегулювали на рівні 37°C. Швидкість перфузуючого потоку контролювали перистальтичним насосом при підтриманні постійного об'єму перфузії в коронарних судинах (12,0 мл/хв). Реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС), тиск у лівому шлуночку серця (за змінами тиску в латексному балончику, що вводився в лівий шлуночок), а також першу похідну – dP/dt. Реєстрацію здійснювали за допомогою приладу Mingograf 34 фірми “Elema” (Швеція). Реактивність ізольованого серця щурів оцінювали за величиною адренергічної реакції при додаванні нор-адреналіну (НА) у перфузуючий розчин. Концентрація НА у розчині була від 1 нмоль/л до 1 мкмоль/л. Вазомоторні реакції судин досліджували на ізольованих кільцях грудної аорти щурів, які перфузували нормальним розчином Кребса при 37°C. Ізольовані судинні кільця мали діаметр 2 мм і ширину 1,5 мм. Усі тестування

судинних препаратів проводили в ізометричному режимі при початково заданій напруженості. Зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран у гомогенатах тканини серця визначали методом газорідинної хроматографії [3], оцінюючи вміст вільних ПНЖК із сімейства ω -6 (АК) і ω -3 (ЕПК і ДГК). Вміст ω -3 і ω -6 ПНЖК виражали у відсотковому відношенні до загальної суми жирних кислот (насичених і ненасичених) прийнятих за 100%. Окрім змін вмісту вільної АК визначали концентрацію її важливих метаболітів – лейкотриєну C₄ (ЛТС₄) і тромбоксану B₂ (ТxB₂) за допомогою RIA-методу з використанням реактивів фірми “Du pont” (Франція) і “Amersham” (Великобританія) (³H]-ЛТС₄ та ³H]-ТxB₂ RIA kit відповідно). Концентрацію стабільного метаболіту оксиду азоту (NO) – нітрат-аніона (NO₃⁻) визначали за допомогою спектрофотометричного методу у власній модифікації, а саме: замість стрихніну використовували його гідроксильоване похідне – 10,11-диметоксистрихнін (бруцин). До 0,5 мл надосадової фракції проб додавали 1,5 мл бруцинового реактиву (60 мг бруцину у 100 мл 48%-ї сірчаної кислоти). До контрольних проб додавали 0,5 мл бідистильованої води. Проби інкубували протягом 10 хв на водяній бані при 100°C. Після швидкого їх охолодження визначали екстинцію при довжині хвилі 405 нм. Вміст NO₃⁻ розраховували за калібрувальною кривою, побудованою для стандартних розчинів NaNO₃⁻.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами хроматографічного аналізу було встановлено, що збагачення раціону тварин ω -3 ПНЖК тваринного походження (препарат епадол) протягом 4 тиж призводить до модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран при

заміщенні в них ω -6 на ω -3 ПНЖК. У фосфоліпідах мембран кардіоміоцитів вміст АК (C20:4) достовірно знижувався в 1,2 рази порівняно з контролем. При цьому загальний вміст ПНЖК з родини ω -3 у клітинних мембранах збільшувався найістотніше за рахунок ЕПК (C20:5), вміст якої підвищився у 6,9 рази. Вміст ДГК (C22:5) у тканині міокарда з модифікованими мембранами збільшувався в 1,4 рази щодо контролю. Спостерігалось статистично значиме збільшення співвідношення суми вмісту ω -3/ ω -6 ПНЖК (на 20,4 % у бік підвищення вмісту ω -3 ПНЖК). Зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран міокарда представлено у таблиці. Одержані нами результати підтверджуються даними інших дослідників [1, 2, 23], які виявили, що однією з власти-

востей ω -3 ПНЖК є здатність модифікувати жирнокислотний склад фосфоліпідів плазми. Під впливом цих кислот у сарколемі кардіоміоцитів збільшується співвідношення вмісту ЕПК/АК – двох найважливіших попередників простагландинів з вазодилататорними властивостями, а також зменшується вміст лейкотриєнів і тромбоксанів з вазоконстрикторною дією. У наших дослідах зменшення вмісту АК у тканині міокарда супроводжувалося суттєвим зниженням утворення її активних вазоконстрикторних метаболітів – ЛТС₄ у 3 рази (рис. 1,а) і ТхВ₂ у 1,9 рази (рис. 1,б). Як відомо, ці метаболіти АК також активують агрегацію тромбоцитів і сприяють прогресуванню запальних процесів [17, 20]. У той же час метаболіти ω -3 ПНЖК мають більш низьку біологічну активність [1, 15]. Експериментальні дослідження [7, 16, 21] показали, що продукт ω -3 ПНЖК – ТхВ₃ не має проагрегаційного ефекту, не впливає на згущення крові та є слабким вазоконстриктором. ЛТС₅, на відміну від ЛТС₄, не підсилює хемотаксис нейтрофілів та є досить слабким прозапальним агентом.

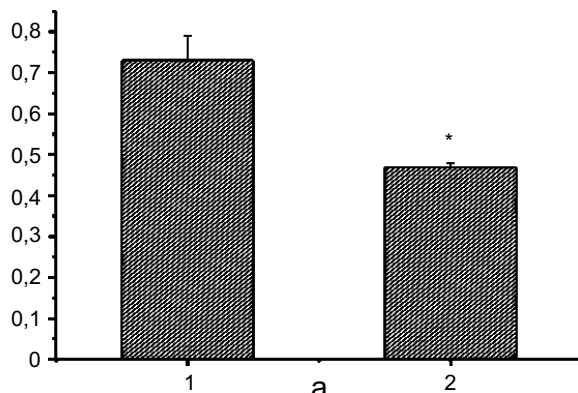
Проведені нами дослідження на ізольованому серці щура показали, що введення НА у перфузат у зростаючих концентраціях у контролі призводило до дозозалежних змін усіх показників, що вивчалися. Цей

Вміст (%) ω -3 і ω -6 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у мембранах кардіоміоцитів щурів при застосуванні епадолу (M±m;n=10)

ПНЖК	Контроль	Дослід
ω-6		
лінолева (C18:2)	24,27±1,0	19,0±0,14*
арахідонова (C20:4)	23,42±0,93	19,69±0,90*
ω-3		
ліноленова (C18:3)	0,76±0,19	0,77±0,11
ейкозапентаснова (C20:5)	0,23±0,06	1,59±0,17*
докозагексаснова (C22:6)	10,65±0,94	14,97±0,60*

* P< 0,05 порівняно з контролем.

пмоль/мг білка



пмоль/мг білка

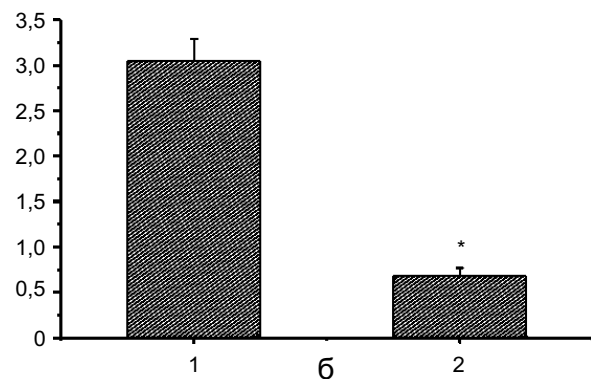


Рис. 1. Вміст лейкотриєну C₄ (а) та тромбоксану B₂ (б) в тканині міокарда щурів: 1 – контроль, 2 – тварини, що споживали ω -3 поліненасичені жирні кислоти.

* P<0,05 порівняно з контролем (тут і на рис. 2–5)

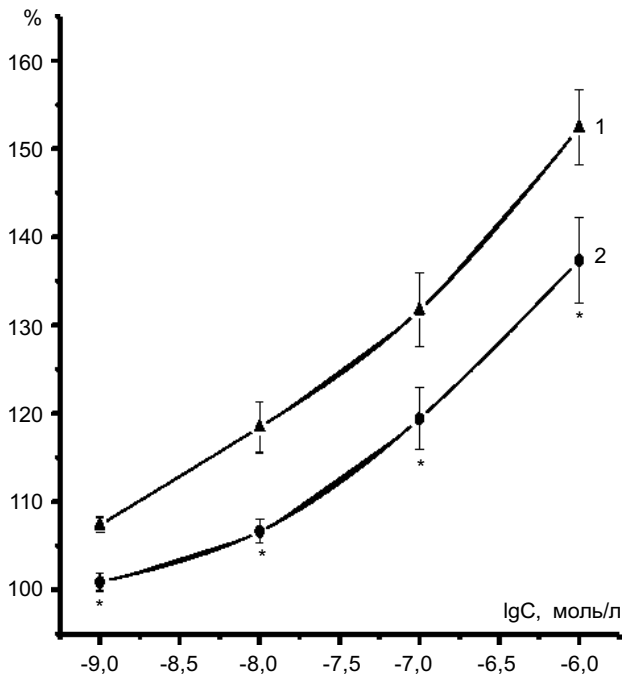


Рис. 2. Вплив ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) на зміну скорочувальної функції ізолюваного серця щура при дії норадреналіну.

За віссю абсцис – логарифм діючої концентрації норадреналіну; за віссю ординат – систолічний тиск у латексному балоні, введеному у влівий шлуночок серця (у відсотках від вихідного рівня); 1 – контроль, 2 – тварини, що споживали ω -3 ПНЖК

ефект зберігався і у щурів, що приймали ω -3 ПНЖК. Однак адренергічні інотропні реакції сердець з модифікованими мембранами були значно слабшими порівняно з контролем (рис. 2). Так, при дії НА у дозі 1 нмоль/л на серця з модифікованими мембранами іотропний ефект не спостерігався, тоді як у контролі – 7 % від вихідного рівня. Інтенсивність іотропних реакцій сердець з модифікованими мембранами на НА у дозі 10 нмоль/л була на 11,8 % ($P < 0,05$) нижчою, ніж у контрольних щурів. Такий самий ефект зберігався і при застосуванні більших доз НА: при 100 нмоль/л тиск у лівому шлуночку тварин, що

споживали ω -3 ПНЖК, був меншим на 12,3 %, а при 1 мкмоль/л – на 15,1 % стосовно контролю (див. рис. 2). Швидкість скорочення серцевого м'яза при дії застосованих доз НА була у середньому на 19,6 % ($P < 0,05$) меншою щодо контролю. Таким чином, інотропний вплив НА на препарат ізолюваного серця з модифікованими мембранами, був значно меншим порівняно зі впливом на серце щура за умов контролю. Зменшувалися також хронотропні реакції сердець на НА. Так, у контрольних тварин ЧСС при дії НА була в середньому на 15 % ($P < 0,05$) більшою, ніж у тварин, які приймали ω -3 ПНЖК (рис. 3). Отримані результати свідчать, що застосування ω -3 ПНЖК сприяє зменшенню реактивності серця на НА. Деякі дослідники [8, 9] вважають, що зменшення реакції на адреноагоніст залежить від інгібуючого впливу ω -3 ПНЖК на біосинтез АК і зміни спектра ейкозаноїдів. Інші [4] передбачають, що це може бути пов'язано зі зменшенням спорідненості агоністів до адренорецепторів. Модифікація фосфоліпідної

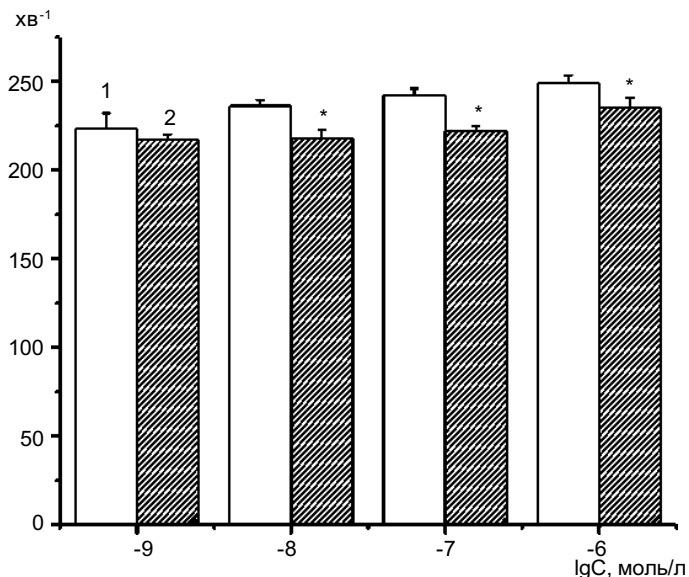


Рис. 3. Частота серцевих скорочень при дії норадреналіну: 1 – контроль, 2 – тварини, що споживали ω -3 поліненасичені жирні кислоти

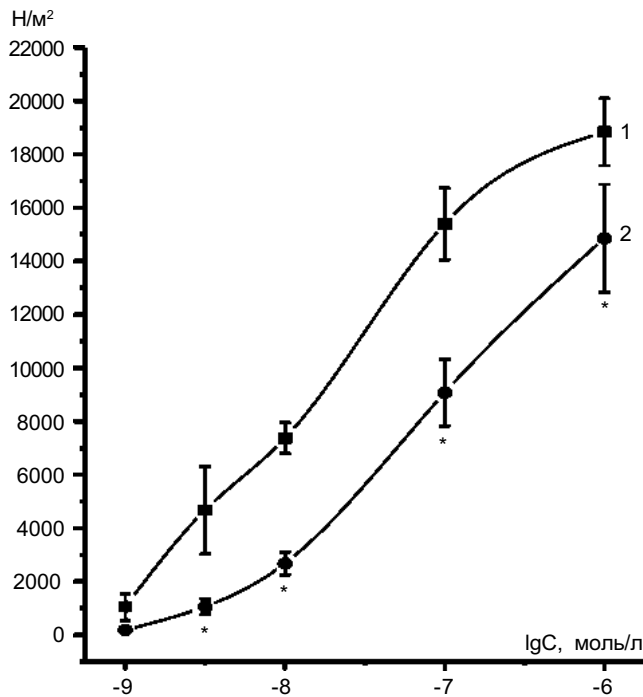


Рис. 4. Вплив ω-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) на напруженість ізольованого кільця аорти при дії норадреналіну: 1 – контроль, 2 – тварини, що споживали ω-3 ПНЖК. За віссю абсцис – логарифм діючої концентрації норадреналіну; за віссю ординат – напруженість ізольованого кільця аорти

композиції біологічних мембран впливає на їх функції. Будь-які зміни складу жирних кислот мембрани, у свою чергу, позначаються на функціях рецепторів, які беруть участь у передачі сигналів клітинами, на транспортні білки та ферменти, які розташовуються в ліпідному бішарі мембран, що підтверджено в дослідях на культурах неонатальних кардіоміоцитів [13]. Grynberg і співавт. [13, 22], які вивчали вплив ω-3 ПНЖК на реактивність адренорецепторів, встановили, що високий вміст ДГК у фосфоліпідах кардіоміоцитів знижує β-адренергічну активність рецептора. Водночас деякі дослідники [5, 12] вважають, що ці кислоти не впливають на адренореактивність серця, але зменшують таку судин у інтактних тварин [4]. В експериментальних дослідженнях також показано, що захисний вплив ω-3 ПНЖК на

функцію серця проявляється в обмеженні порушень електричної його стабільності при ішемічному пошкодженні [5, 17]. У наших попередніх роботах [3] при відтворенні ішемії–реперфузії на ізольованому серці щура з модифікованими мембранами ми спостерігали значне прискорення відновлення тиску у лівому шлуночку, зниження кінцево-діастолічного тиску та опору коронарних судин під час реперфузії. Особливо слід відмітити антиаритмічний вплив ω-3 ПНЖК. Попереднє збагачення раціону тварин на ω-3 ПНЖК тваринного походження призводило до суттєвого зменшення (у 3,8 раза) кількості екстрасистол порівняно з контролем під час реперфузії ізольованого серця щура [3]. Це підтверджується також дослідженнями інших авторів [10, 17], які показали, що дієта збагачена на ω-3 ПНЖК значно зменшує і навіть усуває тяжкі аритмії при гострій ішемії міокарда, а також зменшує частоту виникнення та тривалість фібриляції серця й артеріальний тиск при реперфузії. У роботі Hallag та співавт. [14] показано, що ДГК модулює L-тип кальцієвих каналів у сарколемі міоцитів, що попереджує підвищення вмісту кальцію в цитозолі до токсичного рівня, регулює вхід і вихід кальцію для підтримання нормального скорочення кардіоміоцитів. Збільшений вміст ω-3 ПНЖК у ліпідному бішарі мембран кардіоміоцитів може активувати ферменти (Na⁺, K⁺-АТФаза, Ca²⁺-АТФаза) основних катіонних насосів і тим самим значно знизити кількість випадків шлуночкових тахікардій і фібриляції серця, що сприяє зменшенню смертності після експериментального інфаркту міокарда [5, 6, 21].

У наших експериментах на ізольованих кільцях аорти також було показано послаблення судинної реактивності на дію вазоконстриктора (НА) в групі тварин, які приймали ω-3 ПНЖК, порівняно з контроль-

ною групою, де реакція судин була більшою. Зменшення напруження судинних смужок з модифікованими мембранами становило 17,95 % ($P < 0,05$) при застосуванні НА у дозі 1 нмоль/л і – 22,67 % ($P < 0,05$) при 10 нмоль/л (рис. 4). Отримані нами результати свідчать про зниження реактивності судин на вазоконстриктор після модифікації мембран ω -3 ПНЖК. Клінічні дослідження [2] показали, що під впливом останніх зменшується тривалість і вираженість спазматичної реакції у відповідь на введення адреналіну хворим на ішемічну хворобу серця, що може свідчити про зменшення чутливості ендотелію до дії екзогенного вазоконстриктора. Результати тестів з реактивною гіперемією говорять про збільшення синтезу ендотеліальних вазодилаторів під впливом ω -3 ПНЖК, зокрема простагліцину, а значить покращення функціонального стану ендотелію [2, 20]. В експериментах на щурах зі спонтанною гіпертензією показано, що підвищення концентрації ω -3 ПНЖК у фосфоліпідах клітинних мембран корелює зі зниженням артеріального тиску. Зниження реактивності судин на думку деяких авторів [4, 8, 19] може бути зумовлене тим, що ω -3 ПНЖК

підвищують вивільнення ендотелійзалежного релаксуючого фактора – NO, а комбінація його з вазодилаторними простагліцинами сприяє розслабленню гладеньком'язових клітин артерій і резистивних судин. Відомо, що оксид азоту бере участь у реалізації багатьох важливих фізіологічних функцій, таких, як вазодилатація, зниження агрегації тромбоцитів, контроль базального артеріального тиску, підсилення релаксації шлуночків і збільшення їх діастолічної розтяжності. Нами показано збільшення порівняно з контролем вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту – NO_3^- , як у крові (на 45,5 %; $P < 0,05$), так і в серці (на 10,4 %) щурів, що вживали ω -3 ПНЖК (рис. 5). Таке збільшення продукції та / або вивільнення NO після прийому ω -3 ПНЖК може попереджувати або затримувати розвиток патологічних станів, що супроводжуються дисфункцією ендотелію і нестачею NO. Відмічено, що ω -3 ПНЖК безпосередньо діють на ендотелій аорти і сприяють підвищенню ендотелійзалежного розслаблення судинної стінки тварин з гіперхолестеринемією та гіпертензією у відповідь на введення ацетилхоліну [6, 18]. Під впливом ω -3 ПНЖК змінюються

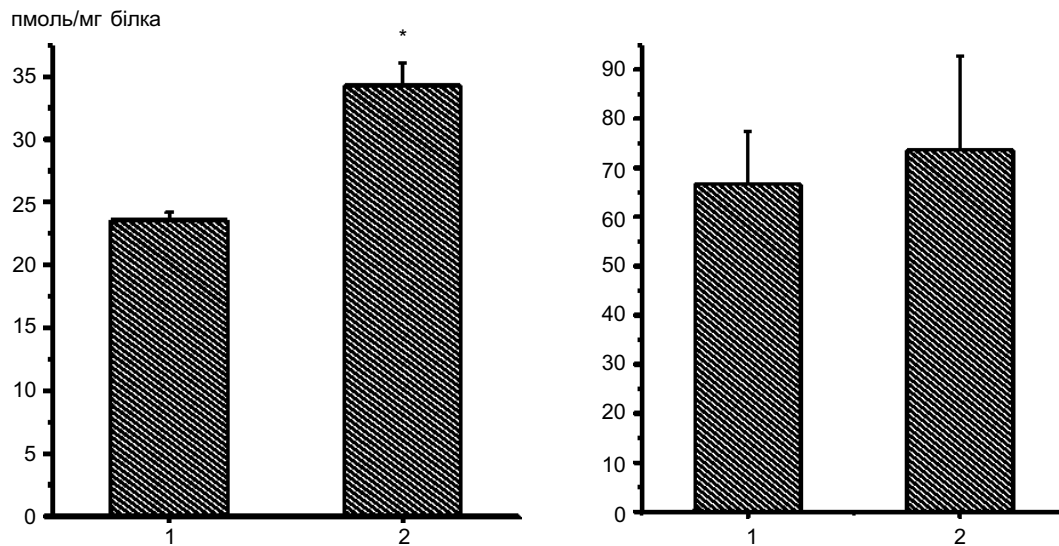


Рис. 5. Вміст нітрат-аніона (NO_3^-) у крові щурів (а) та в гомогенаті тканини серця (б) щурів: 1 – контроль; 2 – тварини, що споживали ω -3 поліненасичені жирні кислоти

властивості резистивних артерій, тону яких відіграє головну роль у формуванні артеріального тиску. Engler і співавт. [12, 22] в експериментах на щурах з гіпертензією показали, що при застосуванні ДГК зменшується товщина судинної стінки, внаслідок чого зменшується жорсткість судин, знижується артеріальний тиск, тобто спостерігається безпосередній антигіпертензивний ефект ДГК. Автори встановили, що стінки артерій таких тварин під впливом ω -3 ПНЖК стають менш ригідними, легше розтягуються і при наростаючому потоку крові тиск у них стає меншим. Таким чином можна стверджувати, що кардіопротекторна дія ω -3 ПНЖК полягає в коригуванні порушеного гомеостазу серцево-судинної системи, що проявляється у збільшенні еластичності та площі поперечного перерізу артерій, зниженні артеріального тиску та ЧСС, зменшенні реактивності серця та судин на дію агоністів адренорецепторів.

У цілому отримані нами результати свідчать, що зміна співвідношення вмісту ω -3 до ω -6 ПНЖК суттєво впливає на реактивність ізольованого серця при дії адренергічних подразників. На наш погляд, модифікація жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран призводить до зміни ліпідного оточення, що може активувати мембранозв'язані білки та впливати на рецептори, модифікувати синтез ейкозаноїдів, збільшувати вивільнення NO, сприяти зміщенню реактивності судинного тону у бік вазодилатації.

**A.M. Shysh, S.M. Pivovar, T.V. Kukoba,
A.V. Kotsuruba, O.O. Moybenko**

INFLUENCE OF MEMBRANE COMPOSITION MODIFICATION ON CARDIAC AND VASCULAR REACTIVITY

The work is dedicated to examination of the effect an ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on vascular and cardiac reactivity in intact animals. In experiments on isolated perfused rat hearts and isolated rings of rat aorta it was shown

that reactivity in rats with modified membranes was lesser than in control animals after adding norepinephrine in raising concentrations. Use of ω -3 PUFA resulted in the decrease of ω -6 PUFAs (arachidonic acid (AA)) content, while ω -3 PUFAs (EPA, DHA) content in cardiomyocytes membranes increased. Besides that it was shown that after ω -3 PUFA enriched diet NO_3^- content increased in cardiac tissues and blood.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова К.М., Коротенко О.В., Широбоков В.П. та ін. Ліпідкоригуюча та імуномодуюча ефективність нового вітчизняного препарату текому при лікуванні нестабільної стенокардії // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 1–2. – С. 31–36.
2. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Дужак Г.В. и др. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в терапии больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Там само. – 2002. – № 6. – С. 34–40.
3. Кукоба Т.В., Кириленко О.Є., Шиш А.М. та ін. Вплив модифікації жирнокислотного складу мембран фосфоліпідів на функціональний стан ізольованого серця при гострій ішемії–реперфузії міокарда // Фізіол. журн. – 2003. – **49**, № 5. – С. 63–71.
4. Меерсон Ф.З., Машина С.Ю. Влияние рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (эйконола) на миогенный тонус и величину констрикторных и дилататорных реакций изолированной хвостовой артерии крысы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – №3. – С. 229–231.
5. Меерсон Ф.З., Сянь Цюнь Фу, Белкина Л.М. Коррекция нарушенной сократительной функции и электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе у крыс с помощью диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами // Кардиология. – 1994. – №4. – С. 105–110.
6. Abeywardena M.Y., R.J. Head. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function // Card. Res. – 2001. – **52**. – P. 361–371.
7. Abeywardena M.Y., McLennan P.L., Charnock J.S. Differential effects of dietary fish oil on myocardial prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ production // Amer. J. Physiology. – 1991. – **260**. – P. 379–365.
8. Beck R., Bertolino S., Abbot S. et al. Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells // Circulat. Res. – 1998. – **83**. – P. 923–932.
9. Chin J.P. Marine oils and cardiovascular reactivity // Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids. – 1994. – **50**. – P.211–222.
10. De Caterina R., Madonna R., Zucchi R., La Rovere M.T. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids:

- from epidemiology to bedside// Amer. Heart J. – 2003. – **146**, №3. – P. 420–430.
11. Engler M.B., Engler M.M., Browne A., Sun Y.P., Sievers R. Mechanisms of vasorelaxation induced by eicosapentaenoic acid (20:5n-3) in WKY rat aorta // Brit. J.Pharmacol. – 2000. – **131**. –P.1793–1799.
 12. Engler M.M., Engler M.B., Pierson D.M., Molteni L.B., Molteni A. Effects of docosahexaenoic acid on vascular pathology and reactivity in hypertension // Exp. Biol. Med. – 2003. – **228**. – P.299–307.
 13. Grynberg A., Fournier A., Sergiel J.P., Athias P. Effect of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the phospholipids of rat heart muscle cells on adrenoreceptor responsiveness and mechanism // J. Mol. Cell. Cardiology. – 1995. – **27**. – P. 2507–2520.
 14. Hallag H., Stith T. W., Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1992. – **89**. – P. 1760–1764.
 15. Heller A.R., Hermann J. Theilen, Thea Koch. Fish or chips? // News Physiol. Sci. – 2003. – **18**, №4. – P. 50–54.
 16. Holub B.J. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care // Can.Med.Assoc. J. – 2002. – **166**, № 5. – P. 608–615
 17. Lee K.W., Lip G.Y. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease // Quart. J. Med. – 2003. – **96**, №7. – P. 465–480.
 18. Macleod D.C., Heagerty A.M., Bund S.J. et al. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on contraction and relaxation of rat femoral resistance arteries // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – **23**. – P. 92–98.
 19. Mori T.A., Bao D.O., Burke V. et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans // Hypertension. – 1999. – **34**. – P. 253–260.
 20. Mori T.A., Watts G.F., Burke V. et al. Differentiale effekts of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on forearm vascular reactivity of the microcirculation in hyperlipidaemic, overweight men // Circulation. – 2000. – **102**. – P. 1264–1269.
 21. Nair S.D., James W. Leitch, John Falconer et al. Prevention of Cardiac Arrhythmia by Dietary (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Mechanism of Action // J. Nutr. – 1997. – **127**, №3. – P. 383–393.
 22. Yin K., Chu Z.M., Beilin L.J. Blood pressure and vascular reactivity changes in spontaneously hypertensive rats fed fish oil // Brit. J. Pharmacol. – 1991. – **102**. – P. 991–997.
 23. Simopoulos P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids // Biom.Pharmac. – 2002. – **56**. – P. 365–379.