

Received: 27.03.2018
Accepted: 21.05.2019
Published: 30.09.2019

Wpływ kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i eikozapentaenowego (EPA) na regulację funkcji komórek śródbłonna naczyniowego*

Effect of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) on the regulation of vascular endothelial cell function

Dominika Łacheta, Wioletta Olejarz, Marta Włodarczyk, Grażyna Nowicka

Zakład Biochemii i Farmakogenomiki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

Streszczenie

Kwasy dokozaheksaenowy (DHA) i eikozapentaenowy (EPA) należą do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy n-3 (n-3 PUFA), a ich głównym źródłem w diecie są ryby morskie. Badania epidemiologiczne wykazały, że ich duże spożycie wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. DHA i EPA hamują rozwój stanu zapalnego, zmieniają funkcję i regulację cząsteczek będących jednocześnie biomarkerami naczyniowymi. Są czynnikami wazodylatacyjnymi i wazokonstrykcyjnymi przez kontrolowanie syntezy tlenku azotu (NO) i endoteliny-1 (ET-1) w komórkach śródbłonna. Przyczyniają się także do ochrony przeciwmiażdżycowej przez regulację ekspresji receptora utlenionych LDL (oxLDL), inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1), receptora tromboksanu A2 (TXA2) oraz cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 (międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1), VCAM-1 (naczyniowa cząsteczka adhezyjna-1), a także białka chemotaktycznego monocytów-1 (MCP-1). Badania wskazują, że DHA i EPA regulują aktywację receptora TLR4 (receptor Toll-podobny 4) i osłabiają aktywację szlaku sygnałowego czynnika jądrowego κ B (NF- κ B). Wykazują działanie przeciwzapalne, wpływając na receptor wolnego kwasu tłuszczowego 4 (FFAR4). Jednak ich skuteczność i mechanizmy działania nie są jeszcze dokładnie poznane, dlatego celem tej publikacji było ocenie wpływu DHA i EPA na komórki śródbłonna naczyń oraz przegląd najnowszych badań dotyczących ich potencjału w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym.

Słowa kluczowe:

kwas dokozaheksaenowy (DHA) • kwas eikozapentaenowy (EPA) • komórki śródbłonna • choroby sercowo-naczyniowe

Summary

Docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) belong to polyunsaturated fatty acids from the group n-3 (n-3 PUFA), and their main source are marine fishes. Many epidemiological studies have shown that high intake of these kinds of fishes is strictly associated with a reduced risk of cardiovascular diseases. DHA and EPA inhibit the development of inflammation, change the function and regulation of molecules that are also vascular biomarkers. They

*Praca powstała w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki: 2017/01/X/NZ3/00248.

are vasodilating and vasoconstriction factors by controlling the production of nitric oxide (NO) and endothelin 1 (ET-1) in endothelial cells. They also contribute to antiatherosclerotic protection by regulating the expression of the oxidized low density lipoprotein (oxLDL) receptor, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), thromboxane A2 (TXA2) receptor and adhesion molecules: intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1) as well as monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). Studies indicate that DHA and EPA regulate toll-like receptor 4 (TLR4) activation and impair nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway activation. They show anti-inflammatory effects by affecting free fatty acid receptor 4 (FFAR4). However, efficacy as well as the mechanisms of action of these acids in the prevention of cardiovascular disease are still not fully understood. Therefore, the aim of this study was to assess the effect of DHA and EPA on endothelial cells of blood vessels and to review the latest research on their potential in the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: docosahexaenoic acid (DHA) • eicosapentaenoic acid (EPA) • endothelial cells • cardiovascular diseases

GICID: 01.3001.0013.5064
DOI: 10.5604/01.3001.0013.5064
Word count: 2015
Tables: 1
Figures: 3
References: 66

Adres autorki: dr Wioletta Olejarz, Zakład Biochemii i Farmakogenomiki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. S. Banacha 1, 02-097 Warszawa; e-mail: wioletta.olejarz@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Liczne badania epidemiologiczne i kliniczne dostarczyły dowodów, że wielonienasycone n-3 PUFA (Polyunsaturated Fatty Acid) obecne w rybach i olejach rybnych zapewniają ochronę przed chorobami sercowo-naczyniowymi. Wykazano, że zwiększenie spożycia ryb o 20 g/dzień wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka śmiertelności z powodu choroby wieńcowej o 7%. Większe spożycie ryb było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków nagłej śmierci sercowej, udaru, zawału mięśnia sercowego oraz niewydolności serca. Wyniki te potwierdziły skuteczność n-3 PUFA w normowaniu hipertriglicerydemii i zapobieganiu niewydolności serca [24, 35]. Wykazano również, że kwasy nienasycone mogą hamować stan zapalny, zapobiegać miażdżycy i pękaniu blaszki miażdżycowej przez działanie przeciwzapalne, a duże spożycie oleju z ryb może obniżyć ciśnienie krwi [8]. DHA ma działanie przeciwzakrzepowe, przeciwmiażdżycowe i przeciwartymiczne [30]. Pierwszym etapem zmian miażdżycowych jest przewlekły proces zapalny jako odpowiedź ściany naczynia na uszkodzenie [54]. Główną rolę odgrywa w tym procesie dysfunkcja śródbłonna, gdy dochodzi do zmiany fenotypu śródbłonna z antyadhezyjnego na proadhezyjny. Istotne znaczenie w patogenezie miażdżycy ma zwiększona przepuszczalność śródbłonna, która ułatwia akumulację LDL w błonie wewnętrznej ściany naczynia [34]. Następnie w warunkach stresu oksydacyjnego dochodzi do oksydacyjnej modyfikacji LDL oraz pochłaniania oxLDL przez makrofagi, a powstają komórki piankowate [55]. Udokumentowane skutki wazoprotek-

cyjne DHA wskazują, że przywraca on funkcje komórek śródbłonna naczyń, moduluje interakcje receptor-agonista, zmniejsza ciśnienie krwi oraz zmniejsza uszkodzenie narządów. Te właściwości kwasu dokozaheksaenowego przyczyniają się do obniżenia ryzyka chorób układu krążenia [60, 65].

BUDOWA I WYSTĘPOWANIE DHA I EPA

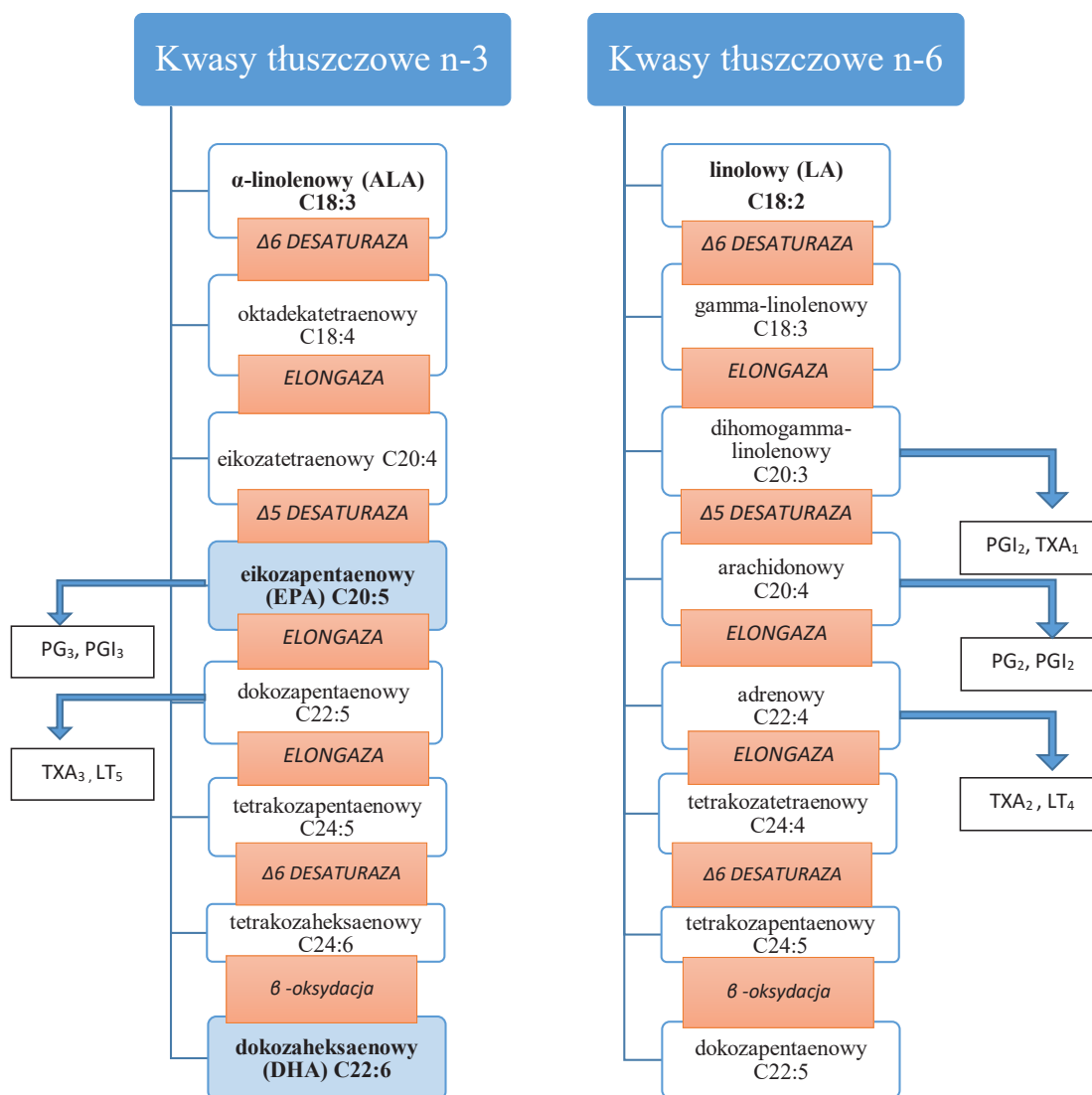
Ze względu na liczbę wiązań podwójnych wyróżnia się kwasy tłuszczowe nasycone SFA (Saturated Fatty Acids), jednonienasycone MUFA (Monounsaturated Fatty Acids) i wielonienasycone PUFA (Polyunsaturated Fatty Acids). W zaleceniach żywieniowych szczególną uwagę zwraca się na niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT), do których zalicza się PUFA z rodziny n-3 i n-6. W kwasach n-3 pierwsze wiązanie podwójne znajduje się przy trzecim atomie węgla, natomiast w rodzinie n-6 przy szóstym atomie węgla, licząc od końcowej grupy metylowej [2]. Organizm człowieka nie syntetyzuje NNKT *de novo* z powodu braku układów enzymatycznych wprowadzających wiązanie podwójne przy trzecim i szóstym atomie węgla do łańcucha węglowego [1]. Dlatego też kwasy n-3 i n-6 muszą być dostarczane z pożywieniem.

Prekursorem kwasów n-3 jest kwas alfa-linolenowy C18:3, z którego powstają EPA (kwas eikozapentaenowy, C20:5) i DHA (kwas dokozaheksaenowy, C22:6) [5]. Natomiast kwas linolowy C18:2 (n-6) przekształcany jest w kwas arachidonowy [28]. W znacznych ilościach kwasy n-3 występują w algach i fitoplanktonie mor-

skim, przy czym ich rzeczywistym źródłem jest tłuszcz zwierząt i ryb morskich (makreli, śledzi, tuńczyka, łososia), żywiących się planktonem lub rybami [7, 47]. „Tłuste” ryby morskie, jak również owoce morza zawierają EPA i DHA, natomiast ALA (kwas alfa-linolenowy) występuje w oleju lnianym (50%), w niewielkich ilościach w oleju rzepakowym i sojowym oraz w orzechach, migdałach i zielonych warzywach liściastych [6, 49]. Zawartość NNKT w tłuszczu rybim zależy od gatunku i stanu fizjologicznego ryb, a także pory roku i akwenu [41]. Ryby morską północnych zawierają głównie EPA, ryby z morską południowych – więcej DHA. W porównaniu z rybami hodowlanymi, ryby żyjące dziko mają więcej kwasów n-3 i mniejszą n-6 [36, 52].

PRZEMIANY ENZYMATYCZNE DHA I EPA

ALA i LA (kwas linolowy) nie są syntetyzowane w ludzkim organizmie, jednak posiada on możliwość ich przebudowy. W przemianach tych, zachodzących w retikulum endoplazmatycznym komórek, uczestniczą desaturazy, wprowadzające wiązania podwójne do łańcucha węglowego oraz elongazy, wydłużające łańcuchy węglowodorowe o dwa atomy węgla [46, 64]. Powstałe kwasy tłuszczowe pełnią istotne i zróżnicowane funkcje w organizmie człowieka: są składnikami lipidów błon komórkowych, uczestniczą w transporcie cholesterolu, są również substratami do syntezy eikozanoidów. Wydajność ich biotransformacji zależy od aktywności desaturazy $\Delta 6$, $\Delta 5$, (ryc. 1).



Ryc. 1. Przemiany wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [27, zmodyfikowany]. Objaśnienie skrótów: PGI₂, PGI₃ – prostacykliny; PG₂, PG₃ – prostaglandyny; TXA₁, TXA₂, TXA₃ – tromboksany; LT₄, LT₅ – leukotrieny

ALA jest substratem do syntezy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych EPA i DHA, jednak stopień przemiany ALA jest niewielki, gdyż jedynie 0,2% jest przekształcone do EPA i 0,05% do DHA [16]. Kwasy n-3 i n-6 konkurują ze sobą o te same enzymy, w związku z tym nadmiar LA hamuje przemiany ALA w EPA i DHA, natomiast zwiększa się synteza kwasu arachidonowego [63].

EPA jest prekursorem eikozanoidów trienowych, do których zalicza się prostacykliny (PGI_3), prostaglandyny (PG_3), tromboksany (TXA_3) oraz leukotrieny (LT_3) [12, 43]. Eikozanoidy należą do hormonów tkankowych wykazujących szeroki zakres działania. Regulują ciśnienie krwi oraz pracę układu sercowo-naczyniowego. Eikozanoidy powstające z PUFA n-3 działają łagodniej niż eikozanoidy dienowe pochodzące z kwasu arachidonowego. Pełnią rolę ochronną przed szkodliwymi skutkami nadmiernej aktywności eikozanoidów dienowych [23, 50]. Z tego względu sugeruje się przestrzeganie w diecie odpowiedniej proporcji PUFA z rodziny n-3 i n-6. Wykazano, że duże spożycie kwasów n-6 oraz tłuszczów nasyconych zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Zalecany stosunek kwasów n-6 do n-3 wynosi 5:1, który w rzeczywistości w prawidłowej diecie europejskiej wynosi zwykle 10:1 [27].

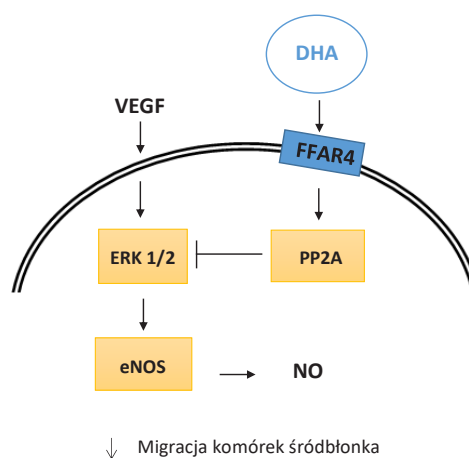
DHA i EPA są źródłem ważnych mediatorów przeciwzapalnych: lipoksyn oraz rezolwin, DHA jest także substratem neuroprotektyny i marezyny. Związki te biorą udział w końcowej fazie ostrego procesu zapalnego, dlatego otrzymały nazwę mediatorów wygaszających reakcję zapalną – proresolving mediators. Powstają w procesie zwanym biosyntezą transkomórkową z udziałem lipooksygenaz (LOX) i cyklooksygenaz (COX). Przeciwwzapalne mediatory „prowygaszeniowe” działają przeciwzapalnie przez: hamowanie mobilizacji i transmigracji neutrofilów, supresję wydzielania prozapalnych cytokin przez różne komórki obecne w rejonie zapalenia oraz stymulację aktywności fagocytarnej monocytów/makrofagów [37].

MECHANIZMY ZAPOBIEGANIA DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA PRZEZ DHA I EPA

Do zaburzenia funkcji wazodylatacyjnych ściany naczynia prowadzi upośledzona synteza lub biodostępność tlenku azotu (NO), a także prostacykliny (PGI_2) [3]. Głównym aktywatorem śródbłonkowej syntazy NO (eNOS), odpowiedzialnej za wytwarzanie NO, są siły ścinania. Niewielkie siły ścinania przyczyniają się do aktywacji genów i białek zapalnych uczestniczących w procesie miażdżycy, w tym podstawowych do syntezy NO. Ważną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej odgrywają komórki śródbłonka przez wytwarzanie związków wazodylatacyjnych (NO, PGI_2) i wazopresyjnych (ET-1, AII) [29]. Wykazano, że DHA indukuje zależną od NO relaksację tętnicy wieńcowej [15]. W hodowlanych komórkach śródbłonka ludzkiej tętnicy wieńcowej DHA zwiększał wytwarzanie NO oraz aktywność eNOS. Złuszczka DHA stymulował eNOS i aktywność kinazy

Akt, zwiększał również ekspresję HSP90 (białko szoku cieplnego 90) oraz indukował biodostępność NO w odpowiedzi na aktywację Akt [53].

Podczas aktywacji czynnika jądrowego – κB (NF- κB), który promuje syntezę mediatorów odpowiedzi zapalnej, dochodzi do fosforylacji białek inhibitorowych kappa B ($I\kappa B$), dysocjacji kompleksu $I\kappa B/NF-\kappa B$, a następnie translokacji NF- κB (heterodimeru p65/p50) do jądra, gdzie łączy się z promotorami różnych genów [40]. NF- κB odgrywa istotną rolę w regulacji ekspresji cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1) [48]. W wyniku aktywacji tych cząsteczek dochodzi do adhezji komórek jednojądrzastych do śródbłonka, a następnie ich przejście przez błonę podstawną (transmigracja) za pośrednictwem białek chemotaktycznych, takich jak MCP-1 (białko chemotaktyczne monocytów) [11]. Ważną cytokiną prozapalną, która przyczynia się do aktywacji ICAM-1 i VCAM-1 oraz MCP-1 jest TNF- α (czynnik martwicy nowotworów α). Natomiast za wewnątrzkomórkową transdukcję sygnału odpowiedzialne są kinazy aktywowane mitogenami (MAPK), uczestniczące w patogenezie miażdżycy [42]. Do rodziny MAPK należą: ERK1/2 (kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo), JNK (kinaza c-Jun N-terminalna) i p38 MAPK (aktywowana mitogenami kinaza p38). Kinazy te biorą udział w patogenezie miażdżycy przez aktywację czynników transkrypcyjnych zwiększających ekspresję białek zapalnych: cytokin, chemokin, cząsteczek adhezyjnych oraz enzymów [4]. Do czynników transkrypcyjnych zależnych od MAPK należą NF- κB i AP-1 (białko aktywatorowe-1). Badania wykazały, że DHA zapobiega indukowanej TNF- α ekspresji VCAM-1 i adhezji monocytów do ludzkich komórek śródbłonka [56]. DHA zmniejsza także poziom ekspresji VCAM-1 przez hamowanie szlaku



Ryc. 2. DHA hamują migrację komórek śródbłonka indukowaną VEGF przez wpływ na FFAR4 i szlak sygnalizacyjny PP2A/ERK1/2/eNOS [10, zmodyfikowany]; DHA – kwas dokozaheksaenowy, FFAR4 – receptor wolnego kwasu tłuszczowego 4, PP2A – fosfataza białkowa 2A, ERK – kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo, eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenku azotu, NO – tlenek azotu

sygnałowego NF-κB i AP-1 w ludzkich komórkach śródbłonna aorty. Ponadto DHA hamuje indukowaną TNF-α ekspresję i aktywność promotora ICAM-1. Jednocześnie DHA osłabia indukowaną TNF-α kinazę IκB (IKK), fosforylację białek inhibitorowych kappa B (IκB) i degradację oraz translokację jądrową p65 [62]. Taki wpływ DHA był związany z ekspresją oksygenazy hemowej-1 (HO-1) za pośrednictwem Nrf2 (czynnik jądrowy 2 związany z NF-E2) i hamowaniem ścieżki sygnalizacyjnej IKK/NF-κB. DHA hamował również indukowaną TNF-α fosforylację regulowanego sygnału zewnątrzkomórkowego kinazy (ERK), ekspresję ICAM-1 oraz adhezję monocytów HL-60 do komórek śródbłonna [26]. DHA może się również przyczyniać do hamowania stanu zapalnego indukowanego przez TNF-α, a dzięki temu może zmniejszać ryzyko miażdżycy. Udowodniono, że DHA zapobiega ekspresji genów stymulowanych przez TNF-α, w tym inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), podobnego do lektyny receptora oxLDL (LOX-1) i receptora tromboksanu A2 (TXA2R) [61].

FFAR4 jest receptorem sprzężonym z białkiem G (GPCR), które jest aktywowane przez PUFA n-3, takie jak ALA, EPA i DHA [13]. Wyniki wskazują, że DHA może zmniejszać indukowaną przez VEGF migrację komórek śródbłonna z udziałem FFAR4 za pośrednictwem szlaku sygnalizacyjnego PP2A/ERK1/2/eNOS [10] (ryc. 2). Aktywacja FFAR4 przez kwasy tłuszczowe indukuje wytwarzanie inkretyny w jelitach (GLP-1 – peptydu glukagonopodobnego typu 1) i kontroluje oporność na insulinę [22] oraz przeciwzapalne działanie w makrofagach [58]. Wykazano, że TAB1 jest kontrolowany przez stymulację FFAR4. Lipopolisacharyd (LPS) i TNF-α są silnymi wzmacniaczami procesów zapalnych przez aktywację

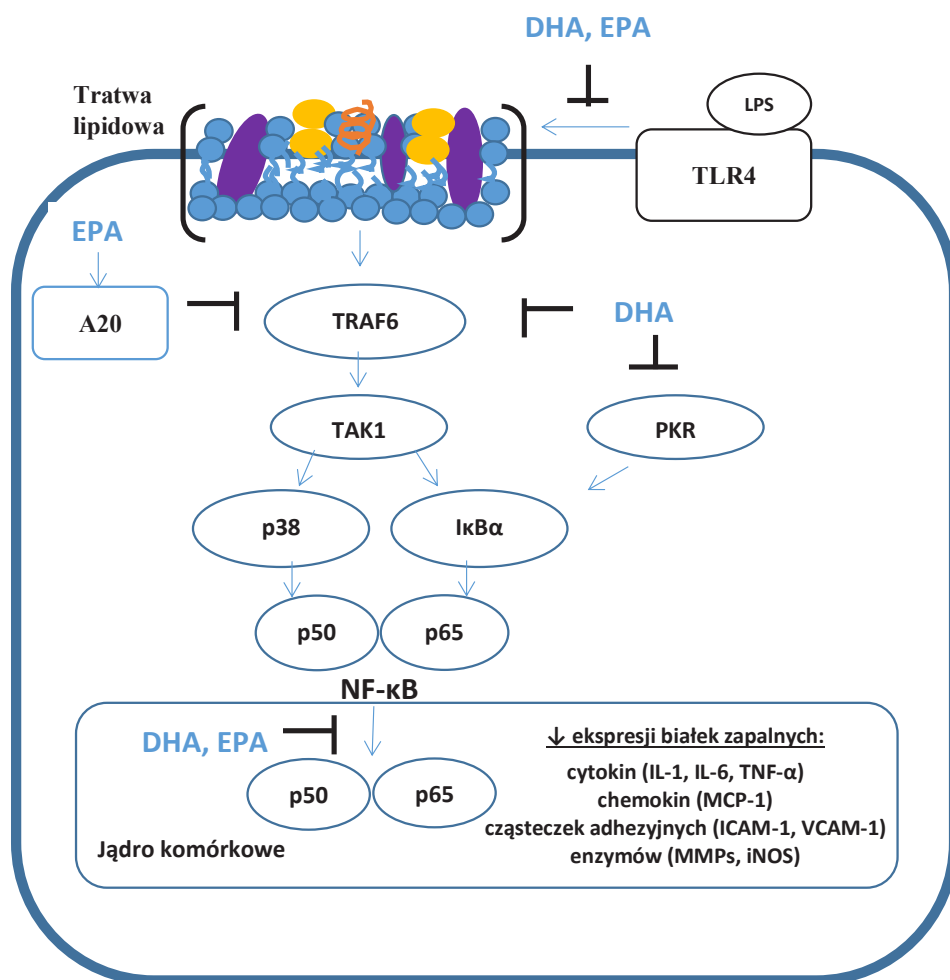
wację receptorów Toll-podobnych (TLR) i TNF (TNFR). Aktywacja TLR4 lub TNFR powoduje, że TAK1 oddziałuje z jego białkiem wiążącym TAB1, które aktywuje kompleks TAK1. Aktywowane TAK1 fosforyluje kinazy MAPK 4 (MKK4) i wzmacnia fosforylację kinazy Jun-N-końcowej (JNK). TAK1 wzmacnia również fosforylację IKK-β i NF-κB. NF-κB i fosfo-JNK powodują wzrost ekspresji mediatorów stanu zapalnego, takich jak: TNF-α, IL-6, IL-1β, COX-2 (cyklooksygenaza 2), MCP-1 oraz iNOS (indukowana NOS). Natomiast FFAR4 hamuje separację TAB1 i blokuje możliwość interakcji z TAK1. Jednak aktywacja FFAR4 może doprowadzić do wzmocnienia β-arestyny-2 i hamowania jego oddziaływania z TAK1. Te działania FFAR4 hamują aktywację NF-κB i JNK, wywołując działanie przeciwzapalne [31, 58]. FFAR4 może również pośredniczyć w działaniach przeciwzapalnych i uczulających na insulinę za pośrednictwem kwasów tłuszczowych omega-3 [39]. Wykazano również, że FFAR4 odgrywa ważną rolę w sygnalizacji n-3 PUFA w niewydolności serca [38].

DHA i EPA osłabiają ponadto adhezję monocytów pochodzących od pacjentów z ostrą białaczką monocytową (THP-1) do ludzkich komórek śródbłonna aorty (HAEC), prawdopodobnie przez hamowanie ekspresji VCAM-1 i ICAM-1. Wykorzystując izolację tratw lipidowych i mikroskopię konfokalną, stwierdzono, że DHA i EPA tłumi translokację TLR4 do tratw lipidowych. Co więcej, DHA i EPA hamował ubikwitynację i translokację TRAF6 oraz fosforylację TAK1, p38, i IκBα. Wykazano również, że DHA zmniejszał fosforylację PKR, ale EPA zwiększał ekspresję A20. Wyciszenie arestyny A20 odwróciło hamujący wpływ EPA na ekspresję cząsteczek adhezyjnych [20] (ryc. 3).

Tabela 1. Wpływ DHA i EPA na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [33, zmodyfikowany].

Objaśnienie: ↓ obniżenie ↑ wzrost

	DHA	EPA
Hemodynamika sercowo-naczyniowa	↓ ciśnienie krwi	minimalny wpływ na ciśnienie krwi
	↑ wypełnienie rozkurczowe serca	↑ wypełnienie rozkurczowe serca
	↑ elastyczność ścian naczyń	↑ elastyczność ścian naczyń
Lipidy	↓ trójglicerydy	↓ trójglicerydy
	↑ cholesterol frakcji HDL ₂	↓ cholesterol frakcji HDL ₃
	↑ wielkość cząsteczek LDL	
Stan zapalny i stres oksydacyjny	↓ stan zapalny	↓ stan zapalny
	↓ stres oksydacyjny	↓ stres oksydacyjny
Krzepnięcie	↓ agregacja płytek stymulowana kolagenem	↓ agregacja płytek stymulowana kolagenem



Ryc. 3. Schemat mechanizmu, za pośrednictwem którego DHA i EPA modulują ekspresję białek zapalnych w komórkach śródbłonna stymulowanych LPS. DHA i EPA hamują translokację TLR4 do tratwy lipidowych, ubikwitynację i translokację TRAF6, a także fosforylację TAK1, p38 i IκBα. Ponadto, DHA i EPA osłabiają aktywację NF-κB przez tłumienie fosforylacji PKR i indukowania A20 [20, zmodyfikowany]; DHA – kwas dokozaheksaenowy, EPA – kwas eikozapentaenowy, ICAM-1 – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1, IκBα – inhibitor czynnika jądrowego κB, IL – interleukina, iNOS – indukowana syntaza tlenu azotu, MCP-1 – białko chemotaktyczne dla monocytów, MMPs – metaloproteiny, NF-κB – czynnik jądrowy κB, PKR – kinaza białkowa R, p38 – kinaza p38 MAP, TAK1 – kinaza aktywowana transformującym czynnikiem wzrostu 1, TLR4 – receptor Toll-podobny 4, TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α, TRAF6 – czynnik 6 związany z TNFR, VCAM-1 – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1

WPŁYW DHA I EPA NA RYZYKO CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

DHA i EPA obniżają stężenie trójglicerydów, zmniejszają stan zapalny oraz tłumią agregację płytek krwi [44]. W tabeli 1 przedstawiono wpływ DHA i EPA na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [32, 33]. Wykazano, że suplementacja n-3 PUFA zmniejszała działanie eikozanoidów [66]. Ponadto ekspresja IL-1β (interleukiny-1β), TNF-α oraz IL-6 uległa zmniejszeniu w komórkach pod wpływem DHA [18, 57]. n-3 PUFA pośredniczą również w działaniach ochronnych w pęknięciu blaszki miażdżycowej [16]. W najnowszych badaniach opisano wpływ kwasów tłuszczowych n-3, TLR4 i NF-κB w płucach podczas ciężkiego ostrego zapalenia trzustki u szczurów [57]. DHA zmniejszała wywołaną IL-1β ekspresję VCAM-1, COX-2 i VEGFR2 w komór-

kach śródbłonna. Również u szczurów z zapaleniem okrężnicy, olej rybny bogaty w EPA i DHA hamował wytwarzanie PGE2 i LTB4 w okrężnicy oraz VCAM-1 i VEGFR2 w komórkach śródbłonna [21]. DHA hamował również stan zapalny przez kontrolowanie ekspresji COX-2 poprzez aktywację FFAR4 w makrofagach [25]. Jak wykazano w kilku metaanalizach badań populacyjnych [59] i randomizowanych próbach kontrolowanych [14, 45], spożycie ryb zapobiega chorobie wieńcowej i całkowitej śmiertelności po udarze mózgu u ludzi [32]. Miażdżycza tętnic i nadciśnienie tętnicze są ważnymi czynnikami ryzyka tych chorób. Stwierdzono, że ekspresja metaloproteiny-2 (MMP-2) w aorcie ulega zmniejszeniu pod wpływem DHA. Wyniki te sugerują, że niski poziom DHA w surowicy może być markerem diagnostycznym dysfunkcji śródbłonna [17]. Wykazano, że DHA i EPA zmniejszają ciśnienie krwi u pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Wyniki te wskazują, że badane kwasy poprawiają także stan utlenienia i zmniejszają agregację płytek krwi u szczurów z nadciśnieniem [30]. W kilku badaniach zarejestrowano odwrotną zależność między spożywaniem n-3 PUFA a chorobą wieńcowa, badania te wskazały, że spożycie ryb i owoców morza jest korzystne i może się przyczyniać do zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym [60, 65]. Ponadto DHA działał ochronnie na zaburzenia neurologiczne, takie jak śmierć komórek neuronalnych w eksperymentalnym modelu udaru serca [19]. DHA ma działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne przeciw udarowi niedokrwiennemu. Wykazano, że DHA indukował działanie neuroprotektoryjne przez zmniejszenie zawału oraz obrzęku mózgu w szczurzym modelu trwałego niedokrwienia mózgu [9, 51].

PIŚMIENICTWO

[1] Abedi E., Sahari, M.A.: Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci. Nutr.*, 2014; 2: 443-463

[2] Appleton K.M., Sallis H.M., Perry R., Ness A.R., Churchill R.: ω -3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: An abridged Cochrane review. *BMJ Open*, 2016; 6: e010172

[3] Balakumar P., Taneja G.: Fish oil and vascular endothelial protection: bench to bedside. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012; 53: 271-279

[4] Bryk D., Olejarz W., Zapolska-Downar D.: Mitogen-activated protein kinases in atherosclerosis. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 10-22

[5] Calder P.C.: Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1851: 469-484

[6] Calder P.C.: Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J. Nutr.* 2012; 142: 592S-599S

[7] Calder P.C.: New evidence that omega-3 fatty acids have a role in primary prevention of coronary heart disease. *J. Public Health Emergency*, 2017. <http://jphpe.amegroups.com/article/view/3849/4642> (28.06.2019)

[8] Calder P.C.: The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012; 56: 1073-1080

[9] Chang C.Y., Kuan Y.H., Li J.R., Chen W.Y., Ou Y.C., Pan H.C., Liao S.L., Raung S.L., Chang C.J., Chen C.J.: Docosahexaenoic acid reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats. *J. Nutr. Biochem.*, 2013; 24: 2127-2137

[10] Chao C.Y., Lii C.K., Ye S.Y., Li C.C., Lu C.Y., Lin A.H., Liu K.L., Chen H.W.: Docosahexaenoic acid inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced cell migration via the GPR120/PP2A/ERK1/2/eNOS signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells. *J. Agric Food Chem.*, 2014; 62: 4152-4158

[11] Chen H., Li D., Chen J., Roberts G.J., Saldeen T., Mehta J.L.: EPA and DHA attenuate ox-LDL-induced expression of adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells via protein kinase B pathway. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2003; 35: 769-775

[12] Dasilva G., Pazos M., Garcia-Egido E., Gallardo J.M., Rodriguez I., Cela R., Medina I.: Healthy effect of different proportions of marine omega-3 PUFAs EPA and DHA supplementation in Wistar rats: Lipidomic biomarkers of oxidative stress and inflammation. *J. Nutr. Biochem.*, 2015; 26: 1385-1392

[13] Davenport A.P., Alexander S.P., Sharman J.L., Pawson A.J., Benson H.E., Monaghan A.E., Liew W.C., Mpamhanga C.P., Bonner T.I., Neubig R.R., Pin J.P., Spedding M., Harmar A.J.: International

WNIOSEK

Zgromadzone dowody wskazują na zależność między spożyciem kwasów tłuszczowych n-3 PUFA a zmniejszonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Kwasy te odgrywają ważną rolę w regulacji funkcji komórek śródbłonka naczyniowego poprzez wpływ na parametry biochemiczne krwi. Regularne spożywanie PUFA n-3 zapobiega wystąpieniu dysfunkcji śródbłonka, stanu zapalnego oraz zakrzepicy. Spożywanie żywności bogatej w nienasycone kwasy tłuszczowe może w znacznym stopniu przyczynić się do zapobiegania ostrym incydentom wieńcowym. Ścieżki sygnalizacyjne, na które wpływają DHA i EPA mogą być potencjalnym celem terapeutycznym w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G protein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 967-986

[14] Davidson M.H., Benes L.B.: The future of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2016; 27: 570-578

[15] Davignon J., Ganz P.: Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Suppl. 1): III27-III32

[16] Fleming J.A., Kris-Etherton P.M.: The evidence for α -linolenic acid and cardiovascular disease benefits: Comparisons with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv. Nutr.*, 2014; 5: 863S-876S

[17] Gladine C., Newman J.W., Durand T., Pedersen T.L., Galano J.M., Demougeot C., Berdeaux O., Pujos-Guillot E., Mazur A., Comte B.: Lipid profiling following intake of the omega 3 fatty acid DHA identifies the peroxidized metabolites F4-neuroprostanes as the best predictors of atherosclerosis prevention. *PLoS One*, 2014; 9: e89393

[18] Honda K.L., Lamon-Fava S., Matthan N.R., Wu, D., Lichtenstein A.H.: Docosahexaenoic acid differentially affects TNF α and IL-6 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 murine macrophages. *Prostaglandins Leuk. Essent. Fatty Acids*, 2015; 97: 27-34

[19] Hong S.H., Belayev L., Khoutorova L., Obenaus A., Bazan N.G.: Docosahexaenoic acid confers enduring neuroprotection in experimental stroke. *J. Neurol. Sci.*, 2014; 338: 135-141

[20] Huang C.Y., Sheu W.H., Chiang A.N.: Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid suppress adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells via differential mechanisms. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2015; 59: 751-762

[21] Ibrahim A., Mbodji K., Hassan A., Aziz M., Boukhattala N., Coefrier M., Savoye G., Dechelotte P., Marion-Letellier R.: Anti-inflammatory and anti-angiogenic effect of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in intestinal microvascular endothelium. *Clin. Nutr.*, 2011; 30: 678-687

[22] Im D.S.: Functions of omega-3 fatty acids and FFA4 (GPR120) in macrophages. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016; 785: 36-43

[23] Jiang J., Li K., Wang F., Yang B., Fu Y., Zheng J., Li D.: Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on major eicosanoids: A systematic review and meta-analysis from 18 randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; 11: e0147351

[24] Kiage J.N., Sampson U.K., Lipworth L., Fazio S., Mensah G.A., Yu Q., Munro H., Akwo E.A., Dai Q., Blot W.J., Kabagambe E.K.: Intake of polyunsaturated fat in relation to mortality among statin users and non-users in the Southern Community Cohort Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2015; 25: 1016-1024

- [25] Liu H.Q., Qiu Y., Mu Y., Zhang X.J., Liu L., Hou X.H., Zhang L., Xu X.N., Ji A.L., Cao R., Yang R.H., Wang F.: A high ratio of dietary n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids improves obesity-linked inflammation and insulin resistance through suppressing activation of TLR4 in SD rats. *Nutr. Res.*, 2013; 33: 849–858
- [26] Liu K.L., Yang Y.C., Yao H.T., Chia T.W., Lu C.Y., Li C.C., Tsai H.J., Lii C.K., Chen H.W.: Docosahexaenoic acid inhibits inflammation via free fatty acid receptor FFA4, disruption of TAB2 interaction with TAK1/TAB1 and downregulation of ERK-dependent Egr-1 expression in EA.hy926 cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2016; 60: 430–443
- [27] Marciniak-Lukasiak K.: Rola i znaczenie kwasów tłuszczowych omega-3. *Żywność: Nauka - Technologia - Jakość* 2011; 18: 24–35
- [28] Martin S.A., Brash A.R., Murphy R.C.: The discovery and early structural studies of arachidonic acid. *J. Lipid Res.* 2016; 57: 1126–1132
- [29] Michel T., Vanhoutte P.M.: Cellular signaling and NO production. *Pflugers Arch.*, 2010; 459: 807–816
- [30] Minihane A.M., Armah C.K., Miles E.A., Madden J.M., Clark A.B., Caslake M.J., Packard C.J., Kofler B.M., Lietz G., Curtis P.J., Mathers J.C., Williams C.M., Calder P.C.: Consumption of fish oil providing amounts of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid that can be obtained from the diet reduces blood pressure in adults with systolic hypertension: A retrospective analysis. *J. Nutr.*, 2016; 146: 516–523
- [31] Moniri N.H.: Free-fatty acid receptor-4 (GPR120): Cellular and molecular function and its role in metabolic disorders. *Biochem. Pharmacol.*, 2016; 110–111: 1–15
- [32] Mori T.A.: Dietary n-3 PUFA and CVD: a review of the evidence. *Proc. Nutr. Soc.*, 2014; 73: 57–64
- [33] Mozaffarian D., Wu J.H.: (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J. Nutr.*, 2012; 142: 614S–625S
- [34] Mundi S., Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., van Hinsbergh V.W.M., Iruela-Arispe M.L., De Caterina R.: Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc. Res.*, 2018; 114: 35–52
- [35] Nestel P., Clifton P., Colquhoun D., Noakes M., Mori T.A., Sullivan D., Thomas B.: Indications for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.*, 2015; 24: 769–779
- [36] Nichols P.D., Glencross B., Petrie J.R., Singh S.P.: Readily available sources of long-chain omega-3 oils: is farmed Australian seafood a better source of the good oil than wild-caught seafood? *Nutrients* 2014; 6: 1063–1079
- [37] Nowak J.Z.: Przeciwwzapalne „prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 115–132
- [38] O’Connell T.D., Block R.C., Huang S.P., Shearer G.C.: omega-3-Polyunsaturated fatty acids for heart failure: Effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2017; 103: 74–92
- [39] Oh D.Y., Walenta E., Akiyama T.E., Lagakos W.S., Lackey D., Pesentheiner A.R., Sasik R., Hah N., Chi T.J., Cox J.M., Powels M.A., Di Salvo J., Sinz C., Watkins S.M., Armando A.M., i wsp.: A Gpr120-selective agonist improves insulin resistance and chronic inflammation in obese mice. *Nat. Med.*, 2014; 20: 942–947
- [40] Olejarz W., Bryk D., Zapolska-Downar D.: Significance of nuclear factor κB in atherosclerosis: a potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Czynniki Rzyzka* 2015; 78: 35–43
- [41] Özogul Y., Özogul F., Alagoz S.: Fatty acid profiles and fat contents of commercially important seawater and freshwater fish species of Turkey: A comparative study. *Food Chemistry* 2007; 103: 217–223
- [42] Pan J.X.: LncRNA H19 promotes atherosclerosis by regulating MAPK and NF-κB signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2017; 21: 322–328
- [43] Pilkington S.M., Rhodes L.E., Al-Aasswad N.M., Massey K.A., Nicolaou A.: Impact of EPA ingestion on COX- and LOX-mediated eicosanoid synthesis in skin with and without a pro-inflammatory UVR challenge - report of a randomised controlled study in humans. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2014; 58: 580–590
- [44] Qi K., Fan C., Jiang J., Zhu H., Jiao H., Meng Q., Deckelbaum R.J.: Omega-3 fatty acid containing diets decrease plasma triglyceride concentrations in mice by reducing endogenous triglyceride synthesis and enhancing the blood clearance of triglyceride-rich particles. *Clin. Nutr.*, 2008; 27: 424–430
- [45] Risk and Prevention Study Collaborative group, Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F., Barlera S., Caimi V., Longoni P., Marzona I., Milani V., Silletta M.G., Tognoni G., Marchioli R.: n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368: 1800–1808
- [46] Rizzi T.S., van der Sluis S., Derom C., Thiery E., van Kesteren R.E., Jacobs N., Van Gestel S., Vlietinck R., Verhage M., Heutink P., Posthuma D.: *FADS2* genetic variance in combination with fatty acid intake might alter composition of the fatty acids in brain. *PLoS One* 2013; 8: e68000
- [47] Salem N.Jr., Eggersdorfer M.: Is the world supply of omega-3 fatty acids adequate for optimal human nutrition? *Curr. Opin Clin. Nutr. Metab. Care* 2015; 18: 147–154
- [48] Serasanambati M., Chilakapati S.R.: Function of nuclear factor kappa B (NF-κB) in human diseases—a review. *South Indian J. Biol. Sci.*, 2016; 2: 368–387
- [49] Sicińska P., Pytel E., Kurowska J., Koter-Michalak M.: Suplementacja kwasami omega w różnych chorobach. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 838–852
- [50] Simopoulos A.P.: The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp. Biol. Med.*, 2008; 233: 674–688
- [51] Song T.J., Chang Y., Shin M.J., Heo J.H., Kim Y.J.: Low levels of plasma omega 3-polyunsaturated fatty acids are associated with cerebral small vessel diseases in acute ischemic stroke patients. *Nutr. Res.*, 2015; 35: 368–374
- [52] Sprague M., Dick J.R., Tocher D.R.: Impact of sustainable feeds on omega-3 long-chain fatty acid levels in farmed Atlantic salmon, 2006–2015. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 21892
- [53] Stebbins C.L., Stice J.P., Hart C.M., Mbai F.N., Knowlton A.A.: Effects of dietary decosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2008; 13: 261–268
- [54] Tousoulis D., Oikonomou E., Economou E.K., Crea F., Kaski J.C.: Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 1723–1732
- [55] Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H.: Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol.*, 2017; 219: 22–96
- [56] Wang T.M., Chen C.J., Lee T.S., Chao H.Y., Wu W.H., Hsieh S.C., Sheu H.H., Chiang A.N.: Docosahexaenoic acid attenuates VCAM-1 expression and NF-κB activation in TNF-α-treated human aortic endothelial cells. *J. Nutr. Biochem.*, 2011; 22: 187–194
- [57] Wang Z., Guo A., Ma L., Yu H., Zhang L., Meng H., Cui Y., Yu F., Yang B.: Docosahexaenoic acid treatment ameliorates cartilage degeneration via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Int. J. Mol. Med.*, 2016; 37: 1542–1550
- [58] Williams-Bey Y., Boularan C., Vural A., Huang N.N., Hwang I.Y., Shan-Shi C., Kehrl J.H.: Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF-κB activation and enhancing autophagy. *PLoS One* 2014; 9: e97957
- [59] Xun P., Qin B., Song Y., Nakamura Y., Kurth T., Yaemsiri S., Djousse L., He K.: Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2012; 66: 1199–1207

- [60] Yamagata K.: Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16: 118
- [61] Yamagata K., Suzuki S., Tagami M.: Docosahexaenoic acid prevented tumor necrosis factor α -induced endothelial dysfunction and senescence. *Prostaglandins Leuk. Essent. Fatty Acids*, 2016; 104: 11–18
- [62] Yang Y.C., Lii C.K., Wei Y.L., Li C.C., Lu C.Y., Liu K.L., Chen H.W.: Docosahexaenoic acid inhibition of inflammation is partially via cross-talk between Nrf2/heme oxygenase 1 and IKK/NF- κ B pathways. *J. Nutr. Biochem.*, 2013; 24: 204–212
- [63] Zamberletti E., Piscitelli F., De Castro V., Murru E., Gabaglio M., Colucci P., Fanali C., Prini P., Bisogno T., Maccarrone M., Campolongo P., Banni S., Rubino T., Parolaro D.: Lifelong imbalanced LA/ALA intake impairs emotional and cognitive behavior via changes in brain endocannabinoid system. *J. Lipid Res.*, 2017; 58: 301–316
- [64] Zhang J.Y., Kothapalli K.S., Brenna J.T.: Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2016; 19: 103–110
- [65] Zheng J., Huang T., Yu Y., Hu X., Yang B., Li D.: Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.*, 2012; 15: 725–737
- [66] Zulyniak M.A., Perreault M., Gerling C., Spriet L.L., Mutch D.M.: Fish oil supplementation alters circulating eicosanoid concentrations in young healthy men. *Metabolism* 2013; 62: 1107–1113

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.