

ПИЩЕВЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ. ВЛИЯНИЕ НА РИСК БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Н.В. Перова^{1*}, В.А. Метельская¹, Е.И. Соколов², Г.Н. Щукина², В.М. Фомина²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Пищевые жирные кислоты. Влияние на риск болезней системы кровообращения

Н.В. Перова^{1*}, В.А. Метельская¹, Е.И. Соколов², Г.Н. Щукина², В.М. Фомина²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Представлен аналитический обзор данных мировой литературы об особенностях влияния на развитие болезней системы кровообращения и их острых осложнений, обусловленных атеротромбозом, общего потребления и соотношения в потребляемых людьми жирах жирных кислот различной насыщенности водородом с различным количеством двойных связей, различной длиной углеводородной цепи, различной геометрической конфигурацией молекул. Показано, что не столько общее количество потребляемого насыщенного жира усугубляет риск болезней системы кровообращения, сколько определяющим моментом является состав жира. Полезным следует считать физиологичное количество насыщенных жирных кислот (8-10%), сочетающееся с наличием полиненасыщенных жирных кислот, особенно n-3 длинноцепочечных, значительным (до 20% калорийности) количеством мононенасыщенных жирных кислот, очень малым количеством транс-форм жирных кислот. Такой жировой продукт можно использовать в антиатерогенной диете.

Ключевые слова: полиненасыщенные жирные кислоты, цис- и транс-изоформы, болезни системы кровообращения, ишемическая болезнь сердца.
РФК 2011;7(5):620-627

Dietary fatty acids. Effects on the risk of cardiovascular diseases

N.V. Perova^{1*}, V.A. Metel'skaya¹, E.I. Sokolov², G.N. Shchukina², V.M. Fomina²

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

The world publications data about the impact of consumption and the fatty acids ratio in consumed fats on the development of cardiovascular diseases and acute complications due to atherothrombosis is presented. The role of some fat characteristics is discussed: hydrogenous saturation with different number of double bonds, various lengths of hydrocarbonic chains and molecule geometry, etc. Fat structure is more crucial for cardiovascular risk than total amount of consumed saturated fat. Favorable fat structure should include physiologic amounts of saturated fatty acids (8-10%), polyunsaturated fatty acids, especially n-3 long-chain, a significant amount (up to 20% of calories) of monounsaturated fatty acids, a very small amount of trans fatty acid form. Such a fatty product is useful in antiatherogenic diets.

Key words: polyunsaturated fatty acid, cis- and trans-isoforms, cardiovascular disease, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):620-627

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nperova@gnicpm.ru

Виды жирных кислот

Жирные кислоты (ЖК) входят в состав всех животных и растительных жиров, являясь важным компонентом питания человека, и имеют большое физиологическое значение в его организме. По химической структуре они относятся к органическим карбоновым кислотам, содержащим от 12 до 24 углеродных атомов. Как правило, ЖК нерастворимы в воде и в водных средах. Жирные кислоты могут находиться в организме в свободном состоянии (малые количества в клетках и тканях), но значительно большая их часть входит в состав молекул основных классов липидов, где они образуют эфирную связь между отрицательно заряженной карбоксильной группой ЖК и спиртовой группой холестерина (ХС) в эфирах холестерина (ЭХС), глицерина (в триглицеридах; ТГ), фосфатидной кислоты (в фосфолипидах; ФЛ). Структура ЖК влияет на структуру, физико-химические свойства и функции липидов, в со-

став которых эта ЖК входит [1,2].

По степени насыщенности атомами водорода углеводородной цепи ЖК выделяют насыщенные (НЖК), мононенасыщенные (МНЖК) и полиненасыщенные (ПНЖК) жирные кислоты. В НЖК все атомы углерода соединены между собой одинарными ковалентными связями, остальные две связи замещены атомами водорода, в углеводородной цепи МНЖК имеется одна двойная связь, а в ПНЖК – таких связей несколько.

Структура НЖК наиболее стабильна (ригидна). Клеточные мембраны и липопротеины, в состав которых входит много НЖК (или молекул липидов с НЖК), функционально менее активны. Такие липопротеиновые частицы образуют более устойчивые связи с клеточными рецепторами к липопротеинам, что способствует нарушениям в ХС-транспортной системе организма человека и развитию нарушений спектра липопротеинов плазмы крови – дислипидопроteinемиям (ДЛП), способствующим развитию атеросклероза, так называемым атерогенным ДЛП.

По геометрической конфигурации молекулы ненасыщенных ЖК могут существовать в виде цис- и транс-изомеров (Рис. 1). Цис-форма более распространена в природе, особенно в растительных жирах, она более пластична, так как две части её углеводородной цепи находятся по одну сторону плоскости двойной связи (форма «ванны»). Транс-формы представляют собой менее распространённые в природе формы, в которых две части

Сведения об авторах:

Перова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, учёный секретарь ГНИЦ ПМ

Соколов Евгений Иванович – д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ

Щукина Галина Николаевна – к.м.н., доцент той же кафедры
Фомина Вера Михайловна – к.м.н., доцент той же кафедры

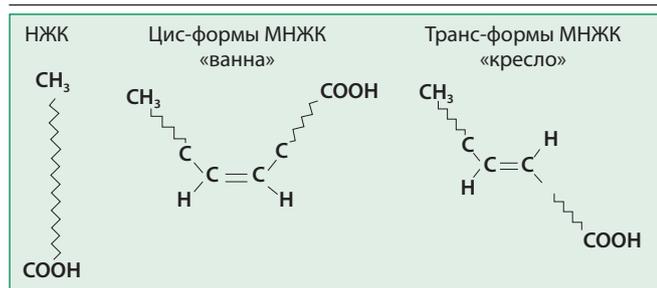


Рисунок 1. Пространственные формы МНЖК

углеводородной цепи находятся по разные стороны плоскости двойной связи (форма «кресла»). Транс-формы ЖК более ригидны и по своей вытянутости и ригидности молекул транс-формы ненасыщенных ЖК ближе к НЖК. Образуются они в природе из цис-форм растительных жиров в желудке жвачных животных, где имеется специальная система ферментов. И если в растительных жирах транс-формы ЖК отсутствуют, то их содержание в сливочном масле колеблется от 0,6% до 5%.

Существует два основных вида ПНЖК, различающихся по месту первой двойной связи. В краткой форме они обозначаются как ω-3 или n-3 (двойная связь у 3-го атома углерода) или как ω-6 или n-6 (двойная связь у 6-го атома углерода). Наиболее распространенными и функционально важными для человеческого организма являются следующие ПНЖК: линолевая (C18:2n-6), α-линоленовая (C18:3n-3), арахидоновая (C20:4n-6), эйкозапентаеновая (C20:5n-3), докозагексаеновая (C22:6n-3) кислоты.

Жирные кислоты в организме человека

В составе ТГ и ЭХС молекулы ЖК находятся в ядре липопротеиновых частиц, а в составе ФЛ молекулы ЖК представляют собой важную гидрофобную часть поверхностного слоя липопротеиновой частицы. Жирные кислоты имеют решающее значение в обеспечении транспорта в водных средах гидрофобных липидов в составе всех классов липопротеинов. После гидролиза ТГ, находящихся в жировых депо, значительная часть отщепившихся от них в процессе гидролиза (липолиза) свободных, или неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) транспортируется в плазме крови и тканевой жидкости в комплексе с альбумином, а, окисляясь в тканях, ЖК выделяют большое количество энергии. В печени большая часть ЖК утилизируется для синтеза ТГ, которые используются на сборку, в основном, частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП).

В жировой ткани человека в составе НЖК больше всего пальмитиновой кислоты (20%), затем идут стеариновая (5%), миристиновая (3%), лауриновая (0,7%), эти жирные кислоты человек потребляет с растительными и животными жирами. Из МНЖК в жировой ткани человека больше всего олеиновой кислоты (46%), но особенно много её в оливковом масле. Из ПНЖК в

жировой ткани человека больше всего n-6 линолевой кислоты (10%), также ее много в растительных маслах: подсолнечном, кукурузном, соевом. Оптимальным считается потребление линолевой кислоты 6% от общей калорийности питания.

В организме человека линолевая кислота подвергается пролонгации (удлинению) и десатурации (уменьшению количества насыщенных связей и увеличению количества ненасыщенных связей). Из линолевой кислоты образуется n-6 арахидоновая кислота (АК), которая с участием ферментов циклоксигеназы и 5-липоксигеназы дает начало образованию биологически активных веществ: тромбоксана А₂, простагландинов и лейкотриенов серии 4, которые являются факторами, способствующими тромбообразованию и появлению воспалительных процессов.

Важным представителем семейства n-3 ПНЖК является α-линоленовая кислота, из которой в процессе пролонгации в организме человека образуются длинноцепочечные n-3 ПНЖК-эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) жирные кислоты. Эти жирные кислоты не являются для человека незаменимыми; на их синтез расходуется от 5 до 10% α-линоленовой кислоты, потребляемой с растительными маслами и содержащими их маргаринами и спредами [3]. Однако основным источником длинноцепочечных n-3 жирных кислот является жир рыбы (преимущественно морской) и морских животных. Эти длинноцепочечные n-3 ПНЖК имеют специальные функции: эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) является предшественником биоактивных соединений – простаноидов, играющих значительную роль в регуляции кровотока и процессов тромбообразования, а также иммунных реакций, докозагексаеновая кислота (ДГК) служит важным функциональным компонентом мембран клеток ряда нервных тканей, таких как мозг, сетчатка глаза. ЭПК и ДГК (n-3) конкурируют с арахидоновой кислотой (n-6) в биологически важных реакциях, в которых из ЭПК и ДГК образуются простаноиды и лейкотриены других серий, чем из арахидоновой кислоты. Они оказывают противоположное – положительное, сдерживающее влияние на процессы тромбообразования и воспаления. Для человека источником α-линоленовой кислоты являются соевое, рапсовое и льняное масло, а также хлеб из муки грубого помола (с кусочками зерен), фрукты и овощи.

Линолевая (C 18:2, n-6) и α-линоленовая (C 18:3, n-3) ПНЖК не синтезируются в организме человека, то есть являются незаменимыми жирными кислотами для его роста, развития и сохранения здоровья.

Жирные кислоты и сердечно-сосудистые заболевания

Насыщенный (твёрдый при комнатной температуре) жир включает в свой состав преимущественно на-

сыщенные ЖК. Считается, что потребление с пищей насыщенного жира сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ, по МКБ-10 – болезней системы кровообращения [БСК]), который опосредуется повышением уровня в сыворотке крови общего ХС за счёт повышения уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [4].

В ряде эпидемиологических исследований было доказано, что повышенное потребление насыщенных жиров сопряжено как с повышенной заболеваемостью ИБС, так и с выраженностью атеросклеротических поражений артерий, обнаруженных на аутопсии [5]. НЖК, особенно содержащие 12-16 атомов углерода, способствуют повышению уровня ХС ЛНП [6]. Замена твердых при комнатной температуре, преимущественно животных жиров, содержащих НЖК, жидкими, преимущественно растительными жирами, содержащими ПНЖК (ещё их называют полиеновыми ЖК) и МНЖК, приводит к снижению ХС ЛНП, но не влияет на уровень ХС антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Если же насыщенные жиры заменить углеводами, то снижается как уровень ХС ЛНП, так и ХС ЛВП, а относительный показатель атерогенности спектра липопротеинов – отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП – не изменяется или даже повышается. Поэтому диета с очень низким содержанием жиров и заменой их сложными и простыми углеводами себя не оправдала как в отношении показателей атерогенности спектра липопротеинов, так и в отношении повышения риска развития сахарного диабета. В ряде международных рекомендаций указывается желательное потребление жиров в количестве около 30% общей калорийности пищи, но из них на насыщенные жиры может приходиться не более одной трети [7].

В недавно опубликованных результатах мета-анализа было показано, что влияние НЖК на заболеваемость БСК и смертность от них, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), зависит не столько от общего количества потребляемых НЖК, сколько от их соотношения с ненасыщенными ЖК, углеводами [4]. В Исследовании Семи Стран [8] был проведен анализ причин смертности среди популяции мужчин, которым в начале исследования было 40-59 лет, за 15 лет наблюдения. Всего в исследовании участвовало 11579 человек, а число смертей составило 2288. На этой большой популяции было обнаружено, что сердечно-сосудистая смертность отрицательно коррелировала с процентом калорийности за счет МНЖК, а также с величиной отношения МНЖК/НЖК. Основной МНЖК в питании была олеиновая кислота. А наименьшей общей смертностью и смертностью от ИБС была в когорте людей, которые употребляли содержащее много олеиновой кислоты оливковое масло как основной источник жира [9].

В исследовании, проведенном на мужчинах, проживающих в Финляндии, Италии, Нидерландах, было показано, что среди тех, кто придерживался рекомендаций ВОЗ [10] по изменению питания для профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в том числе БСК, включая модификацию жирового компонента пищи, смертность от БСК оказалась на 18% ниже, а общая смертность на 13% ниже, чем среди тех, кто не придерживался правил здорового питания [11]. Примечательно, что среди Европейских стран наименьшей оказалась смертность среди населения, которое придерживается Средиземноморской диеты, обогащенной ПНЖК растительного и рыбного происхождения, а также МНЖК [12].

В Лионском Диетологическом Исследовании Сердца [13], проведенном на 605 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), используемая диета была близка к средиземноморской и включала повышенное количество α -линоленовой кислоты (рапсовое масло) при сниженном потреблении насыщенного жира и умеренном увеличении потребления общих углеводов (преимущественно за счёт овощей и фруктов). Это было ассоциировано со снижением общей смертности на 70%, повторных острых эпизодов ИБС на 72% и снижением смертности от БСК на 76% по сравнению с группой пациентов, получавших диету, обычную для больных, перенесших ИМ. Относительный риск коронарной смерти и несмертельного ИМ в экспериментальной группе составил 0,27 ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой [13].

Защитный эффект α -линоленовой кислоты от развития ИБС был показан и в первичной профилактике этого заболевания [14, 15].

В одномоментном исследовании, в котором участвовало более 4500 человек, была обнаружена обратная корреляция между частотой ИБС и потреблением с пищей α -линоленовой и линолевой ЖК [15].

Важной частью антиатерогенной диеты являются длинноцепочечные n-3 ЖК: ЭПК и ДГК. Они входят в состав рыбьего жира и обладают целым рядом биологических эффектов: значительное снижение уровня ТГ, которое, однако, подчас сопряжено с повышением ХС ЛНП [16]. В ряде работ показано, что n-3 ПНЖК, помимо снижения уровня ТГ плазмы крови и уменьшения риска тромбоза, снижают риск аритмий сердца, улучшают эластичность артериальной стенки. Потребление в день 1-2 г n-3 жирных кислот значительно снижает риск повторного ИМ [17, 18].

Исследование GISSI Prevenzione Trial продемонстрировало значительный эффект применения n-3 ПНЖК из рыбьего жира для больных с недавно перенесённым ИМ [19]. Общая смертность в течение года снизилась на 28% в сравнении с контрольной группой, риск внезапной смерти снизился на 47%, смертность от БСК на 28%. Это позволяет рекомендовать приме-

нение рыбьего жира как одного из наиболее эффективных инструментов антиатеросклеротической диеты.

Клиническая оценка потребления n-3 ПНЖК из рыбьего жира [20] показывает их высокую защитную активность против ИБС. Однако механизмы их действия полностью не ясны.

Снижение потребления насыщенного жира до уровня менее 7% обычно сопряжено с повышением потребления углеводов, особенно потребления простых (рафинированных) углеводов, а это ведёт к избыточному весу и ожирению, к инсулинорезистентности, развитию метаболического синдрома, который ассоциирован с усугублением атерогенности ДЛП в связи с повышением уровня ТГ, снижением ХС ЛВП и увеличением концентрации мелких плотных частиц в составе ЛНП [4, 21]. В большом контролируемом исследовании, включившем более 48 000 женщин в состоянии менопаузы, в группе сравнения потребление насыщенного жира составляло 12,4%, тогда как в группе вмешательства ниже – 9,5%, потребление ПНЖК было также ниже на 1,2%, а углеводов выше на 8,1%, через 6 лет не было обнаружено различий в частоте фатальных и не фатальных эпизодов ИБС и всех ССЗ, включая мозговой инсульт [22]. В Балтиморском Исследовании Пожилых Людей было показано, что оптимальным в отношении снижения риска сердечно-сосудистых эпизодов является питание, обогащённое овощами, фруктами и ненасыщенными ЖК [23]. Было показано, что замена насыщенного жира не углеводами, а мононенасыщенным жиром, содержащим преимущественно МНЖК, сопряжена со снижением риска ИБС у пациентов с диабетом [24].

Замена насыщенного жира полиненасыщенным, как было показано, приводит к снижению уровня общего ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП [25]. Насыщенные жиры, напротив, способствуют повышению ХС ЛНП, особенно при низком потреблении ПНЖК (примерно 5% калорийности). Уровни общего ХС и ХС ЛНП, а также аполипротеина (апо)В не различались в группах женщин, получавших питание с высоким или низким содержанием насыщенного жира, но с одинаковым отношением ПНЖК к НЖК [26]. Подобным образом количество потребляемого с пищей ХС модулирует эффекты насыщенного жира таким образом, что при низком потреблении ХС эффект насыщенного жира на ХС ЛНП минимален в сравнении со значительным повышением ХС ЛНП при высоком содержании пищевого ХС [27].

Замена НЖК на ПНЖК в диете людей с гиперлипидемией снижает скорость продукции ХС ЛНП [28], хотя увеличение их клиренса также возможно из-за увеличения активности ЛНП-рецепторов [29]. При замене МНЖК и ПНЖК на углеводы хотя и наблюдалось небольшое снижение уровня ХС ЛВП, но при этом значительно снижалось соотношение общего ХС/ХС ЛВП [30].

В последние годы большое внимание уделяется изучению диетологических влияний на ДЛП, которая характеризуется повышенным уровнем ТГ, низкой концентрацией ХС ЛВП и повышенной концентрацией мелких плотных частиц ЛНП. Этот метаболический профиль рассматривается как главная причина высокого риска ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом, инсулин-резистентностью и сахарным диабетом типа 2. У пациентов с гиперхолестеринемией и комбинированной гиперлипидемией снижение потребления жира < 25% при потреблении углеводов более 60% сопряжено с отрицательными изменениями в липидном профиле (с увеличением уровня ТГ и снижением ХС ЛВП) без снижения ХС ЛНП [31]. Эти отрицательные эффекты на ХС ЛВП и ТГ могут противодействовать положительному действию снижения потребления пищевого жира на ССЗ у мужчин [32]. Поскольку ХС ЛВП и ТГ являются сильнейшими факторами риска у женщин, такие изменения липидного профиля служат предикторами увеличения у них частоты ИБС [33].

В ряде исследований, в которых снижение веса тела достигалось диетой с очень низким содержанием углеводов, было обнаружено, что концентрация ХС ЛНП и величина отношения общий ХС/ХС ЛВП не увеличивались, несмотря на высокое потребление насыщенного жира [33]. Снижение потребления углеводов при стабильном весе тела сопровождалось снижением величины отношения общий ХС/ХС ЛВП и апо В, а также массы мелких плотных частей ЛНП. Потеря веса без снижения потребления углеводов приводила к таким же изменениям [8].

Частицы ЛНП и ЛВП разного размера и состава формируются в ходе многих метаболических реакций, наиболее мелкие и плотные частицы ЛНП в большей степени вовлечены в патогенез БСК, обусловленных атеросклерозом, чем большие частицы ЛНП [34]. Снижение уровня ХС ЛНП, которое имеет место при снижении потребления насыщенного жира, по-видимому, происходит за счёт наиболее крупных частиц в пределах класса ЛНП [35]. В противоположность этому высокое потребление насыщенного жира способствует повышению концентрации крупных, более обогащённых холестеринном частиц ЛНП [8].

Состав пищевых ЖК влияет на жирнокислотный состав липопротеиновых частиц. Так, отношение ПНЖК/НЖК в поверхностном монослое частиц ЛНП было выше после еды, обогащённой полиненасыщенным жиром, чем после еды, обогащённой насыщенным жиром [36].

В проспективных эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что у мужчин риск мозгового инсульта сопряжён с содержанием НЖК и МНЖК в эфирах ХС липопротеинов плазмы крови. На основании этих данных было сделано заключение, что повышенное потребление

ние этих ЖК может оказывать влияние на риск БСК путём изменения жирнокислотного состава эфиров ХС [37].

Результаты изучения взаимоотношений между метаболизмом ТГ и ответной реакцией ЛНП на изменение диеты свидетельствует о том, что потребление насыщенных жиров увеличивает содержание ХС ЛНП у лиц с нормотриглицеридемией, но не с гипертриглицеридемией [38].

В детерминации ответа на потребление насыщенного жира могут участвовать генетические факторы [39,40]. Среди таких факторов изоформа апоЕ4, которая ассоциируется с повышенным уровнем в плазме крови ХС ЛНП по сравнению с более распространённой изоформой апоЕ3, является предиктором большего снижения ХС ЛНП в ответ на модификацию диеты [39,40].

Что касается влияния пищевых ЖК на уровень артериального давления (АД), то на здоровых людях было установлено, что потребление МНЖК снижает АД, тогда как повышенное потребление НЖК не сопровождается изменением АД [41].

В выборке из популяции без сахарного диабета была обнаружена положительная ассоциация между потреблением насыщенного жира и развитием гиперинсулинемии [42].

Данные, полученные на макрофагальных клетках животных и человека, показали, что насыщенные, но не ненасыщенные жиры могут активировать ядерный фактор κB (NF- κB), экспрессию циклоксигеназы 2 (COX 2), а также других маркёров воспаления, включая интерлейкин-6 и фактор- α некроза опухоли (TNF- α), т.е. вызвать эффект, медиатором которого является Toll-like рецептор [43,44]. Провоспалительные эффекты НЖК показаны и в других исследованиях. Потребление олеиновой кислоты (МНЖК) ассоциировалось со снижением уровня провоспалительных факторов – интерлейкина-6 и Е-селектина по сравнению с их уровнем при потреблении НЖК [45]. Кроме того, показано, что оливковое масло, основным компонентом которого являются МНЖК, не вызывает активации NF- κB , как это происходит при потреблении сливочного масла [46].

Насыщенный жир может также влиять на функции сосудов, поскольку он способствует селективному пролиферированию ХС в артериальную стенку, в результате чего ускоряется атерогенез [47]. Потребление насыщенного жира нарушает противовоспалительные свойства ЛВП и функции эндотелия [48]. Противовоспалительные свойства кокосового масла могут быть обусловлены высоким содержанием в нём витамина Е [49].

Таким образом, результаты клинических исследований не дали оснований считать отрицательными эффектами НЖК влияние на другие факторы риска ССЗ, кроме снижения ХС ЛНП и общего ХС.

Замена насыщенных жиров на мононенасыщенные по сравнению с заменой их на углеводы ведёт к сни-

жению величины отношения ХС ЛНП к ХС ЛВП, что свидетельствует о снижении атерогенных свойств системы липопротеинов плазмы крови.

Транс-изомеры жирных кислот

Сливочное масло является излюбленным жиром современного населения, и даже по совету врача людям с высоким риском БСК часто трудно заменить его жидкими растительными жирами, хотя во многих исследованиях было показано, что его потребление способствует повышению уровня ХС крови [50]. Поэтому в середине прошлого века началось производство маргаринов из растительных жиров, содержащих преимущественно ПНЖК и МНЖК, которые подвергали гидрогенизации – пропусканию через них водорода при высокой температуре. В результате этого происходит обычно частичное насыщение водородом двойных связей между атомами углерода, что в конечном счёте придает жировому продукту более густую консистенцию, похожую на сливочное масло, так как сначала получают полуфабрикат – саломас, а уже эмульсионный продукт похож на сливочное масло. Однако при этом процессе могут происходить изменения пространственной структуры изомеров ненасыщенных жирных кислот: они переходят из более распространённой в природе цис-формы в транс-форму. Транс-формы ненасыщенных жирных кислот в системе обмена липопротеинов ведут себя подобно НЖК. Содержащие их липопротеиновые частицы образуют более стабильные (ригидные) связи с рецепторами к липопротеинам, нарушая их функциональные свойства в ХС-транспортной системе. Поэтому наряду с НЖК с повышенным риском ИБС сопряжено потребление транс-изомеров ненасыщенных жирных кислот [51].

Согласно рекомендациям ВОЗ, диета, направленная на снижение атерогенных показателей системы липопротеинов, должна содержать ограниченное количество НЖК (9-10%) и транс-форм ненасыщенных ЖК (<1%), а также холестерина (<300 мг/день) [10]. Потребление транс-форм ЖК в Западноевропейских странах колеблется, в среднем, от 0,5% до 2,0% общей калорийности питания, составляя 1,6 - 5,4 г/день. Самым низким является потребление транс ЖК в Средиземноморских странах, которые известны наименьшей в Европе смертностью от ИБС [52,53]. В известном эпидемиологическом Исследовании Семи Стран [8] была показана прямая связь потребления насыщенных и транс-изомеров ЖК со смертностью от ИБС.

Одним из источников транс-форм ЖК для человека могут являться маргарины, изготовленные с использованием гидрогенизированных жиров - жиров, полученных с использованием технологии гидрогенизации – обработки водородом при высокой темпера-

туре ненасыщенных ЖК растительных масел, что может вести к образованию разной степени насыщения двойных связей, что сопровождается образованием разного количества трансизомеров ЖК. В изготовленных таким способом маргаринах может содержаться значительное количество — максимально до 40-60% — транс-ЖК. В противоположность маргаринам, изготовленным с использованием частично гидрогенизированных жидких растительных масел, атерогенность которых обусловлена сочетанием НЖК и транс-форм ЖК, не обладают атерогенностью те маргарины, которые производятся с использованием жиров, полученных по новой технологии — без гидрогенизации. Альтернативной технологией получения жиров для производства маргаринов на основе растительных масел является механическое перемешивание и переэтерификация, жидких и твердых растительных жиров, при которых трансформ ненасыщенных жирных кислот не образуется [54].

Содержание атерогенных транс-изоформ ненасыщенных жирных кислот (транс-ЖК) в 100 г сливочного масла колеблется в пределах 0,6-5%, в спредах, изготовленных с использованием жидких растительных масел, подвергнутых частичной гидрогенизации, — 8-40%, а в спредах, изготовленных с использованием жиров, полученных методом переэтерификации растительных масел, (спреды компании Unilever) — <0,1%.

Примером таких спредов являются Rama Vitality, Rama Olivio и Rama Light. Таким образом, маргарины и спреды, изготовленные из жиров, полученных методом переэтерификации жидких растительных масел (подсолнечное, рапсовое, кукурузное) с твердыми, но тоже растительными жирами (пальмовым, пальмоядровым) отличаются от сливочного масла отсутствием транс-изомеров ЖК, их жирнокислотный состав включает НЖК, МНЖК и ПНЖК, что отвечает требованиям к «здоровым» жировым продуктам, которые можно широко использовать в антиатерогенных диетах. Вероятно, появлению интереса потребителей к использованию таких маргаринов без транс-ЖК содействовало бы помещение на этикетках жировых продуктов данных не только о содержании ХС, но и транс-форм жирных кислот.

Транс-изомеры значительно повышают уровень общего ХС и ХС ЛНП, а также снижают уровень ХС ЛВП [30,55]. Mensink и соавт. [30] по результатам проведенного ими мета-анализа 60 рандомизированных контролируемых исследований эффектов различных жирных кислот на уровень в сыворотке крови атерогенного ХС ЛНП вывели следующую формулу:

$$\text{ХС ЛНП} = (0,032 \times \Delta \text{НЖК \%К}) + (-0,009 \times \Delta \text{МНЖК \%К}) + (-0,019 \times \Delta \text{ПНЖК \%К}) + (0,040 \times \Delta \text{трансЖК \%К});$$

где Δ обозначает изменения в потреблении ЖК в % от суточной калорийности (К).

Эти эффекты делают транс-изомеры наиболее атерогенными среди всех видов ЖК. Доказано, что по-

требление транс-изомеров ЖК в составе как животного источника — сливочного масла, так и промышленных источников (маргаринов, изготовленных методом гидрогенизации), повышает риск развития и прогрессирования ИБС [56].

Для уменьшения потребления транс-изомеров необходимо уменьшить производство и потребление маргаринов и спредов, созданных из гидрогенизированных жиров, сливочное масло и жирные молочные продукты. Альтернативой являются молоко и молочные продукты со сниженной жирностью, мягкие маргарины (спреды), изготовленные из жиров, полученных по новой технологии переэтерификации, не имеющие вообще или имеющие незначительное количество транс-изомеров ЖК. Однако до настоящего времени по ГОСТу в России допускается содержание транс-изомеров в спредах до 8%.

Мета-анализ связи пищевых компонентов и риска острых эпизодов ИБС

При мета-анализе 16 проспективных когортных исследований [56] было показано, что в части из них была выявлена значимая положительная связь между количеством потребляемого насыщенного жира и эпизодами ИБС, однако после введения статистических поправок на ряд известных факторов риска эта положительная связь нивелировалась (относительный риск = 1,07). Эти данные согласуются с заключениями, приведенными в недавнем аналитическом обзоре результатов многих многоцентровых исследований, построенных по принципам доказательной медицины, в которых установлены взаимоотношения относительного риска острых эпизодов ИБС с характером и отдельными факторами питания [57]. В этот обширный аналитический обзор данных, показывающих причинную связь между факторами питания и наступлением острых эпизодов ИБС, были включены результаты системного мета-анализа опубликованных в мировой научной литературе (по данным MEDLINE) результатов 223 проспективных когортных исследований + 56 рандомизированных контролируемых программ. В статистическом анализе изучаемых взаимосвязей были использованы высокие многосторонние критерии их достоверности.

На рисунке 2 показано, что по результатам когортных исследований самым высоким показателем относительного риска острых эпизодов ИБС (ИМ) обладают трансизомеры ЖК. Не обнаружено сдвигов относительного риска эпизодов ИБС в худшую или лучшую сторону в зависимости от общего потребляемого количества НЖК и ПНЖК, но значительно сдвигает в сторону снижения относительного риска эпизодов ИБС потребление длинноцепочечных n-3 ПНЖК (ЭПК, ДГК).

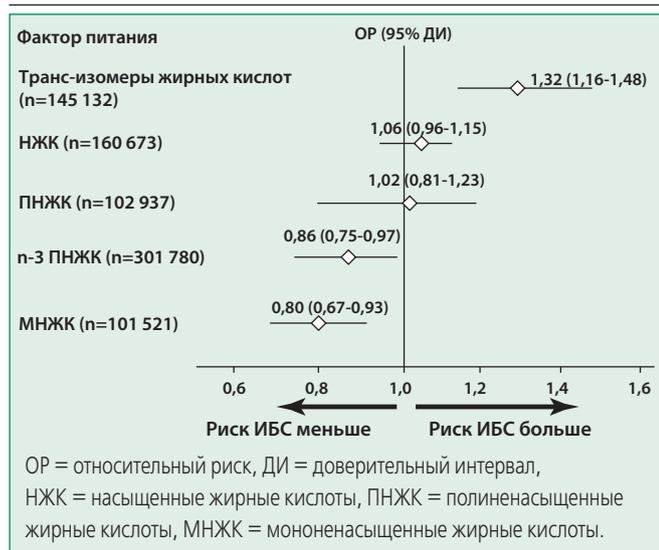


Рисунок 2. Достоверная связь потребления жировых нутриентов с относительным риском острых эпизодов ИБС (результаты когортных исследований)

Суммирующие результаты 223 когортных проспективных и 56 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о следующих доказанных для всех проанализированных исследований влияниях пищевых факторов на риск острых эпизодов ИБС:

«Защитные» факторы: МНЖК, овощи, орехи, «средиземноморский» и «благоразумный» тип питания, рыба, морские n-3 ПНЖК, фолаты, цельнозерновые злаковые, пищевые витамины Е, С, бета-каротин, алкоголь в малых дозах, фрукты и клетчатка.

«Вредные» факторы: трансизомеры жирных кислот, пища, обогащённая углеводами с высоким гликемическим индексом, «западный» тип питания. Характеристика типов питания представлена в таблице 1.

Заключение

Влияние значительной доли (>10%) пищевых насыщенных ЖК в общей калорийности питания, усугубляющее развитие БСК, обусловленных атеросклерозом, опосредуется, в основном, через повышение содержания в плазме крови общего ХС за счёт повышения ХС ЛНП и зависит не столько от общего количества потребляемого жира, сколько от сочетания НЖК с другими пищевыми компонентами, в том числе потребления с пищей ХС, углеводов (особенно простых с высоким гликемическим индексом) состава других жирных кислот потребляемого жира. Сочетание в пищевом жире НЖК с ПНЖК и МНЖК значительно уменьшает атерогенное действие НЖК, тогда как сочетание НЖК с транс-изоформами ЖК и высоким содержанием ХС резко усугубляет их негативное влияние на риск развития БСК и острых эпизодов БСК. Регулирование «хорошего» состава пищевых жиров возможно при использовании современной технологии производства маргаринов из растительных жиров, которые не содержат ХС. Получается: и с использованием технологии переэтерификации растительных жидких (подсолнечное и др.) масел и растительных твёрдых жиров (пальмового, пальмоядрового). В результате получается спред, близкий по вкусу сливочному маслу, но отвечающий всем требованиям состава хорошего «премиум класса» диетического антиатерогенного жирового продукта (табл. 2). Идеоло-

Таблица 1. Достоверная связь типа диеты с относительным риском острых эпизодов ИБС (результаты когортных исследований)

ТИП ДИЕТЫ	Основные компоненты диеты	n	Относительный риск ИБС ОР (95% ДИ)
Западная	↑ гастрономия мясная, мясо красное, масло сливочное, жирные молочные продукты, яйца, рафинированные зерновые	121 208	1,33 (0,86-1,39)
Благоразумная	↑ овощи, фрукты, бобовые, рыба и другие морские продукты, цельнозерновые	121 208	0,84 (0,70-1,07)
Средиземноморская	↑ МНЖК/НЖК, овощи, бобовые, фрукты, орехи, сыр, йогурт, рыба, цельнозерновые	66 337	0,63 (0,53-0,72)

Таблица 2. Содержание жирных кислот и холестерина в 100 г продукта

Продукт	Жирные кислоты, г			Холестерин, мг
	НЖК	МНЖК	ПНЖК	
Животные жиры: • масло сливочное	50	27	1	190
• свиной жир	40	45	1	100
Спреды (технология без гидрогенизации – переэтерификация)	23-24	14-15	22-27	0
Растительные масла: • Подсолнечное	11	24	60	0
• Оливковое	16	67	12	0

гия и технология получения таких маргаринов ясна, они широко производятся в Западных странах и широко используются потребителем. В нашей стране только еди-

ничные производители перешли на эти технологии, и расширение их производства диктуется необходимостью улучшения здоровья населения России.

Литература

- Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Exchange of lipids and lipoproteins and its disorders. St. Petersburg: Piter; 2000. Russian (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер; 2000).
- Perova N.V. Lipid disorders, their diagnosis and correction. In: Oganov R.G., Fomina I.G., eds. Heart diseases. Moscow: Littera; 2006. P.125-172. Russian (Перова Н.В. Нарушения липидного обмена, их диагностика и коррекция. В Оганов Р.Г., Фомина И.Г., редакторы. Болезни сердца. М.: Литтера; 2006. С.125-172).
- Gertser H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. Intern J Vit Nutr Res 1998;68:159-173.
- Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B., and Krauss R.M. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2010;91:502-509.
- Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view prepared by International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease in cooperation with the International Atherosclerosis Society. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1998; 8:205-272.
- Clarke R., Frost C., Collins R. et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. Br Med J 1997; 314:112-117.
- Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998;19:1434-1503.
- Kromhout D., Menotti A., Bloemberg B et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: The Seven Countries Study. Prev Med 1995; 24:308-315.
- Keys A., Menotti A., Karvonen M.J. et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986; 124:903-915.
- WHO: Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of WHO Study Group. WHO Technical Report Series 916. Geneva: WHO; 2003.
- Huijbregts P., Feskens E., Räsänen L et al. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy and the Netherlands: Longitudinal cohort study. Br Med J 1997;315:13-17.
- Trichopoulos A., Kouris-Blazos A., Wahlgvist ML et al. Diet and overall survival in elderly people Br Med J 1995;311:1457-1460.
- De Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779-785.
- Pietinen P., Ascherio A., Korhonen P., et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. Am J Epidemiol 1997;145:876-887.
- Djousse L., Pankow J.S., Eckfeldt J.H., et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. Am J Clin Nutr 2001;74:612-619.
- Mori T.A., Beilin L.J. Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. Current Opinion in Lipidology 2001, 12:11-17
- Hornstra G. Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency. J Nutr Health and Ageing 2001;5:160-166.
- GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-455.
- GISSI Prevenzione Trial. Circulation 2002; 105:1897-1903.
- Din J.N. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease – fishing for natural treatment. BMJ 2004;328:30-35.
- Parks E.J., Hellerstein M.K. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: historical perspective and review of biological mechanisms. Am J Clin Nutr 2000;71:412-433.
- Howard B.V., Van Horn L., Hsia J., et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295:655-666.
- Tucker K.L., Hallfrisch J., Qiao N., Muller D., Andres R., Fleg J.L. The combination of high fruit and vegetable and low saturated fat intakes is more protective against mortality in aging men than is either alone: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Nutr 2005;135:556-561.
- Mensink R.P., Katan M.B. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb 1992;12: 911-919.
- Hodson L., Skeaff C.M., Chisholm W.A. The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in free-living young adults. Eur J Clin Nutr 2001;55:908-915.
- Muller H., Lindman A.S., Brantsaeter A.L., Pedersen J.I. The serum LDL/HDL cholesterol ratio is influenced more favorably by exchanging saturated with unsaturated fat than by reducing saturated fat in the diet of women. J Nutr 2003;133:78-83.
- Fielding C.J., Havel R.J., Todd K.M., et al. Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. J Clin Invest 1995;95:611-618.
- Cortese C., Levy Y., Janus E.D., et al. Modes of action of lipid-lowering diets in man: studies of apolipoprotein B kinetics in relation to fat consumption and dietary fatty acid composition. Eur J Clin Invest 1983;13:79-85.
- Shepherd J., Packard C.J., Grundy S.M., Yeshurun D., Gotto A.M., Taunton O.D. Effects of saturated and polyunsaturated fat diets on the chemical composition and metabolism of low density lipoproteins in man. J Lipid Res 1980;21:91-99.
- Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr 2003;77:1146-1155.
- Grundy S.M. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. Clin Cornerstone 2006;8(suppl 1):S21-27.
- Knopp R.H., Retzlaff B., Walden C., et al. One-year effects of increasingly fat-restricted, carbohydrate-enriched diets on lipoprotein levels in free-living subjects. Proc Soc Exp Biol Med 2000;225:191-199.
- Sacks F.M., Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. Am J Med 2002;113(suppl 9B):135-245.
- Berneis K.K., Krauss R.M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res 2002;43:1363-1379.
- Dreon D.M., Fernstrom H.A., Campos H., et al. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. Am J Clin Nutr 1998;67:828-836.
- Callow J., Summers L.K., Bradshaw H., Frayn K.N. Changes in LDL particle composition after the consumption of meals containing different amounts and types of fat. Am J Clin Nutr 2002;76:345-350.
- Wilberg B., Sundstrom J., Arnlov J., et al. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: a community-based study with long-term follow-up. Stroke 2006;37:2898-2903.
- Knopp R.H., Fish B., Dowdy A., et al. A moderate-fat diet for combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. Curr Atheroscler Rep 2006;8: 492-500.
- Ordovas J.M., Lopez-Miranda J., Mata P., et al. Gene-diet interaction in determining plasma lipid response to dietary intervention. Atherosclerosis 1995;118(suppl): S11-27.
- Dreon D.M., Fernstrom H.A., Miller B., Krauss R.M. Apolipoprotein E isoform phenotype and LDL subclass response to a reduced-fat diet. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:105-111.
- Rasmussen B.M., Vessby B., Uusitupa M., et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. Am J Clin Nutr 2006;83:221-226.
- Marshall J.A., Bessesen D.H., Hamman R.F. High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study. Diabetologia 1997;40: 430-438.
- Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest 2006;116:3015-3025.
- Lee J.Y., Sohn K.H., Rhee S.H., Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. J Biol Chem 2001;276: 16683-16689.
- Baer D.J., Judd J.T., Clevidence B.A., Tracy R.P. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. Am J Clin Nutr 2004;79:969-973.
- Bellido C., Lopez-Miranda J., Blanco-Colio L.M., et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. Am J Clin Nutr 2004;80:1487-1491.
- Seo T., Qi K., Chang C., et al. Saturated fat-rich diet enhances selective uptake of LDL cholesterol esters in the arterial wall. J Clin Invest 2005; 115:2214-2222.
- Nicholls S.J., Lundman P., Harmer J.A., et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. J Am Coll Cardiol 2006;48:715-720.
- Masterjohn C. The anti-inflammatory properties of safflower oil and coconut oil may be mediated by their respective concentrations of vitamin E. J Am Coll Cardiol 2007;49:1825-1826.
- Travis M., Krogh V., Freudenheim J. et al. Consumption of olive oil, butter and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. JAMA 1990; 263:688-692.
- Ocke M., Oomen C., Feskens E., et al. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart in the Zutphen Elderly Study: A prospective population-based study. Lancet 2001;357:746-775.
- Van Popel G., on behalf of the TRANSFAIR Study Group. Intake of trans fatty acids in western Europe: The TRANSFAIR Study. Lancet 1998, 351:1099.
- Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. Am J Clin Nutr 1995, 61:13215-13235.
- Zevenbergen H., de Bree A., Zeelenberg M. et al. Foods with high Fat quality are essential for healthy diets. Ann Nutr Metab 2009;54(suppl 1):15-24.
- Katan M.B. Trans fatty acids and plasma lipoproteins. Nutrition Reviews, 2000, 58: 188-191.
- Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B., Krauss R.M. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2010;91:535-546.
- Mente A., de Koning L., Shannon H.S., Anand S.S. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009;169: 659-669.

Поступила 16.09.2011

Принята в печать 28.10.2011