

С.П. Каплінський, А.М. Шиш, В.С. Нагібін, В.Є. Досенко, В.М. Клімашевський, О.О. Мойбенко

## Омега-3 поліненасичені жирні кислоти стимулюють експресію PPAR-залежних генів

*В експериментах на ізолюваних кардиомиоцитах и сердцах взрослых крыс исследовано влияние  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на экспрессию двух генов-мишеней рецептора, который активируется пролифераторами пероксисом (PPAR): FATP (с англ. fatty acid transporter protein) – ген, который кодирует транспортный белок свободных жирных кислот и ген ИЛ-1га – антагонист рецептора интерлейкина-1. Показано, что в фосфолипидах клеточных мембран неонатальных кардиомиоцитов крысят, рожденных от самок, которые получали  $\omega$ -3 ПНЖК в течение 4 нед, изменяется их жирнокислотный состав в сторону увеличения содержания  $\omega$ -3 ПНЖК ( $\alpha$ -линоленовой и докозагексаеновой кислот). Выявлено стимулирующее влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на экспрессию генов FATP и ИЛ-1га, которая соответственно увеличивается в 2,25 ( $P=0,07$ ) и 8,4 ( $P<0,00001$ ) раза в сердцах взрослых животных. Также наблюдалось увеличение экспрессии мРНК FATP в 2,5 раза ( $P=0,22$ ), а мРНК ИЛ-1га в 8,1 раза ( $P<0,00001$ ) в изолированных кардиомиоцитах. Полученные результаты свидетельствуют о способности  $\omega$ -3 ПНЖК к увеличению экспрессии генов-мишеней PPAR, что позволяет предполагать генетический компонент в механизме их кардиопротективного действия.*

### ВСТУП

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти ( $\omega$ -3 ПНЖК) – широко відомі компоненти низки лікарських препаратів з добре вираженими кардіпротективними властивостями [3, 9, 15, 17]. Добре відомо, що препарати  $\omega$ -3 жирних кислот уповільнюють розвиток атеросклерозу, зменшують імовірність розвитку інфаркту міокарда за рахунок гіполіпідемічних, антиоксидантних, антиагрегантних, протизапальних властивостей, що зокрема зумовлено, модифікацією жирнокислотного складу клітинних мембран (заміщення арахідонової кислоти на  $\omega$ -3 ПНЖК у фосфоліпідах мембран), зменшенням продукції прозапальних та збільшенням синтезу протизапальних ейкозаноїдів [6, 7, 9, 10, 17, 18]. Крім того,  $\omega$ -3 ПНЖК мають гіпотензивну та антиаритмічну дію, знижуючи чутливість до агоністів адренорецепторів [2, 4, 11, 21, 24].

Показано, що поліненасичені жирні кислоти мають певні рецептори в клітинах, зокрема рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR, від англ. peroxisome proliferation activators receptors), проте майже нічого невідомо про значення активації вказаних рецепторів у механізмах реалізації протективних ефектів  $\omega$ -3 ПНЖК. PPAR належать до суперродини ядерних рецепторів, є лігандзалежними факторами транскрипції [14, 19, 22, 26], відповідають за експресію більше 100 генів, що мають принципове значення в регуляції всіх видів обміну речовин, переважно жирового, регуляції експресії цитокінів, молекул клітинної адгезії, ферментів системи оксиду азоту, антиоксидантів тощо [14, 22]. Навіть цей короткий перелік ефектів активації PPAR дає змогу припустити, що значна частина кардіо- та ангіопротективних властивостей  $\omega$ -3 ПНЖК може

© С.П. Каплінський, А.М. Шиш, В.С. Нагібін, В.Є. Досенко, В.М. Клімашевський, О.О. Мойбенко

бути пов'язана зі збільшенням експресії PPAR-залежних генів. Однак прямих доказів стимуляції вказаних рецепторів  $\omega$ -3 ПНЖК до останнього часу описано не було. Перше повідомлення про здатність  $\omega$ -3 жирних кислот стимулювати експресію тих самих генів, що і агоністи PPAR з'явилося в 2005 р. – Sun і співавт. [29] встановили, що експресія гена, що кодує білок синдекан-1 в клітинах раку молочної залози підвищується у відповідь на вплив  $\omega$ -3 ПНЖК. У наступних дослідженнях ця група вчених відтворила мутацію у ділянці промотора цього гена, що відповідає за зв'язування з PPAR (так званий PPRE – PPAR response element). На цій моделі вони показали відсутність стимулювального ефекту  $\omega$ -3 ПНЖК на експресію мРНК білка синдекан-1 [30]. Однак залишається відкритим питання про вплив  $\omega$ -3 ПНЖК на експресію PPAR-залежних генів у нормальних клітинах, в тому числі в кардіоміоцитах.

Слід визнати, що гени-мішені PPAR знаходяться під контролем не лише цієї родини транскрипційних факторів. Проте доведено наявність генів, експресія яких практично повністю залежить від активації PPAR. До них належить ген, що кодує транспортний білок вільних жирних кислот (FATP) та природний антагоніст (антицитокін) рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1ra) [28, 32, 33].

Метою нашого дослідження було визначення експресії двох генів-мішеней PPAR (FATP, IL-1ra) в ізольованих неонатальних кардіоміоцитах і в серці дорослих щурів при застосуванні  $\omega$ -3 ПНЖК.

## МЕТОДИКА

Експерименти проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 280–300 г. Тварини були розподілені на 2 групи по 6 тварин у кожній. До контрольної групи ввійшли щури, яких – утримували на стандартному раціоні віварію; дослідної група – тварини, до раціону

яких протягом 4 тиж додавали  $\omega$ -3 ПНЖК (препарат епадол) з розрахунку 0,1 мг на 100 г маси тіла тварини. Епадол (Київський вітамінний завод) містить суміш кислот з високим вмістом до 45%  $\omega$ -3 ПНЖК тваринного походження (суміш ейкозапентаєнової (ЕПК) та докозагексаєнової (ДГК)). Щурів забивали під уретановим наркозом (1,9 г/кг), швидко вилучали серце, а верхівку лівого шлуночка відрізали для виділення РНК.

Для отримання неонатальних кардіоміоцитів із модифікованим жирнокислотним спектром мембран до раціону самиць щурів протягом 1 тиж додавали  $\omega$ -3 ПНЖК (0,1 мг на 100 г), спарювали та продовжували до раціону додавати  $\omega$ -3 ПНЖК (дослідна група) до та ще 3 доби після народження щурят. Контрольну групу склали самиці, що утримувалися на стандартному раціоні віварію, та спарювалися. Щурят віком 2–3 доби евтаназували та використовували шлуночки серця для виділення кардіоміоцитів. Для цього тканини шлуночків серця механічно подрібнювали ножицями, а отримані шматочки міокарда розміром 1–2 мм<sup>3</sup> переносили у буферний сольовий розчин (рН 7,4) такого складу (ммоль/л): NEPES – 20, KCl – 5,4, NaCl – 116,4, глюкоза – 5,5, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> – 0,4 та K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> – 0,4, що містив колагеназу II типу (95 ОД/мл) та панкреатин (0,6 мг/мл). Розчин попередньо оксигенували карбогеном. Після кожного з п'яти десятихвилинних циклів перетравлювання клітини збирали і відмивали від розчину ферментів за допомогою центрифугування в зазначеному буфері при 400 g протягом 1 хв. Зібрані таким чином клітини відділяли від неміокардіальних елементів за допомогою центрифугування при 900 g протягом 15 хвилин в градієнті перколу (54, 45 та 36 %). Кількість живих і некротичних клітин визначалась за допомогою методу включення 0,2%-го розчину трипанового синього і становила 85–95 та 5–15 % відповідно.

Клітини розміщували на покритті 2%-м розчином желатину пластикові чашки, зі щільністю 120 000/1 см<sup>2</sup>. Культивування проводили протягом 1–2 діб у живильному середовищі такого складу: середовище Ігла в модифікації Дюльбекко (DMEM), середовище 199 (співвідношення DMEM/199 – 4 : 1), теляча сироватка – 15 %, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – 4,2, NEPEs – 15 ммоль/л та антибіотики (стрептоміцин – 100 мкг/мл, гентаміцин – 0,05 мг/мл, пеніцилін – 100 ОД/мл) при 37°C у газовому середовищі – 5 % CO<sub>2</sub> та 95 % атмосферного повітря. Після цього клітини знімали спеціальним скребком і переносили в окрему пробірку. Клітини осаджували центрифугуванням при 900g протягом 3 хв, супернатант видаляли, а осаджені клітини використовувалися для виділення РНК.

Виділення РНК з тканин серця та ізолювання кардіоміоцитів проводили за допомогою фенол-хлороформової екстракції із використанням набору Trizol RNA-prep (“Isogen”, Росія). Зворотну транскрипцію здійснювали із застосуванням M-MuLV Reverse Transcriptase (“Fermentas”, Литва), застосовуючи 300–500 нг загальної РНК з ізолювання кардіоміоцитів та 2–2,5 мкг з тканин серця та рендомний гексамерний праймер. Отриману одноланцюгову ДНК використовували для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі із застосуванням наступних пар праймерів (“Metabion”, Німеччина): прямого 5'-GAC TTC TCA CTC TGA GCC TGG T-3' та зворотного 5'-GTG TGC ATA GTG GGT TGT AGG A-3'; прямого 5'-CAA GAA CAA AGA AGA AGA CAA GCG-3', зворотного 5'-GCA AGT GAT TCG AAG CTG GTG-3'; прямого 5'-TCA TCA CTA TCG GCA ATG AGC-3', зворотного 5'-GGC CAG GAT AGA GCC ACC A-3' для визначення експресії гена FATP, IL-1 $\alpha$  та  $\beta$ -актину (внутрішній контроль) відповідно. ПЛР (прилад 7500 Fast Real-time PCR System, фірми “Applied Biosystems”, США) проводили із застосуванням набору SYBR реактивів Green PCR

Master Mix, що містив по 30 ммоль/л відповідних (прямого і зворотного) праймерів. Об'єм проби доводили до 20 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації починалася із попередньої активації AmpliTaq Gold<sup>®</sup> ДНК-полімерази протягом 10 хв при 95°C та складалася з 50–55 циклів: денатурація – 95°C, 15 с, приєднання праймерів та елонгація – 56°C, 1 хв. Для контролю специфічності проводили стадію дисоціації – послідовне підвищення температури від до 94°C із реєстрацією зниження інтенсивності флуоресценції комплексів дволанцюгових ДНК з SYBR Green. Рівень експресії генів відзначали із застосуванням методу порогового циклу (Ct) за формулою 2<sup>- $\Delta$ Ct</sup>.

Визначення вмісту  $\omega$ -3 та  $\omega$ -6 ПНЖК у тканині міокарда дорослих і новонароджених щурів проводили за методом високо-ефективної газорідинної хроматографії із застосуванням хроматографа HRGC 5300 (Італія) на скляній набивній колонці 3,5 м, заповненій Chromosorb W/HP (Merck) з нанесеною 10 % рідинною фазою Silar 5CP при запрограмованій температурі 140–250°C з наростанням 2°/хв. Ідентифікацію індивідуальних жирних кислот проводили за допомогою стандартів фірми “Sigma” (США) та “Serva” (США). Вміст індивідуальних жирних кислот виражали у відсотковому співвідношенні до загального вмісту жирних кислот, який приймали за 100 % [1].

Отримані результати обробляли статистично з використанням програм Origin 7.0 та Excel 2000. При цьому вірогідність відмінностей визначали за критерієм t Стьюдента. Значення P<0,05 вважали достовірними.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У першу чергу, нами було підтверджено, що після 4-тижневого застосування епадолу у тканині міокарда дорослих щурів збільшується загальний вміст  $\omega$ -3 ПНЖК і зменшується вміст арахідонової кислоти

(АК). Показано, що в серцях дорослих щурів при попередньому застосуванні  $\omega$ -3 ПНЖК вміст лінолевої кислоти (ЛК) та АК знижувався, а вміст ЕПК та ДГК зростав порівняно з контролем (таблиця). Отримані нами результати збігаються з літературними даними, які свідчать про те, що ПНЖК з сімейства  $\omega$ -3 тваринного походження етерифікуються у фосфоліпиди та вбудовуються в мембрани, витісняючи при цьому із фосфоліпідів  $\omega$ -6 ПНЖК – ЛК та АК [7, 23]. За результатами хроматографічного аналізу було встановлено, що у фосфоліпідах мембран неонатальних кардіоміоцитів щурят народжених від самиць, яким згодовувався вказаний препарат, також змінюється жирнокислотний склад мембран. Так, вміст  $\alpha$ -ЛК та ДГК збільшується в 3,6 та 2 рази порівняно з контролем (див. таблицю). Це свідчить про проникнення  $\omega$ -3 ПНЖК через плацентарний бар'єр і вбудовування їх в мембрани клітин плоду.

Кількісна оцінка експресії генів-мішеней PPAR у тканинах серця та ізольованих кардіоміоцитах свідчать про односпрямований стимулювальний вплив  $\omega$ -3 ПНЖК. Так, у серці дорослих щурів експресія мРНК FATP збільшується у 2,25 рази ( $P=0,07$ ), а гена IL-1ra – у 8,4 рази ( $P<0,00001$ ). На рисунку видно, що експресія гена FATP у серці значно поступається експресії мРНК IL-1ra ( $0,0038 \pm 0,0007$  та  $0,489 \pm 0,037$  відповідно), що, можливо, пояснює менш виражений вплив  $\omega$ -3 ПНЖК на експресію першого. В

культивованих кардіоміоцитах експресія мРНК FATP підвищується у 2,5 рази ( $P=0,22$ ), а експресія мРНК IL-1ra – у 8,1 рази ( $P<0,00001$ ). На нашу думку, важливим є те, що спостерігаються практично однакові зміни експресії вивчених генів як у серці, так і в ізольованих кардіоміоцитах, оскільки це підтверджує специфічність впливу  $\omega$ -3 ПНЖК. Обидва досліджених гена є мішенями  $\gamma$ -ізоформи PPAR, а у дослідженні Sun і співавт. [30] було встановлено, що аналогічний з  $\omega$ -3 ПНЖК ефект спричинював лише агоніст  $\gamma$ -ізоформи (специфічний агоніст  $\delta$ -ізоформи не збільшував експресію мРНК білка синдекан-1).

Зважаючи на їх виражений вплив на антагоніст рецептора IL-1, слід вважати, що  $\omega$ -3 ПНЖК можуть мати протизапальний ефект, пов'язаний зі зменшенням впливу IL-1 на свої рецептори, який опосередковується PPAR $\gamma$ . Велика кількість досліджень свідчить про негативний вплив IL-1 та інших прозапальних цитокінів на міокард при ішемії–реперфузії та інфаркті міокарда [12, 27, 32]. У дослідженні Bonetti та співавт. [8] доведено, що при інфаркті міокарда збільшується вміст IL-1ra в цитоплазмі клітин серця та інтерстиції, що розглядається як захисна реакція кардіоміоцитів на ішемічне ушкодження, котра супроводжується аутокринним впливом IL-1. Більше того, рекомбінантний IL-1ra запобігає апоптозу кардіоміоцитів при ішемії серця [5]. Зважаючи на отримані нами результати можна стверджувати, що

**Вміст (%)  $\omega$ -3 та  $\omega$ -6 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у гомогенаті тканини міокарда новонароджених і дорослих щурів ( $M \pm m, n=6$ )**

ПНЖК	Новонароджені щури		Дорослі щури	
	Контроль	$\omega$ -3 ПНЖК	Контроль	$\omega$ -3 ПНЖК
Лінолева кислота C18:2	7,87 $\pm$ 1,32	11,60 $\pm$ 1,29	24,27 $\pm$ 1,0	19,0 $\pm$ 0,14*
Арахідонова кислота C20:4	12,91 $\pm$ 2,79	14,55 $\pm$ 0,37*	23,42 $\pm$ 0,93	19,69 $\pm$ 0,90*
$\alpha$ -Ліноленова кислота C18:3	0,21 $\pm$ 0,11	0,77 $\pm$ 0,19*	0,76 $\pm$ 0,19	0,77 $\pm$ 0,11
Докозагексаєнова кислота C22:6	4,93 $\pm$ 1,05	10,04 $\pm$ 1,85*	10,65 $\pm$ 0,94	14,97 $\pm$ 0,60*
Ейкозапентаєнова кислота C20:5	не визначали		0,23 $\pm$ 0,06	1,59 $\pm$ 0,17*

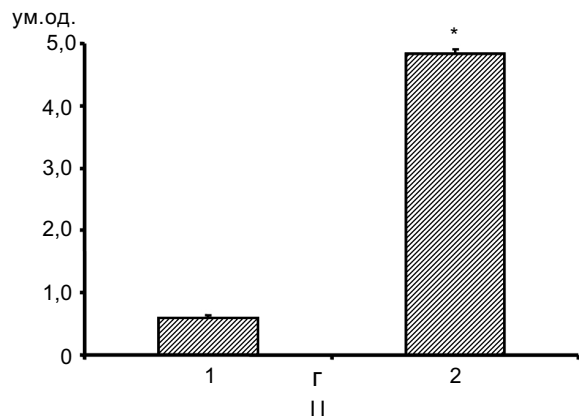
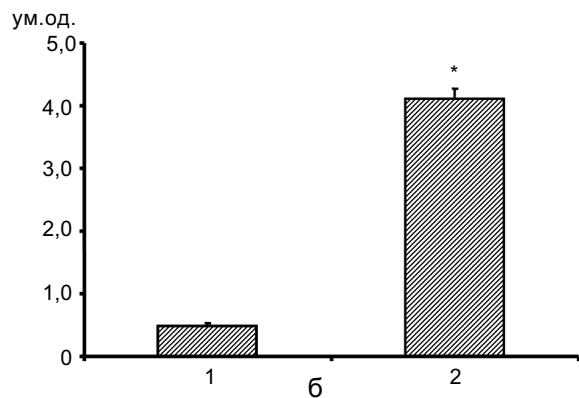
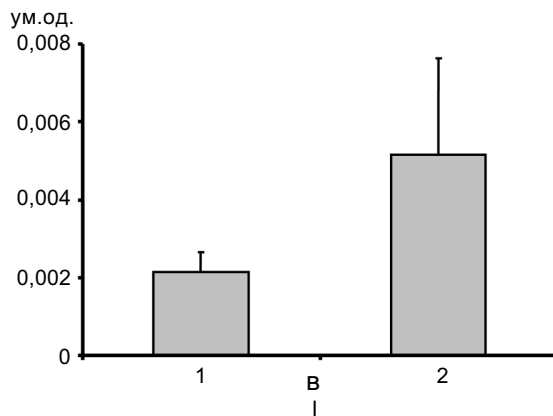
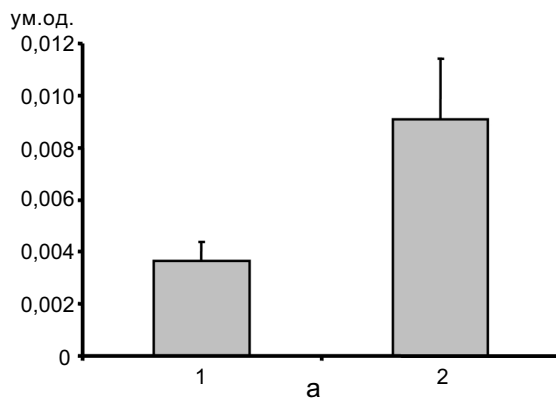
\* $P<0,05$  порівняно з відповідним контролем.

кардіопротективна дія  $\omega$ -3 ПНЖК може бути, зокрема, пов'язана із стимуляцією продукції цього натурального антицитокіну. Відомо, що при підвищенні вмісту ПНЖК у раціоні зменшується рівень прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП $\alpha$  (фактор некрозу пухлин) молекул клітинної адгезії та хемокінів [12, 13, 16, 27, 31]. Тобто відмічався виражений протизапальний ефект, що реалізувався і на рівні експресії генів вказаних цитокінів [10].

Важливим аспектом проблеми є специфічність впливу саме  $\omega$ -3 ПНЖК на РРАР або їх більша активність порівняно з  $\omega$ -6 ПНЖК та іншими жирними кислотами. Слід визнати, що прямих даних, які б підтверджували превалюючий вплив  $\omega$ -3 ПНЖК на вказані рецептори нині немає. У дослідженні Power та Newsholme [25] додавання в корм щурів різних видів олій

спричинювало збільшення активності мітохондріальної карнітин пальмітоїлтрансферази І (ген-мішень РРАР за даними [20]), проте найбільш виражений стимулювальний ефект мав риба'чий жир, лише в складі якого були  $\omega$ -3 ПНЖК. У вже згадуваному дослідженні Sun [29] було показано, що  $\omega$ -6 ПНЖК не впливають на експресію синдекан-1, а  $\omega$ -3 ПНЖК навпаки спричинюють значний вплив на експресію цього гена [29].

Отже, нами вперше в експериментах *in vivo* було встановлено стимулювальну дію  $\omega$ -3 ПНЖК на експресію генів-мішеней РРАР $\gamma$ , що дозволяє стверджувати, що ефект вказаних речовин реалізується на генетичному рівні, і кардіопротективні властивості  $\omega$ -3 ПНЖК можуть пояснюватися впливом на експресію генів, які регулюють активність метаболічних процесів та імунної відповіді.



Зміни експресії мРНК гена FATP (I) та ІЛ-1 $\alpha$  (II) у тканинах серця (а, б) і культивованих неонатальних кардіоміоцитах (в, г) за впливу  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот: 1 – контроль, 2 –  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти. За всією ординат – відносний рівень мРНК досліджуваного гена до рівня мРНК актину

S.P. Kaplinskiy, A.M. Shysh, V.S. Nagibin,  
V.E. Dosenko, A.A. Moibenko

**OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS  
ELEVATE THE EXPRESSION  
OF PPAR TARGET GENES**

In experiments on isolated neonatal cardiomyocytes and hearts of adult rats we investigated the influence of polyunsaturated fatty acids (PUFA) on expression of two peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) target genes - fatty acid transport protein (FATP) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra). We determined that cell membranes of adult rats heart and cardiomyocytes of neonatal rats which were born by females fed with  $\omega$ -3 PUFA for 4 weeks, contain more  $\omega$ -3 PUFA (alpha-linolenic and docosahexaenoic acids) in comparison with the control. It was shown that  $\omega$ -3 PUFA elevated FATP and IL-1ra mRNA expression in 2,25 ( $P=0,07$ ) and 8,4 ( $P<0.00001$ ) folds correspondingly in adult rats tissues. In isolated cardiomyocytes, the mRNA expression of FATP and IL-1ra were augmented 2.5 folds ( $P=0,22$ ) and 8,1 folds ( $P<0.00001$ ), accordingly. Our data show that  $\omega$ -3 PUFA stimulate PPAR target genes expression and allow to permit genetic mechanisms in cardioprotective effects of  $\omega$ -3 PUFA.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. – М.: Мир, 1975. – С.322.
2. 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. exper. биологии и медицины. – 1993. – №3. – С.229–231.
3. Шиш А. М., Кукоба Т. В., Кириленко О. Є., Мойбенко О. О. Вплив препарату епадол на серцево-судинну систему при гострій ішемії–реперфузії міокарда // Вісн. Вінницьк. нац. мед. ун-ту. – 2007. – 11, № 2/1. – С.496–499
4. Шиш А.М., Пивовар С.М., Кукоба Т.В., та ін. Вплив модифікації жирнокислотного складу клітинних мембран на адренергічну реактивність серця та судин // Фізіол. журн. – 2004. – 50, № 6. – С.19–26.
5. Abbate A., Salloum F.N., Vecile E. et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction // Circulation. – 2008. – 117, №20. – P.2670–2683.
6. Ander B. P., Dupasquier MC., Prociuk M. A. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease // Exp. Clin. Cardiol. – 2003. – 8, №4. – P.164–172.
7. Ayalew-Pervanchon A.P., Grynberg A. Long-term ef-

fect of dietary  $\omega$ -linolenic acid or docosahexaenoic acid of incorporation of docosahexaenoic acid in membranes and its influence on rat heart in vivo // Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol. – 2007. – 293. – P.H2296–H2304.

8. Bonetti A., Marchini M., Ortolani F. Immunolocalization of interleukin-1 receptor antagonist in healthy and infarcted myocardium // Histol. Histopathol. – 2008. – 23, №9. – P.1093–10102.
9. Breslow Jan L. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease // Amer. J. Clin. Nutr. – 2006. – 83, №6. – P.1477–1482.
10. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation // Biochem. Soc. Transactions. – 2005. – 33, Part 2. – P. 423–427.
11. 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.
12. Dinarello C.A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process // Amer. J. Clin. Nutr. – 2006. – 83. – P.447S–455S.
13. Grimble R.F., Howell W.M., O'Reilly G. et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor a production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor a production // Ibid. – 2002. – 76. – P.454–459.
14. Heikkinen S., Auwerx J., Argmann C.A. PPAR $\alpha$  in human and mouse physiology // Bioch. Biophys. Acta. – 2007. – 1771. – P.999–1013.
15. Hirafuji M., Machida T., Hamaue N., Minami M. Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid // J. Pharmacol Sci. – 2003. – 92, №4. – P.308–316.
16. Holm T., Berge R.K., Anderassen A.K. et al. Omega-3 fatty acids enhance tumor necrosis factor-alpha levels in heart transplant recipients // Transplantation. – 2001. – 72. – P.706–711.
17. Holub B.J. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care // Canad. Med. Associat. J. – 2002. – 166, № 5. – P.608–615.
18. Hooper L., Thompson R. L., Harrison R. A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // British. Med. J. – 2006. – 332. – P.752–760.
19. Knouff C., Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology // Endocrinol. Rev. – 2004. – 25. – P.899–918.
20. Kuroda T., Hirota H., Fujio Y. Carbacyclin induces carnitine palmitoyltransferase-1 in cardiomyocytes via peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) delta independent of the IP receptor signaling pathway // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2007. – 43. – P.54–62.
21. Leaf A., Kang X., Xiao Y., Billman G. Clinical Prevention of Sudden Cardiac Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mechanism of Prevention of Arrhyth-

- mias by n-3 Fish Oils // *Circulation*. – 2003. – **107**. – P.264–266.
22. Lehrke M., Lazar M.A. The many faces of PPARgamma // *Cell*. – 2005. – **123**. – P.993–999.
23. Owen A.J., Peter-Przyborowska B.A., Hoy A.J., McLennan P.L. Dietary fish oil dose- and time-response effects on cardiac phospholipid fatty acid composition // *Lipids*. – 2004. – **39**, № 10. – P.955–961.
24. Pound E.M., Kang J.X., Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes // *J. Lipid Res*. – 2001. – **42**. – P.346–351.
25. Power G.W., Newsholme E.A. Dietary fatty acids influence the activity and metabolic control of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase I in rat heart and skeletal muscle // *J. Nutr*. – 1997. – **127**, № 11. – P.2142–2150.
26. Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth // *J. Biol. Chem*. – 2001. – **276**. – P.37731–37734.
27. Scheller J., Ohnesorge N., Rose-John S. Interleukin-6 trans-signaling in chronic inflammation and cancer // *Scand. J. Immunol*. – 2006. – **63**. – P321–329.
28. Stienstra R., Mandard S., Tan N.S. et al. The Interleukin-1 receptor antagonist is a direct target gene of PPAR $\alpha$  in liver // *J. Hepatol*. – 2007. – **46**. – P.869–877.
29. Sun H., Berquin I.M., Edwards I.J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids regulate syndecan-1 expression in human breast cancer cells // *Cancer Res*. – 2005. – **65**, №10. – P.4442–4447.
30. Sun H., Berquin I.M., Owens R.T. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated up-regulation of syndecan-1 by n-3 fatty acids promotes apoptosis of human breast cancer cells // *Ibid*. – 2008. – **688**. – P.2912–2919.
31. von Schacky C. n-3 PUFA in CVD: influence of cytokine polymorphism // *Proc. Nutrit. Soc*. – 2007. – **66**. – P.166–170.
32. Zhang M., Chen L. Status of cytokines in ischemia reperfusion induced heart injury // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets*. – 2008. – **8**, №3. – P.161–172.
33. Zhou X.R., Sun C.H., Liu J.R., Zhao D. Dietary conjugated linoleic acid increases PPAR $\gamma$  gene expression in adipose tissue of obese rat, and improves insulin resistance // *Grow. Horm. Res*. – 2008. – **18**, №5. – P.361–368.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*  
*E-mail: angela@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов до редакції 31.10.2008*