

Омега-3 жирні кислоти та ризик захворювань серцево-судинної системи.

- Численні епідеміологічні дослідження показали, що омега-3 жирні кислоти зменшують ризик серцево-судинних захворювань, включаючи ІХС, фатальні та нефатальні інфаркти міокарда, інсульти, раптову коронарну смерть та загальну смертність. Кардіопротективна дія має споживання від 25 до 57 г риби, багатої омега-3 жирними кислотами, що відповідає споживанню 1 рибної страви на тиждень [1].
- Дослідження GISSI-Prevenzione, проведене в Італії та охопило 11323 осіб, було присвячене вивченню ефективності омега-3 жирних кислот та вітаміну Е у запобіганні серцево-судинним захворюванням. Омега-3 жирні кислоти, а не вітамін Е показали свою ефективність у профілактиці загальної смертності, нефатальних інфарктів міокарда, інсультів. Споживання 1 г омега-3 жирних кислот на день знижувало загальну смертність на 20%, смертність від серцево-судинних захворювань – на 30% та раптову коронарну смерть – на 45%. Результати цього дослідження показують, що жирні кислоти омега-3 відіграють важливу роль у вторинній профілактиці після перенесених інфарктів [2]. 16-річне дослідження Nurses' Health Study, що охопило 84688 жінок віком від 34 до 59 років, у яких на початку дослідження не було ознак серцево-судинних захворювань та раку, показало: високий рівень споживання риби та омега-3 жирних кислот пов'язаний з більш низьким ризиком ІХС та смертності від ССЗ[3].

Омега-3 жирні кислоти стримують розвиток атеросклерозу.

- Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження. Плацебо проти концентрату омега-3 жирів. 6 г на день протягом 3 місяців, після цього по 3 г протягом 21 місяця. Результати стандартизованої коронарографії виконувались до та через 2 роки після лікування; 80 парних ангіограм було отримано у групі плацебо та 82 – у групі омега-3. Наприкінці лікування групи плацебо зміни демонстрували 48 коронарних сегментів. У 36 хворих була легка прогресія, у 5 – помірна прогресія, у 7 – легка регресія. Наприкінці лікування групи омега-3 зміни демонстрували 55 пацієнтів. З них у 35 була легка прогресія, у 4 – помірна прогресія, у 14 – легка регресія, у 2 – помірна регресія. Зменшення мінімального люмінарного діаметра було меншою мірою виражене в групі, яка приймала омега-3 жирні кислоти. За підсумками результатів цього дослідження автори зробили висновок, що споживання омега-3 жирів помірно стримує прогресування атеросклерозу у людини[4].

Омега-3 жирні кислоти зменшують ризик рестенозу.

- Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження впливу омега-3 жирних кислот на розвиток рестенозу. 3,0 EPA та 2,1 DHA призначали через місяць після черешкової транскатетерної ангіопластики. Через місяць лікування доза була зменшена наполовину і лікування тривало протягом наступних 6 місяців. В результаті дослідження встановлено, що тривале лікування омега-3 жирними кислотами статистично значуще ($p = 0,05$) знижує ризик рестенозу порівняно з контролем [5].

Омега-3 жирні кислоти мають профілактичну дію щодо інфаркту міокарда.

- Доведено, що омега-3 жирні кислоти EPA та DHA відіграють важливу роль у вторинній профілактиці постміокардіальних інфарктів [6].
- Попереднє збільшення вмісту омега-3 жирних кислот у мембранах кардіоміоцитів з 0,94% у контролі до 5,38% у омега-3 групі призводило до зростання рівня білків теплового шоку на 225%, що супроводжувалося зниженням зони інфаркту на 40% [7] .
- Споживання 0,85 г омега-3 жирних кислот з довгим ланцюгом позитивно впливає на рівень загальної смертності через 90 днів після початку лікування і може бути багатообіцяючим засобом вторинної профілактики інфарктів міокарда [8].

Омега-3 жирні кислоти знижують ризик раптової коронарної смерті.

- GISSI-профілактичне дослідження, що охопило 11324 пацієнтів, показало суттєве зниження як раптової коронарної смерті, так і загальної смертності у групі пацієнтів, які приймали високоочищені омега-3 жирні кислоти, незважаючи на вторинну профілактику бета-блокаторами та гіполіпідем. Призначення омега-3 жирних кислот слід розглядати як частину багатосторонньої вторинної профілактики постміокардіальних інфарктів [9].
- Відмічено зниження загальної смертності та раптової коронарної смерті від 20 до 50% при використанні омега-3 жирних кислот у дозі 0,85–4,0 г на добу протягом 1–2 років. Результати японського дослідження JELIS, яке охопило 18645 обстежуваних, показали, що призначення омега-3 жирів призводить до зниження проявів нестабільної стенокардії та нефатальних коронарних подій як у чоловіків, так і у жінок. Автори статті дійшли висновку, що використання омега-3 жирних кислот, отриманих з риб, відіграє велику роль у вторинній профілактиці завдяки антиаритмічній дії та здатності стабілізувати атеросклеротичну бляшку[10].
- Автори статті зробили висновок, що EPA та DHA, а не альфа-ліноленова кислота, запобігають раптовій коронарній смерті та іншим захворюванням серцево-судинної системи, тому дані омега-3 жирні кислоти внесені до відповідних рекомендацій європейських та американських кардіологічних асоціацій[11].
- Співвідношення EPA/арахідонова кислота може бути новим фактором ризику раптової коронарної смерті та відображає індивідуальну потребу в омега-3 жирних кислотах [12].
- Ризик раптової коронарної смерті у пацієнтів з омега-3 індексом понад 8% був на 90% меншим, ніж у пацієнтів з індексом менше 4%. Омега-3 індекс може бути діагностичним критерієм лікування омега-3 жирними кислотами. Автори статті рекомендують досягати значень омега-3 індексу понад 8% [13].

Омега-3 жирні кислоти запобігають розвитку шлуночкових порушень ритму.

- Призначення омега-3 жирних кислот пацієнтам із шлуночковою тахіаритмією-фібриляцією призводить до суттєвого зниження кількості нападів без будь-яких побічних ефектів [14].

Омега-3 жирні кислоти зменшують ризик ішемічних інсультів.

- Високий рівень споживання риби та омега-3 жирних кислот пов'язаний зі зниженням ризику ішемічних інсультів, особливо серед жінок, які не отримують аспірин на регулярній основі. Однак позитивної кореляції між рівнем споживання омега-3 жирів та ризиком геморагічного інсульту не встановлено [15].

Механізм протективної дії омега-3 на серцево-судинну систему

- Експериментальні дослідження показали, що омега-3 жирні кислоти позитивно впливають на серцево-судинні захворювання завдяки наступним механізмам. Дані кислоти модифікують продукцію ейкозаноїдів, знижують утворення цитокінів та тромбоцитарних факторів росту, змінюють функцію ендотелію та лейкоцитів. Крім того, омега-3 жирні кислоти зменшують кількість шлуночкових аритмій, і ця дія є більш вираженою в порівнянні з дією антиаритмічних препаратів, що використовуються в даний час [16].
- Споживання з їжею омега-3 жирів знизилося протягом останніх 100 років на 80%, тоді як рівень споживання омега-6 жирів значно зріс. Омега-3 жирні кислоти мають кардіопротективний ефект завдяки антиаритмічній, антиатеросклеротичній, протизапальній та гіпокоагуляційній дії. Рекомендації щодо споживання омега-3 жирних кислот мають увійти до повсякденної практики лікарів-кардіологів[17].

Омега-3 жирні кислоти покращують функцію ендотелію.

- Подвійне сліпе рандомізоване дослідження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю старше 65 років, які отримують стандартну терапію, показало, що 1,8 г EPA та 1,2 г DHA на добу збільшують вазодилатацію судин передпліччя у відповідь на введення ацетилхоліну, що свідчить про посилення ендотеліальної вазодилатації [18].

Омега-3 жирні кислоти уповільнюють процеси зсідання крові.

- Результати цього дослідження свідчать, що омега-3 жирні кислоти інгібують стимульовану агрегацію тромбоцитів, тоді як соєвий лецитин, багатий омега-6 жирними кислотами, стимулює як базальну, так і стимульовану агрегацію тромбоцитів [19].
- Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження пацієнтів з комбінованою гіперліпідемією та рівнем тригліцеридів від 2,0 до 15 ммоль/л та сироватковим холестерином понад 5,3 ммоль/л. Після 3 місяців дотримання дієтичних рекомендацій було призначено терапію аторвастатином у дозі 10 мг на день протягом 10 тижнів. Через 5 тижнів лікування пацієнтів розділили на дві групи. Однією з них були додатково призначені омега-3 у дозі 1,68 г, іншою – плацебо (кукурудзяна олія). Рівень антигену фактора VII та активність фактора VII натщесерце були підвищені порівняно з контролем (здорові чоловіки). Було також підвищено постпрандіальну коагуляційну та загальну активність фактора VII. Концентрація цього фактора натще прямо корелювала з рівнем як тригліцеридів, так і аполіпопротеїну A1. Лікування аторвастатином + плацебо знижувало активність фактора VII натще і після їди. Але ефективність терапії була суттєво вищою у групі аторвастатину + омега-3. Лікування омега-3 жирами + аторвастатин знижувало коагуляційну активність фактора VII, а також постпрандіальний рівень фрагментів протромбіну. Автори дослідження дійшли висновку, що пацієнти з комбінованою гіперліпідемією мають високу активність процесів згортання крові та комбінована терапія статинами та омега-3 жирними кислотами суттєво знижує цю активацію [20].
- Серотонін, що секретується з агрегованих тромбоцитів у місцях пошкодження судинної стінки, є потужним мітогенним агентом для ендотеліальних клітин судин. Останні дослідження показали, що регенеруючі ендотеліальні клітини в місцях ушкоджень судин можуть відігравати важливу роль у розвитку рестенозів завдяки секреції ростових факторів для гладких клітин судин, проліферація яких може призводити до розвитку неоінтимі. EPA та DHA блокують даний ефект серотоніну, причому ці жирні кислоти потенціюють один одного. Крім того, омега-3 жирні кислоти знижують утворення мРНК 5HT₂-рецептора без зміни щільності та афінітету останнього. Дані цього дослідження підтверджують дію одного з механізмів, завдяки якому омега-3 жирні кислоти стримують розвиток атеросклерозу та запобігають розвитку рестенозів [21]. Інкубація ендотеліальних клітин людини TNF α підвищувала експресію адгезивних молекул клітин судин, E-селектину, фактора активації тромбоцитів, а також катання та адгезію моноцитів. Попередня інкубація ендотеліальних клітин з EPA та DHA суттєво знижувала синтез фактора активації тромбоцитів та адгезивну здатність моноцитів, тоді як експресія адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин залишилася без змін [22].

Омега-3 жирні кислоти знижують рівень тригліцеридів та підвищують рівень ЛПВЩ.

- Комбінована терапія цукрознижувальними препаратами, 1,082 г EPA та 7,20 г DHA протягом 2 місяців призвела до суттєвого зниження рівня тригліцеридів та перекисних ліпідів, а також до зростання рівня ЛПВЩ порівняно з монотерапією цукрознижувальними препаратами. Автори статті дійшли висновку, що ці зміни зменшують ризик судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет [23].

- Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у пацієнтів із сімейною комбінованою гіперліпідемією. Доза омега 3 жирів – 1,48 г EPA та 1,48 г DHA. Тривалість терапії 8 тижнів. Ця терапія знижувала рівень тригліцеридів на 44%. У той же час рівень ЛПВЩ зростав на 8%, але це збільшення було статистично незначним. Однак субфракціонування ліпідів показало, що терапія омега-3 жирами призводить до вибіркового зростання рівня холестерину ЛПВЩ 2 фракції (на 40%), яка має найбільший кардіопротективний ефект. Крім того, така терапія збільшує активність антиоксидантного ферменту ЛПВЩ параоксонази на 10%. Автори статті дійшли висновку, що терапія омега-3 позитивно впливає на зниження кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з комбінованою гіперліпідемією [24].
- Внаслідок споживання протягом 8 тижнів пацієнтами з помірною гіперліпідемією молока, збагаченого омега-3 жирними кислотами, олеїновою кислотою, вітамінами Е, В6, фолієвою кислотою, виявлено наступні зміни. Знизилися рівні тригліцеридів – на 24%, холестерину – на 9%, холестерину ЛПНЩ – на 13%. Зазначалося також зниження кількості клітинних адгезивних молекул на 9% та гомоцистеїну – на 17%. Автори статті висловили припущення про те, що омега-3 жирні кислоти, вітаміни, олеїнова кислота можуть бути корисними для зниження ризику серцево-судинних захворювань [25].
- Рандомізоване дослідження 142 особи протягом 24 тижнів. У групі досліджуваних, які споживали дві порції жирної риби на тиждень, відмічено суттєве зниження рівня тригліцеридів крові порівняно з групою, яка споживала дві порції білої риби на тиждень. Цей ефект був ще більш виражений за низького співвідношення лінолева кислота/ліноленова кислота тих жирів, які використовуються в процесі повсякденного приготування їжі [26].
- Механізм зниження рівня тригліцеридів за допомогою омега-3 жирних кислот пов'язаний із супресією печінкового ліпогенезу шляхом зниження рівня SREBP-1c, стимуляцією окислення жирних кислот у печінці та м'язах за допомогою активації PPAR та підвищення утилізації глюкози на синтез глікогену за допомогою зниження активності ядерного фактора-4альфа. Крім того, окислення омега-3 жирів знижує секрецію ЛПДНЩ у зв'язку зі стимуляцією руйнування аполіпопротеїну В. Крім цього, омега-3 жирні кислоти стимулюють активність ліпопротеїніпази. Цей комбінований ефект підтримує використання омега-3 жирних кислот як практичний інструмент зниження рівня тригліцеридів [27].

Омега-3 жирні кислоти мають протизапальну дію.

- Омега-3 жирні кислоти знижують стимульовану ліпополісахаридами продукцію TNF α завдяки інгібуванню NF- κ B шляху передачі сигналу всередині клітини [28].
- Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження пацієнтів з ІХС. Пацієнти приймали симвастатин у дозі 10 та 20 мг на день протягом 6-12 тижнів. Пацієнтам, у яких ЛПНЩ досягли цільових значень або близьких до них (менше 100 мг/дл), але рівень тригліцеридів був вищим за 200 мг/дл, додатково було призначено омега-3 жирні кислоти. Найбільш виражений ефект лікування встановлено у групі, яка приймала омега-3 жирні кислоти. Так, відмічено суттєве зниження рівнів hsCRP, тригліцеридів, співвідношення загальний холестерин/холестерин ЛПВЩ. Рівень зниження тригліцеридів позитивно корелював зі ступенем зниження hsCRP [29].

Омега-3 жирні кислоти знижують активність симпатичної нервової системи.

- Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. Призначення 762 мг EPA + DHA на день здоровим добровольцям протягом 2 місяців призводило до суттєвого зниження концентрації норадреналіну крові [30].
- Дослідження м'язової симпатичної нервової активності показало, що місяць лікування омега-3 жирними кислотами не впливає на ці показники в період спокою, проте вплив

стресових факторів (ішемія, холод) суттєво посилює активність симпатичної нервової системи порівняно з контролем [31].

Омега-3 жирні кислоти і сахарний діабет 2-го типу

- Терапія омега-3 жирними кислотами в лікуванні хворих на 2-й тип цукрового діабету призводила до суттєвого зниження рівня тригліцеридів, а у разі тривалої терапії спостерігалось зниження ЛПНЩ та підвищення концентрації ЛПВЩ. Така терапія супроводжується поліпшенням варіабельності серцевого ритму. Таким чином, призначення омега-3 жирних кислот пацієнтам з цукровим діабетом має різнобічні позитивні ефекти в лікуванні цих хворих [32].
- Дослідження проведено на 447 ескімосах віком 35–74 років. Рівень омега-3 жирних кислот у їх плазмі прямо корелював з рівнем споживання цих жирів з їжею та ЛПВЩ і назад – з рівнем інсуліну, рівнем інсуліну через 2 години після тесту на толерантність до глюкози, HOMA-IR, рівнем тригліцеридів та діастолічним артеріальним тиском. Високий рівень споживання жирів омега-3 позитивно впливає на всі компоненти метаболічного синдрому. Дані дослідження підтверджують, що високий рівень споживання омега-3 жирних кислот запобігає розвитку метаболічного синдрому та порушення толерантності до глюкози [33].
- Призначення матері в період вагітності омега-3 жирних кислот є безпечним та неінвазивним способом, що дозволяє суттєво зменшити ризик розвитку алергічних та, можливо, інших імунно-залежних захворювань [34].
- У пацієнток, які приймали омега-3 жирні кислоти в період вагітності, концентрація їх у жіночому молоці була суттєво вищою, а рівень арахідонової кислоти – нижчим. Рівень омега-3 жирних кислот позитивно корелював з концентрацією IgA та CD14, а також цитокінів, залучених до синтезу IgA (IL-10, IL-6). Таким чином, споживання омега-3 жирних кислот у період вагітності призводить до суттєвого зростання омега-3 у грудному молоці та посилює імунітет слизових оболонок [35].
- Дослідження показало, що дефіцит альфа-ліноленової кислоти викликає порушення перебігу розвитку мозку, порушує фізико-хімічні властивості клітинних мембран нейронів, олігодендроцитів та астроцитів. Це призводить до біологічних та фізіологічних порушень, що спричиняє розвиток нейросенсорних та поведінкових розладів. Омега-3 жирні кислоти, якими багате грудне молоко, визначають інтелектуальні та зорові здібності немовляти. Рівень надходження омега-3 жирів з їжею впливає на ризик серцево-судинних захворювань, нейропсихіатричних захворювань, зокрема депресій, а також деменції та хвороби Альцгеймера [36].

Омега-3 жирні кислоти і смертність від різних хвороб

- Метою дослідження було вивчення впливу короткострокового введення 10% емульсії омега-3 жирних кислот протягом та результат різних захворювань. Обстежено 661 пацієнта з 82 госпіталів Німеччини. Перентеральну терапію хворі отримували протягом 3 днів. Серед пацієнтів було 225 з великими оперативними втручаннями на черевній порожнині, 226 – з перитонітом та абдомінальним сепсисом, 16 – з неабдомінальним сепсисом, 59 – після множинних травм, 18 – з тяжкими ЧМТ, 37 – з іншими діагнозами. Призначення омега-3 жирів призводило до суттєвого зниження смертності, тривалості використання антибіотиків та перебування у стаціонарі [37].

Омега-3 жирні кислоти зменшують вертеброгенні болі

- 250 пацієнтам із болями у спині або шиї рекомендували прийом 1200 мг EPA з риб'ячого жиру. 78% пацієнтів приймали омега-3 жири у дозі 1200 мг, 22% – у дозі 2400мг на день. 55% пацієнтів припинили прийом нестероїдних протизапальних засобів у зв'язку з болями. 60% – відзначили суттєве зменшення больового синдрому. 80% – були

задоволені ступенем зменшення болю. 88% вирішили продовжити прийом омега-3 жирних кислот. Автори статті дійшли висновку, що їхні результати підтверджують дослідження інших авторів, які показали, що омега-3 жирні кислоти можуть бути безпечною альтернативою НПЗП у лікуванні больового синдрому в області шиї та попереку [38].

Омега-3 жирні кислоти і дегенеративні процеси в сітківці

- Автори статті дійшли висновку, що існують вагомі докази того, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти з довжиною ланцюгом мають захисну дію щодо індукованої ішемії, світлом, киснем, запаленням та віком патології сітківки [39].

Омега-3 жирні кислоти і ризик розвитку суїцидів

- Низький рівень DHA та омега-3 жирних кислот, високе співвідношення омега-6 та омега-3 жирних кислот розглядаються як фактори ризику суїцидів серед пацієнтів з депресіями тривалістю понад 2 роки [40].

Омега-3 жирні кислоти і епілепсія

- Призначення 5 г 65% жирних кислот омега-3 протягом 6 місяців викликало зменшення кількості деяких форм епілептичних приступів [41].

Омега-3 жирні кислоти і розсіяний склероз

- Дослідження показали, що омега-3 жирні кислоти мають помірний позитивний ефект протягом рецидивуючої форми розсіяного склерозу [42].

Омега-3 жирні кислоти і хвороба Крона

- Препарати жирних кислот омега-3 є перспективними додатковими засобами лікування хвороби Крона [43].

Оптимальні дози і форми омега-3 жирних кислот

- Добове споживання DHA для немовлят становить 11 мг/кг на добу. Дорослим для запобігання дефіциту жирних кислот необхідно 800-1100 мг/день альфа-ліноленової кислоти та 300-400 мг/день EPA [44].

Перевага етильованих форм омега-3 жирних кислот

- Етильовані ефіри омега-3 жирних кислот мають більш виражену знижувальну дію на рівень тригліцеридів і ЛПДНЩ порівняно з іншими формулами [45].

Список наукової літератури

[1] Psota TL; Gebauer SK; Kris-Etherton P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. Am J Cardiol. 2006 Aug 21;98(4A):3i-18i.

[2] Marchioli R. Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 e le malattie cardiovascolari. Minerva Cardioangiol (Italy), Oct 2003, 51(5) p561-76.

[3] Hu FB; Bronner L; Willett WC; Stampfer MJ; Rexrode KM; Albert CM; Hunter D; Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA (United States), Apr 10 2002, 287(14) p1815-21.

[4] von Schacky C; Angerer P; Kothny W; Theisen K; Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med (United States), Apr 6 1999, 130(7) p554-62.

[5] Maresta A; Balducci M; Varani E; Marzilli M; Galli C; Heiman F; Lavezzari M; Stragliotto E; De Caterina R. Prevention of postcoronary angioplasty restenosis by omega-3 fatty acids: main

results of the Espent for Prevention of Restenosis Italian Study (ESPRIT). *Am Heart J* (United States), Jun 2002, 143(6) pE5.

[6] Harrison N; Abhyankar B. The mechanism of action of omega-3 fatty acids in secondary prevention post-myocardial infarction. *Curr Med Res Opin* (England), Jan 2005, 21(1) p95-100.

[7] McGuinness J; Neilan TG; Sharkasi A; Bouchier-Hayes D; Redmond JM. Myocardial protection using an omega-3 fatty acid infusion: quantification and mechanism of action. *J Thorac Cardiovasc Surg* (United States), Jul 2006, 132(1) p72-9.

[8] Richter WO. Long-chain omega-3 fatty acids from fish reduce sudden cardiac death in patients with coronary heart disease. *Eur J Med Res* (Germany), Aug 20 2003, 8(8) p332-6.

[9] Lee KW; Lip GY. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *QJM* (England), Jul 2003, 96(7) p465-80.

[10] Jacobson TA. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* (United States), Aug 21 2006, 98(4A) p61i-70i.

[11] von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (England), Mar 2004, 7(2) p131-6.

[12] Jabbar R; Saldeen T. A new predictor of risk for sudden cardiac death. *Ups J Med Sci*. 2006;111(2):169-77

[13] Schacky CV; Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* (Netherlands), Sep 1 2006, p.

[14] Biscione F; Totterli A; De Vita A; Lo Bianco F; Altamura G. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J Suppl* (Italy), Jan 2005, 6(1) p53-9.

[15] Iso H; Rexrode KM; Stampfer MJ; Manson JE; Colditz GA; Speizer FE; Hennekens CH; Willett WC. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* (United States), Jan 17 2001, 285(3) p304-12.

[16] Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in the prevention-management of cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* (Canada), Mar 1997, 75(3) p234-9.

[17] Schwalfenberg G. Omega-3 fatty acids: their beneficial role in cardiovascular health. *Can Fam Physician* (Canada), Jun 2006, 52 p734-40.

[18] Morgan DR; Dixon LJ; Hanratty CG; El-Sherbeeney N; Hamilton PB; McGrath LT; Leahey WJ; Johnston GD; McVeigh GE. Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* (United States), Feb 15 2006, 97(4) p547-51.

[19] Andrioli G; Carletto A; Guarini P; Galvani S; Biasi D; Bellavite P; Corrocher R. Differential effects of dietary supplementation with fish oil or soy lecithin on human platelet adhesion. *Thromb Haemost* (Germany), Nov 1999, 82(5) p1522-7.

[20] Nordoy A; Svensson B; Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia. *J Thromb Haemost* (England), Apr 2003, 1(4) p690-7.

[21] Pakala R; Pakala R; Radcliffe JD; Benedict CR. Serotonin-induced endothelial cell proliferation is blocked by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (Scotland), Feb 1999, 60(2) p115-23.

[22] Mayer K; Merfels M; Muhly-Reinholz M; Gokorsch S; Rosseau S; Lohmeyer J; Schwarzer N; Krull M; Suttorp N; Grimminger F; Seeger W. Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (United States), Aug 2002, 283(2) pH811-8.

[23] Kesavulu MM; Kameswararao B; Apparao Ch; Kumar EG; Harinarayan CV. Effect of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* (France), Feb 2002, 28(1) p20-6.

[24] Calabresi L; Villa B; Canavesi M; Sirtori CR; James RW; Bernini F; Franceschini G. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol

and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* (United States), Feb 2004, 53(2) p153-8.

[25] Carrero JJ; Baro L; Fonolla J; Gonzalez-Santiago M; Martinez-Ferez A; Castillo R; Jimenez J; Boza JJ; Lopez-Huertas E. Cardiovascular effects of milk enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids, oleic acid, folic acid, and vitamins E and B6 in volunteers with mild hyperlipidemia. *Nutrition* (United States), Jun 2004, 20(6) p521-7

[26] Moore CS; Bryant SP; Mishra GD; Krebs JD; Browning LM; Miller GJ; Jebb SA. Oily fish reduces plasma triacylglycerols: a primary prevention study in overweight men and women. *Nutrition* (United States), Oct 2006, 22(10) p1012-24.

[27] Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* (United States), Aug 21 2006, 98(4A) p27i-33i.

[28] Novak TE; Babcock TA; Jho DH; Helton WS; Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (United States), Jan 2003, 284(1) pL84-9.

[29] Hong H; Xu ZM; Pang BS; Cui L; Wei Y; Guo WJ; Mao YL; Yang XC. Effects of simvastatin combined with omega-3 fatty acids on high sensitive C-reactive protein, lipidemia, and fibrinolysis in patients with mixed dyslipidemia. *Chin Med Sci J (China)*, Jun 2004, 19(2) p145-9.

[30] Hamazaki K; Itomura M; Huan M; Nishizawa H; Sawazaki S; Tanouchi M; Watanabe S; Hamazaki T; Terasawa K; Yazawa K. Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition* (United States), Jun 2005, 21(6) p705-10.

[31] Monahan KD; Wilson TE; Ray CA. Omega-3 fatty acid supplementation augments sympathetic nerve activity responses to physiological stressors in humans. *Hypertension* (United States), Nov 2004, 44(5) p732-8.

[32] Sirtori CR; Galli C. *Biomed Pharmacother* (France), Oct 2002, 56(8) p397-406. N-3 fatty acids and diabetes. *Biomed Pharmacother* (France), Oct 2002, 56(8) p397-406.

[33] Ebbesson SO; Risica PM; Ebbesson LO; Kennish JM; Tejero ME. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *Int J Circumpolar Health* (Finland), Sep 2005, 64(4) p396-408.

[34] Dunstan JA; Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (United States), Jun 2005, 5(3) p215-21.

[35] Dunstan JA; Roper J; Mitoulas L; Hartmann PE; Simmer K; Prescott SL. The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine levels and fatty acid composition. *Clin Exp Allergy* (England), Aug 2004, 34(8) p1237-42.

[36] Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging* (France), 2004, 8(3) p163-74.

[37] Heller AR; Rossler S; Litz RJ; Stehr SN; Heller SC; Koch R; Koch T. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* (United States), Apr 2006, 34(4) p972-9.

[38] Maroon JC; Bost JW. Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg Neurol* (United States), Apr 2006, 65(4) p326-31.

[39] San Giovanni JP; Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* (England), Jan 2005, 24(1) p87-138.

[40] Sublette ME; Hibbeln JR; Galfalvy H; Oquendo MA; Mann JJ. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* (United States), Jun 2006, 163(6) p1100-2.

[41] Schlanger S; Shinitzky M; Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia* (United States), Jan 2002, 43(1) p103-4.

- [42] Weinstock-Guttman B; Baier M; Park Y; Feichter J; Lee-Kwen P; Gallagher E; Venkatraman J; Meksawan K; Deinehert S; Pendergast D; Awad AB; Ramanathan M; Munschauer F; Rudick R. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (Scotland), Nov 2005, 73(5) p397-404.
- [43] Macdonald A. Omega-3 fatty acids as adjunctive therapy in Crohns disease. *Gastroenterol Nurs* (United States), Jul-Aug 2006, 29(4) p295-301; quiz 302-3.
- [44] Simopoulos AP. Summary of the NATO advanced research workshop on dietary omega 3 and omega 6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality. *J Nutr* (United States), Apr 1989, 119(4) p521-8.
- [45] Bryhn M; Hansteen H; Schanche T; Aakre SE. The bioavailability and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (Scotland), Jul 2006, 75(1) p19-24.