

Т.В. Кукоба, А.М. Шиш, О.О. Мойбенко, А.В. Коцюрба, О.В. Харченко

## Вплив $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот на перекисне окиснення ліпідів

*Исследовано влияние  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) растительного ( $\alpha$ -линоленовая кислота) и животного (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) происхождения на жирнокислотный состав фосфолипидов мембран кардиомиоцитов, свободнорадикальные процессы и активность антиоксидантных ферментов в контроле и после ишемии – реперфузии изолированного сердца крысы. Показано, что прибавление  $\omega$ -3 ПНЖК к рациону животных в течение 4 нед приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипидов мембран кардиомиоцитов в сторону увеличения их ненасыщенности. Модификация жирнокислотного состава фосфолипидов мембран при ишемии – реперфузии изолированного сердца сопровождается ингибированием свободнорадикальных процессов, уменьшением содержания в ткани миокарда диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, а также снижением показателей хемилуминесценции. Наряду с этим увеличение содержания в мембранах кардиомиоцитов  $\omega$ -3 ПНЖК оказывает благоприятное влияние на состояние ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы, предотвращая снижение их активности в условиях ишемии – реперфузии изолированного сердца.*

### ВСТУП

Порушення цілісності або функцій клітинних мембран відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, а перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним з універсальних механізмів пошкодження за умов будь-якої патології. Основою ліпідного матриксу мембран клітин є поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), що входять до складу фосфоліпідів і зумовлюють структурні та функціональні властивості мембран. Фосфоліпіди на поверхні клітинної мембрани є ідеальною мішенню для вільнорадикальних процесів. Одна з найважливіших ПНЖК у складі фосфоліпідів клітинних мембран – арахідонова кислота (АК) із сімейства  $\omega$ -6 ПНЖК, яка є основним джерелом синтезу ейкозаноїдів та одним із головних субстратів ПОЛ. Продукти перетворення АК – лейкотриєни, простагландини та тромбокساني мають потужні біологічні ефекти та можуть впли-

вати на перебіг патологічних процесів, зокрема виявляючи протромботичну, проагрегантну, прозапальну та вазоконстрикторну дію [7, 23]. ПНЖК із сімейства  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -ліноленова кислота –  $\alpha$ -ЛК, ейкозапентаєнова – ЕПК та докозагексаєнова – ДГК кислоти) здатні конкурентно заміщувати АК у фосфоліпідах клітинних мембран. Наслідком такої зміни у жирнокислотному складі фосфоліпідів є зниження ступеня ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи, оскільки лейкотриєнам і тромбоксанам, що утворюються з  $\omega$ -3 ПНЖК, на відміну від продуктів метаболізму АК, притаманна не лише менша біологічна активність, а й інша спрямованість біологічних ефектів [7, 10, 15, 18, 23, 26]. Механізми протективної дії  $\omega$ -3 ПНЖК нині активно вивчаються, однак дані, що стосуються впливу  $\omega$ -3 ПНЖК на перекисні процеси як у нормі, так і за умов розвитку різних патологічних станів є суперечливими [1, 4, 16, 25]. Не викликає сумнівів участь

© Т.В. Кукоба, А.М. Шиш, О.О. Мойбенко, А.В. Коцюрба, О.В. Харченко

вільнорадикальних процесів у патогенезі ішемічних і реперфузійних пошкоджень серця. Згідно з сучасними уявленнями перекисні процеси, що відбуваються у ліпідних структурах клітинних мембран, сприяють порушенню їх цілісності, призводячи іноді до незворотних пошкоджень кардіоміоцитів. Тому питання про можливість регуляторного впливу на процеси ПОЛ лишається актуальним.

Метою нашої роботи було вивчення впливу модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран клітин міокарда за допомогою  $\omega$ -3 ПНЖК рослинного та тваринного походження на ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту за умов ішемії – реперфузії ізольованого міокарда щурів.

## МЕТОДИКА

Для експериментів використовували щурів-самців лінії Вістар масою 250–300 г. Тварини були розподілені на 4 групи по 10 у кожній. До I (контроль) та II груп входили тварини, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварини, до раціону яких протягом 4 тиж додавали препарат теком (епадол), що містить 45 %  $\omega$ -3 ПНЖК тваринного походження (суміш ЕПК і ДКГ з риб'ячого жиру та  $\alpha$ -токоферол як стабілізатор) склали III групу. До IV групи входили тварини, до раціону яких протягом 4 тиж додавали  $\alpha$ -ЛК, яку отримували з рослинної сировини. ПНЖК із сімейства  $\omega$ -3 додавали до харчового раціону тварин з розрахунку 0,1 мг/100 г. Ізольовані серця тварин II–IV груп перфузували ретроградно, відповідно до класичного методу Лангендорфа, та піддавали впливу 20-хвилинної тотальної ішемії з наступною 40-хвилинною реперфузією [3]. Визначення вмісту  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -ЛК, ЕПК та ДГК) та  $\omega$ -6 ПНЖК (ЛК і АК) проводили за методом високо-ефективної рідинної зворотної хроматографії з використанням рефрактометричного детектора [3]. Вміст  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 ПНЖК виражали у відсотковому співвідношенні до

загального вмісту жирних кислот (насичених і ненасичених), який приймали за 100 %. У гомогенаті тканини міокарда методом хемілюмінесценції, індукованої 2%-м перекисом водню, визначали сумарну оцінку інтенсивності вільнорадикального окиснення за такими показниками, як амплітуда швидкого спалаху ( $I_0$ ), інтенсивність випромінення через 5 хв ( $I_5$ ) та загальна світлосума випромінення за 5 хв ( $S_5$ ). Біохімічними методами визначали вміст продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) [5], маленового діальдегіду (МДА) [6] та активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) [8] та каталази (КТ) [2]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показано, що 4-тижневе додавання до раціону тварин III та IV груп препаратів, збагачених на  $\omega$ -3 ПНЖК, призводить до модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран у бік заміщення в них ПНЖК із сімейства  $\omega$ -6 на  $\omega$ -3 (табл. 1, 2). При цьому відбувається зрушення співвідношення  $\omega$ -3 до  $\omega$ -6 ПНЖК у мембранах кардіоміоцитів щурів з 1,0 : 4,09 у контролі до 1,0 : 2,48 та 1,0 : 2,03 у III та IV групах відповідно (рис. 1). Слід зауважити, що такі зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран не викликали вірогідного зменшення вмісту продуктів ПОЛ у гомогенаті тканини міокарда за нормальних умов (I група). Однак ішемія – реперфузія ізольованих сердець щурів з III та IV груп супроводжувалася суттєвим вірогідним зменшенням концентрації продуктів ПОЛ (ДК і МДА) у гомогенаті тканини міокарда відносно показників у тварин II групи, що піддавалися впливу ішемії – реперфузії. Так, вміст ДК у гомогенаті тканини міокарда після ішемії – реперфузії у серцях тварин III групи знижувався у 1,7 раза, а IV групи – у 2,9 раза; концентрація МДА зменшувалася

лась у 3,9 та 2,7 раза відповідно (рис. 2). Показники інтенсивності хемілюмінесценції

( $I_0$  та  $I_5$ ) відносно контролю (I група) у середньому знижувалися на 67% (рис. 3),

**Таблиця 1. Вміст  $\omega$ -3 та  $\omega$ -6 поліненасичених жирних кислот (%) тваринного та рослинного походження у гомогенатах тканини міокарда щурів ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

| Кислота                               | Контроль (I група) | Ішемія – реперфузія                      |  |
|---------------------------------------|--------------------|--|--|
|                                       |                    | Тварини, що отримували теком (III група) | Тварини, що отримували $\alpha$ -ліноленову кислоту (IV група) |
| Лінолева (C18:2; $\omega$ -6)         | 24,27 $\pm$ 1,00   | 19,0 $\pm$ 0,14 *                        | 16,15 $\pm$ 2,38 *   |
| Ліноленова (C18:3; $\omega$ -3)       | 0,76 $\pm$ 0,19    | 0,77 $\pm$ 0,11                          | 1,18 $\pm$ 0,05 *  |
| Арахідонова (C20:4; $\omega$ -6)      | 23,42 $\pm$ 0,93   | 19,69 $\pm$ 0,90 *                       | 13,68 $\pm$ 0,71 *   |
| Ейкозапентаєнова (C20:5; $\omega$ -3) | 0,23 $\pm$ 0,06    | 1,59 $\pm$ 0,17 *                        | 0,8 $\pm$ 0,06 *   |
| Докозагексаєнова (C22:6; $\omega$ -3) | 10,65 $\pm$ 0,94   | 14,97 $\pm$ 0,60 *                       | 10,05 $\pm$ 0,44   |

\*  $P < 0,05$  вірогідно відносно контролю.

**Таблиця 2. Вміст  $\omega$ -3 та  $\omega$ -6 поліненасичених жирних кислот (%) тваринного та рослинного походження у гомогенатах тканини міокарда щурів після ішемії – реперфузії ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

| Кислота                               | Контроль (I група) | Ішемія – реперфузія  |  |  |
|---------------------------------------|--------------------|--|--|--|
|                                       |                    | Тварини, які перебували на стандартному раціоні віварію (II група) | Тварини, що отримували теком (III група) | Тварини, що отримували $\alpha$ -ліноленову кислоту (IV група) |
| Лінолева (C18:2; $\omega$ -6)         | 24,27 $\pm$ 1,00   | 24,65 $\pm$ 1,62   | 16,17 $\pm$ 0,50 **                      | 15,67 $\pm$ 1,75 **  |
| Ліноленова (C18:3; $\omega$ -3)       | 0,76 $\pm$ 0,19    | 0,69 $\pm$ 0,12  | 0,95 $\pm$ 0,06 **                       | 1,14 $\pm$ 0,25  |
| Арахідонова (C20:4; $\omega$ -6)      | 23,42 $\pm$ 0,93   | 33,08 $\pm$ 0,60 **  | 17,29 $\pm$ 0,30 **                      | 15,14 $\pm$ 1,30 **  |
| Ейкозапентаєнова (C20:5; $\omega$ -3) | 0,23 $\pm$ 0,06    | 0,33 $\pm$ 0,20  | 0,87 $\pm$ 0,06 **                       | 0,8 $\pm$ 0,06 **  |
| Докозагексаєнова (C22:6; $\omega$ -3) | 10,65 $\pm$ 0,94   | 11,51 $\pm$ 0,11   | 11,49 $\pm$ 0,20                         | 13,23 $\pm$ 3,13   |

\*  $P < 0,5$  відносно інтактних тварин, \*\* $P < 0,05$  відносно тварин II групи.

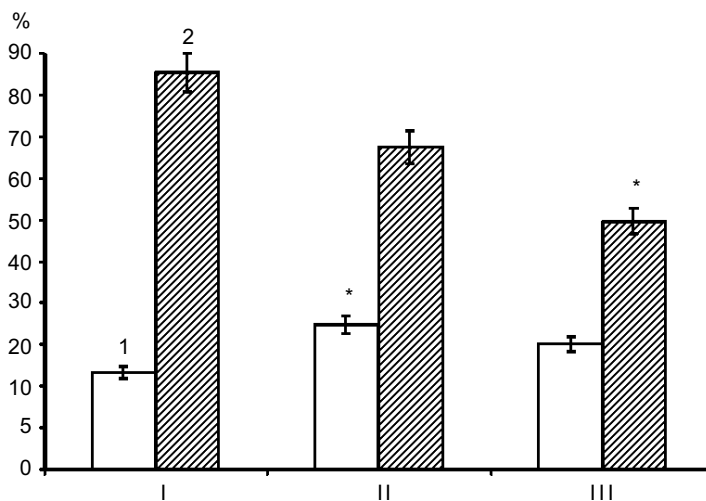


Рис. 1. Вміст  $\omega$ -3 (1) та  $\omega$ -6 (2) поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у мембранах кардіоміоцитів щурів у контрольних тварин (I), тварин, що отримували теком (II) і тварин, що отримували  $\omega$ -3 ПНЖК рослинного походження (III).

Тут і на рис. 2–5 \*  $P < 0,05$  порівняно з контролем, \*\*  $P < 0,05$  порівняно зі значеннями за умов ішемії – реперфузії

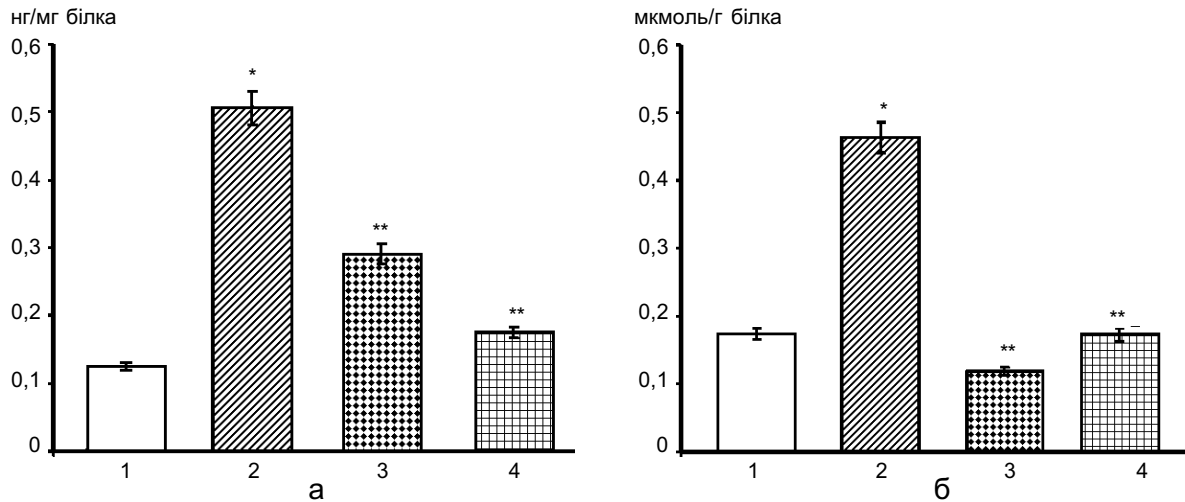


Рис. 2. Вміст дієнових кон'югатів (а) та малонового діальдегіду (б) у гомогенаті міокарда щурів у контролі (1), після ішемії – реперфузії (2), після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували теком (3) та після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували щ-3 поліненасичені жирні кислоти рослинного походження (4)

а загальна світлосума хемілюмінесценції (S5) була нижчою на 40 % (рис. 4). Показники хемілюмінесценції гомогенатів міокарда порівняно з такими за умов ішемії – реперфузії (II група) були зниженими на 83–89 % (див. рис. 3, 4). Таке значне пригнічення інтенсивності процесів ПОЛ у гомогенатах сердець тварин III і IV груп після ішемії – реперфузії супроводжувалося підвищенням активності ферментів анти-

оксидантного захисту – СОД і КТ. У той час як ішемія – реперфузія викликала у серцях тварин II групи значне зниження активності цих ферментів, у серцях тварин III і IV групи вона не лише не знижувалася, а й дещо підвищувалася. Порівняно з показниками тварин II групи за умов ішемії – реперфузії активність СОД у III групі збільшилася 2,2 раза, а у IV групі – у 1,5 раза. При цьому активність КТ підви-

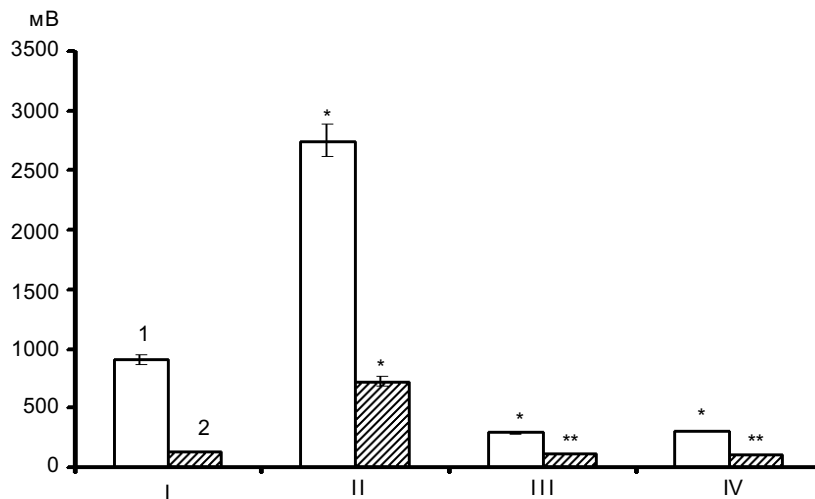


Рис. 3. Амплітуда швидкого спаду (1) та інтенсивність випромінювання через 5 хв (2) хемілюмінесценції гомогенатів тканини серця щурів у контролі (I), після ішемії – реперфузії (II), після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували теком (III) та після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували ω-3 поліненасичені жирні кислоти рослинного походження (IV)

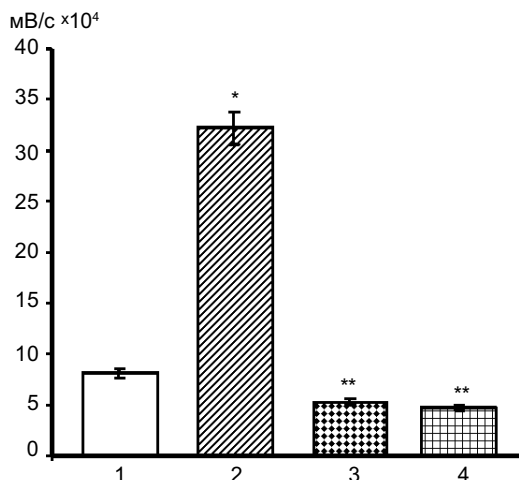


Рис. 4. Загальна світлосума хемілюмінісценції гомогенатів тканини серця щурів у контролі (1), після ішемії – реперфузії (2), після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували теком (3) та після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти рослинного походження (4)

щувалася у 1,8 раза у III групі та 2 рази у IV групі (рис. 5). Таким чином, отримані результати свідчать, що зміна жирнокислотного складу клітинних мембран, внаслідок споживання тваринами  $\omega$ -3 ПНЖК тваринного та рослинного походження, позитивно вплинула на їх стійкість до перекисних процесів внаслідок пригнічення утворення вільних радикалів і посилення

ферментної ланки антиоксидантного захисту. Обмеження продукції вільних радикалів і перекисних процесів може бути одним із пояснень кардіопротективної дії  $\omega$ -3 ПНЖК за умов ішемії – реперфузії ізольованого серця, що було показано нами раніше [3]. Водночас літературні відомості про вплив  $\omega$ -3 ПНЖК на перекисні процеси досить неоднозначні. За даними одних авторів, збільшення вмісту  $\omega$ -3 ПНЖК у мембранах клітин призводить до зменшення утворення вільних радикалів і посилення ферментної ланки антиоксидантного захисту, зокрема підвищення активності КТ [4, 12, 16, 19]. Однак інші автори говорять, що збільшення ступеня ненасиченості клітинних мембран або не впливає на вільнорадикальні процеси [1, 9], або призводить до їх посилення, що, як вони вважають, є наслідком збільшення кількості подвійних зв'язків у  $\omega$ -3 ПНЖК, а це разом зі зменшенням у тканинах вмісту  $\alpha$ -токоферолу підвищує схильність фосfolіпідів клітинних мембран до перекисного окиснення [12, 17, 22, 24]. Посилення утворення вільних радикалів і накопичення перекисних продуктів, у свою чергу, може призводити до пригнічення активності антиоксидантних ферментів. Стаціонарність процесів ПОЛ – важлива умова ста-

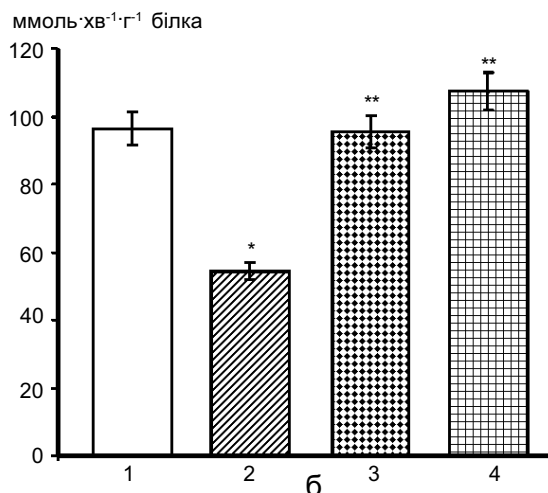
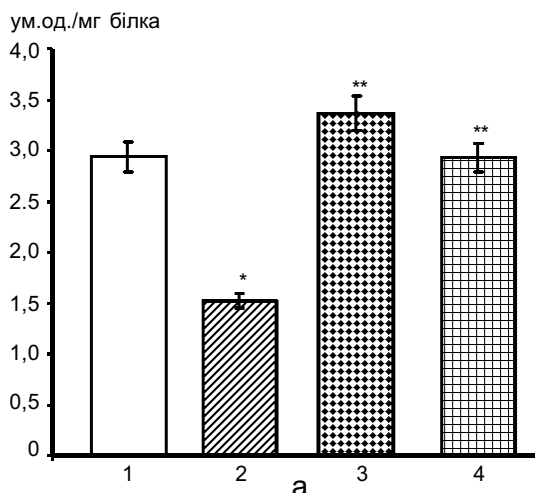


Рис. 5. Активність супероксиддисмутази (а) та каталази (б) у гомогенаті тканини серця щурів у контролі (1), після ішемії – реперфузії (2), після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували теком (3) та після ішемії – реперфузії у тварин, що отримували  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти рослинного походження (4)

більності та нормального функціонування мембран, оскільки при його розвитку змінюється не лише жирнокислотний склад мембран (зменшується кількість ПНЖК), їх фізико-хімічні властивості (мікрров'язкість, плинність, мембранний потенціал тощо), а також активність мембранно-зв'язаних ферментів. Нормалізація цих процесів може відбуватися як при зміні швидкості ПОЛ (наприклад при інгібуванні процесів окиснення антиоксидантами), так і структури ліпідного бішару мембрани через модифікацію жирнокислотного складу фосфоліпідів, взаємодії  $\alpha$ -токоферолу або інших мембранотропних сполук з фосфоліпідами мембран. У наших дослідках зниження інтенсивності ПОЛ, імовірно, є не лише наслідком впливу антиоксиданта  $\alpha$ -токоферолу, який входить до складу текому як його стабілізатора, а вірогідно пов'язане саме зі зміною жирнокислотного складу мембан та зменшенням вмісту АК – одного з головних субстратів окиснення. Доказом цього є пригнічення вільнорадикальних процесів у гомогенатах тканини міокарда при використанні  $\omega$ -3 ПНЖК рослинного походження ( $\alpha$ -ЛК), що не містять  $\alpha$ -токоферол (IV група тварин). Іншим доказом є зменшення утворення похідних АК – лейкотриєнів і тромбоксанів [3], а також пригнічення утворення простаноїдів [13, 19, 21]. Крім того, більшість робіт, у яких показано посилення ПОЛ, проводилися з використанням високого вмісту ДГК, яка має найбільшу кількість подвійних зв'язків (6) і найбільш чутлива до окиснення, або досить тривалого терміну застосування  $\omega$ -3 ПНЖК (більше ніж 1 міс) [22, 24]. Нині пошук оптимального вмісту  $\omega$ -3 ПНЖК, терміну їх застосування та уникнення небажаних наслідків (подовження терміну згортання крові та посилення ПОЛ) є важливим завданням для дослідників. У наших експериментах тварини III групи отримували ДГК у суміші з ЕПК. При аналізі жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран тканини міокарда тварин даної

групи було показано, що вміст ДГК збільшувався незначно, у той час як збільшення вмісту ЕПК було більш істотним (див. табл. 1, 2). Такі відмінності можна пояснити тим, що ДГК у організмі досить швидко метаболізується у ЕПК. Наше припущення узгоджується з даними інших дослідників [14, 26]. Тварини IV групи взагалі отримували препарат, що містить  $\alpha$ -ЛК, яка має найменшу кількість подвійних зв'язків (3) та є найбільш стійкою до окиснення. Таким чином, підсумовуючи вищесказане, можна стверджувати, що збагачення раціону шурів на  $\omega$ -3 ПНЖК тваринного та рослинного походження у дозі 0,1 мг/100 г призводить до модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран у бік збільшення в них ПНЖК із сімейства  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -ЛК, ЕПК і ДГК) та зменшення  $\omega$ -6 ПНЖК (ЛК і АК), що сприяє підвищенню їх стійкості до окиснення через пригнічення вільнорадикальних процесів і посилення ферментної ланки антиоксидантного захисту.

**T. Kukoba, A. Shysh, A. A. Moibenko,  
A. Kotsjuruba, O. Kharchenko**

#### **THE EFFECTS OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON LIPID PEROXIDATION**

The aim of this study was to evaluate the effects of a diet supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (plant-derived  $\alpha$ -linolenic acid and eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids with  $\alpha$ -tocopherol (product «Tekom»)) on the myocardial phospholipid fatty acids composition, lipid peroxidation and activity antioxidant enzymes – superoxide dismutase and catalase in myocardial tissue in control and after ischemia/reperfusion of isolated working rat hearts. Inclusion of omega-3 PUFAs into the animals' diet within 4 weeks demonstrated that  $\alpha$ -linolenic acid and «Tekom» increased omega-3 polyunsaturated fatty acids content in cardiomyocytes membranes and limited lipid peroxidation (decreased content of conjugates of dienes and malone dialdehyde, reduced hemiluminescence of myocardial tissue). Additionally omega-3 PUFAs caused the beneficial effects on activity of antioxidant enzymes in cardiac tissue (increased superoxide dismutase and catalase activity).

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дудаев В.А., Аббуд А., Иванов А.С. Влияние полиненасыщенных жирных кислот на функциональные свойства тромбоцитов и перекисное окисление липидов у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1987. – **27**, № 6. – С. 79–83.
2. Королюк М.А., Иванова А.И., Майорова И.Т., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело – 1988. – № 1. – С. 16–19.
3. Кукоба Т.В., Кириленко О.Є., Шиш А.М. та ін. Вплив модифікації жирнокислотного складу мембран фосfolіпідів на функціональний стан ізольованого серця при гострій ішемії – реперфузії міокарда // Фізіол. журн. – 2003. – **49**, № 5. – С. 63–71.
4. Погожева А.В., Мартынова Е.И., Самсонов Т.А. и др. Влияние диеты с полиненасыщенными жирными кислотами на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с ишемической болезнью сердца, гиперлипотедемии и гипертензивной болезнью // Вопр. питания. – 1994. – № 4. – С. 40–42.
5. Соболева М.К., Шаратов В.И. Диагностическая и прогностическая значимость определения диеновых конъюгатов в плазме больных сепсисом // Клин. и лаб. диагностика. – 1992. – № 9–10. – С. 15–18.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. – В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. Ореховича В.Н. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–67.
7. Титов В.Н. Биологическое обоснование применения полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 в профилактике атеросклероза // Вопр. питания. – 1999. – № 3. – С. 34–41.
8. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
9. Ando K., Nagata K., Yoshida R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on lipid peroxidation of rat organs // Lipids. – 2000. – **35**, № 4. – P. 401–407.
10. Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death // JAMA. – 1998. – **279**, № 1. – P. 23–28.
11. Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J. et al. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men // N. Engl. J. Med. – 1995. – **332**, № 15. – P. 977–982.
12. Atalay M., Laaksonen D.E., Khanna S. et al. Vitamin E regulates changes in tissue antioxidants induced by fish oil and acute exercise // Med. Sci. Sports. Exerc. – 2000. – **32**, № 3. – P. 601–607.
13. Cheng Z., Robinson R.S., Pushpakumara P.G. et al. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on uterine prostaglandin synthesis in the cow // J. Endocrinol. – 2001. – **171**, № 3. – P. 463–473.
14. Conquer J.A., Holub B.J. Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores // Lipids. – 1997. – **32**, № 3. – P. 341–345.
15. Dolecek T.A., Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) // World Rev. Nutr. Diet. – 1991. – № 66. – P. 205–216.
16. Frenoux J.M., Prost E.D., Belleville J.L., Prost J.L. A polyunsaturated fatty acid diet lowers blood pressure and improves antioxidant status in spontaneously hypertensive rats // J. Nutr. – 2001. – **131**, № 1. – P. 39–45.
17. Korpela R., Seppo L., Laakso J. et al. Dietary habits affect the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation // Eur. J. Clin. Nutr. – 1999. – **53**, № 10. – P. 802–807.
18. Kromhout D., Feskens E.J.M., Bowles C.H. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population // Int. J. Epidemiol. – 1995. – **24**, № 2. – P. 340–345.
19. Moreno J.J., Carbonell T., Sanchez T. et al. Olive oil decreases both oxidative stress and the production of arachidonic acid metabolites by the prostaglandin G/H synthase pathway in rat macrophages // J. Nutr. – 2001. – **131**, № 8. – P. 2145–2149.
20. Morris M.C., Manson J.E., Rosner B. et al. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study // Amer. J. Epidemiol. – 1995. – **142**, № 2. – P. 166–175.
21. Oudot F., Cordelet C., Sergiel J.P., Grynberg A. Polyunsaturated fatty acids influence prostanoid synthesis in vascular endothelial cells under hypoxia and reoxygenation // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 1998. – **68**, № 4. – P. 263–271.
22. Palozza P., Sgarlata E., Luberto C. et al. n-3 fatty acids induce oxidative modifications in human erythrocytes depending on dose and duration of dietary supplementation // Amer. J. Clin. Nutr. – 1996. – **64**, № 3. – P. 297–304.
23. Simopoulos A.P. Essential fatty acids in health and chronic disease // Ibid. – 1999. – **70**(suppl). – P. 560S–569S.
24. Song J.Y., Fujimoto K., Miyazawa T. Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils // J. Nutr. – 2000. – **130**. – P. 3028–3033.
25. Yuan Y., Kitts D.D. Dietary (n-3) fat and cholesterol alter tissue antioxidant enzymes and susceptibility to oxidation in SHR and WKY Rats // Ibid. – 2003. – **133**. – P. 679–688.
26. Vidgren H.M., Agren J.J., Schwab U. et al. Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men // Lipids. – 1997. – **32**, № 7. – P. 697–705.

*Матеріал надійшов до редакції 09.06.2004*

*Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ*