

17. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна. М.: Медицина, 1980. 296 с.
18. Fidler I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the «seed and soil» hypothesis revisited // *Nat. Rev. Cancer*. 2003. No. 3. P. 453–458.
19. Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // *Cell*. 2006. No. 127. P. 679–695.
20. Hellmann K. Antimetastatic drugs: from laboratory to clinic // *Clin. Exp. Metastasis*. 1984. Vol. 2, No. 1. P. 395–399.
21. Herberman R.A. Biological response modifiers for the therapy of cancer // *Ann. Allergy*. 1985. Vol. 5. P. 376–380.
22. Larionov L.F. Methods of screening anticancer drugs in the Soviet Union // *Cancer Chemother. Res.* 1970. Vol. 54, No. 2. P. 71–77.
23. Tarin D., Price J. Metastatic colonization potential of primary tumor cells in mice // *Brit. J. Cancer*. 1979. Vol. 39. P. 740.
24. Weinberg R.A. *The biology of cancer*. New York: Garland Science, 2007. 308 p.

Поступила в редакцию 12.01.2009.

NATURE-OCCURRING COMPOUND COLLECTION SYSTEM IN ONCOLOGICAL PRACTICE. SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF INSTITUTE OF PHARMACOLOGY, SIBERIAN BRANCH OF RAMS

A.M. Dyigay, E.P. Zueva, T.G. Razina, E.N. Amosova, S.G. Kryilova, K.A. Lopatina, L.A. Efimova, E.A. Safonova, O.Yu. Ryibalkina
Research Institute of Pharmacology, SB RAMS (3 Lenina Av., Tomsk, 634028, Russia)

Summary – The paper describes a system destined for collecting naturally occurring biological response modifiers to be used in oncological practice. It is based upon estimation of their efficiency during chemotherapeutical treatment and surgical removal of tumors.

Key words: malignant tumors, metastatic disease, experiment, naturally occurring medications.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 10–15.

УДК

В.Е. Васьковский^{1,2}, Т.А. Горбач³, А.В. Есипов², В.И. Светашев¹, М.А. Яцкова³

¹ Институт биологии моря ДВО РАН (690041 г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17),

² Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159),

³ Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 95)

ПРЕПАРАТЫ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Ключевые слова: эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, состав препаратов омега-3 жирных кислот, *Web of Science*.

Представлен обзор имеющихся на российском рынке препаратов омега-3 жирных кислот и современных направлений их использования в медицине. Приведены сведения о липидах, содержащихся в 15 препаратах, и составе их главных жирных кислот. С помощью библиографического указателя *Web of Science* проведен анализ состояния исследований и медицинского применения омега-3 жирных кислот по публикациям в ведущих научных журналах мира. Показано, что интерес к препаратам этих соединений растет, сфера их применения расширяется, хотя по-прежнему высок интерес к омега-3 жирным кислотам как средству профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Среди других областей медицины наиболее высок интерес к данным препаратам в неврологии и психиатрии, а также в онкологии.

Повышенный интерес к омега-3 жирным кислотам (ЖК), в первую очередь к эйкозапентаеновой кислоте (ЭПК) и докозагексаеновой кислоте (ДГК), возник в мире на рубеже 70-х и 80-х годов прошлого века, благодаря работам датских медицинских биохимиков Д. Дайерберга и Х.О. Бенга. Они показали, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых и других дегенеративных заболеваний у гренландских эскимосов обусловлен потреблением ими в пищу морского зверя и рыбы – продуктов, наиболее богатых этими кислотами.

В настоящее время трудно представить не только врачей и других специалистов, но и рядовых граждан,

Васьковский Виктор Евгеньевич – д-р биол. наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории сравнительной биохимии ИБМ ДВО РАН и лаборатории химии углеводов и липидов ТИБОХ ДВО РАН; тел.: 8 (4232) 31-16-39; e-mail: vev35@mail.ru.

которые бы не слышали о целебных свойствах омега-3 ЖК. Упаковки с этими препаратами бросаются в глаза на полках аптек, сведения о них распространяют средства массовой информации. С помощью наиболее популярных поисковых систем в Интернете можно найти миллионы документов, содержащих разную информацию об этих соединениях. На сайте Yandex при описании препарата Viking omega-3 указывается: «Омега-3 является одним из самых изученных натуральных препаратов», а на сайте Google: «Омега-3 является самой изучаемой пищевой добавкой в мире». На полках аптек есть как отечественные, так и большое количество импортных препаратов омега-3 ЖК, являющихся биологически активными добавками к пище, а один из них – датский Омасог (Омакор) – разрешен к применению как лекарство.

Обилие форм и информации об их медицинском применении создает для врачей трудности в выборе препаратов омега-3 ЖК и направлений их использования. Настоящая статья посвящена информации о составе имеющихся на отечественном рынке препаратов омега-3 ЖК и современных направлениях их исследований и использования в медицине на основании анализа публикаций в ведущих научных журналах мира.

Материал и методы

Для анализа были взяты 15 препаратов, доступных на отечественном рынке. Сведения, включающие название препарата, фирму-производителя, состав, заявленное содержание омега-3 ЖК и рекомендации по их применению представлены в табл. 1.

Таблица 1

Исследованные препараты омега-3 ЖК

Название препарата	Фирма производитель	Рекомендации к применению	Заявленное содержание омега-3 ЖК в 1 капс.	Состав капсулы
Ateroblock (Атероблок)	АО LYSI, Рейкьявик, Исландия для ООО «Актавис», Россия	Для нормализации обмена холестерина и липопротеидов, для улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой и центральной нервной систем	Не менее 65% (ЭПК не менее 33%, ДГК не менее 23%)	1002 мг рыбьего жира.
Doppel herz aktiv omega-3, 30 капсул	Queisser Pharma GmbH & Co. Kg, Фленсбург, Германия; ООО «Квайссер Фарма», Москва, Россия	Для профилактики и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза	—	800 мг рыбьего жира из лосося, 16,22 мг витамина E
Nutra Source omega-3	Nutra Source Inc., Чикаго, США	Четких рекомендаций нет. Внутри упаковки содержится проспект с информацией о биологической активности омега-3 ЖК	300 мг (не менее 30%)	1000 мг натурального жира лосося, витамин E
Омега-3 форте плюс	Probio Nutraceuticals As, Тромсо, Норвегия	Четких рекомендаций нет. Биологически активная добавка, дополнительный источник ЖК омега-3 и витамина E	70% (182 мг ЭПК, 125 мг ДГК)	Рыбий жир концентрированный, витамин E
Omeganol (Омеганол), 0,59 №120	ООО «Полярис», Мурманск, Россия по заказу ООО «ВИС», Санкт-Петербург, Россия	Биологически активная добавка к пище, источник витаминов A, E, омега-3, 6 ЖК	—	220 мг рыбьего жира, 200 мг оливкового масла, 20 мг красного пальмового масла, 10 мг аллицина
OmegaTpin (Омегатрин)	Newman nutrients AG, Берн, Швейцария; ООО «Ньюман нутриентс АГ», Королев, Россия	Наличие факторов риска атеросклероза, повышенный уровень холестерина, ишемическая болезнь сердца (в комплексной терапии), склонность к гипертонии, риск тромбообразования, снижение умственной и физической работоспособности	60%	ЖК омега серий 3, 6, 9, витамин E
Tandemax (Тандемакс)	АО LYSI, Рейкьявик, Исландия для ООО «Актавис», Россия	Для восполнения дефицита омега-3 ЖК, витаминов, макро- и микроэлементов, улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, нормализации обмена холестерина и липопротеидов	Не менее 300 мг (ЭПК не менее 180 мг, ДГК не менее 120 мг)	Прозрачная: рыбий жир, витамин E; непрозрачная: витамины A, D, E, C, B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₆ , B ₉ , B ₁₂ , D-биотин, Mg, Zn, Mn, Cr, Se
Викинг Омега-3 форте	Pharmatech AS, Ролвсой, Норвегия.	Для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, укрепления суставов, улучшения состояния кожи и волос	65% (175 мг ЭПК, 125 мг ДГК)	Рафинированный рыбий жир, витамин E
Vitrum Cardio omega-3, 60 капсул	Unipharm Inc., Нью-Йорк, США	Профилактика состояний, обусловленных дислипидемией, комплексная терапия нарушений липидного обмена, гиповитаминоз E	1000 мг (ЭПК 300 мг, ДГК 200 мг)	1000 мг этиловых эфиров омега-3 ЖК, 2 мг витамина E
Океанол	ООО «ФораФарм», Москва, Россия	Для снижения риска атеросклероза сосудов головного мозга и других сердечно-сосудистых заболеваний, нормализации холестерина обмена, повышения иммунного статуса, повышения уровня антиоксидантной защиты, профилактики тромбообразования	Не менее 35%	Натуральный концентрированный жир океанических рыб
Омега-3 фортекс	«Биофарм С.А.», Бухарест, Румыния	Биологически активная добавка к пище, дополнительный источник ЖК омега-3	Не менее 30%	Рыбий жир лосося, скумбрии, сардин
Омакор, 28 капсул	GM Pak, Халсунд, Дания для Solvey Pharma, Ганновер, Германия	Для вторичной профилактики инфаркта миокарда и коррекции эндогенной гипертриглицеридемии	1000 мг в виде этиловых эфиров (46% ЭПК, 38% ДГК).	1000 мг этиловых эфиров омега-3 ЖК, 4 мг витамина E

Для тонкослойной хроматографии применяли пластинки Silica gel 60 F254 aluminium sheets производства Merck (Германия). В качестве системы растворителей была использована смесь «гексан—серный эфир—уксусная кислота» (объемное соотношение 90:10:1). В качестве реагента для неспецифического обнаружения веществ на хроматограмме использовали пары йода в камере, куда помещали хроматограмму на несколько минут, или 5% (по объему) раствор серной кислоты в этаноле с нагреванием хроматограммы после опрыскивания раствором на электроплитке при температуре 110–120°C.

Метилловые эфиры жирных кислот получали по методу J.P. Carreau и J.P. Dubacq [3]. Аликвоту препарата (50 мкл) помещали в стеклянную пробирку с герметично закручивающейся крышкой, к ней добавляли 0,5 мл 1% раствора натрия в метаноле. После этого пробирку заполняли аргоном и помещали в термостат на 30 мин при температуре 60°C. Затем к остывшей смеси добавляли 0,5 мл 5% раствора HCl в метаноле и инкубировали 30 мин при 60°C. Полученные эфиры дважды экстрагировали гексаном, экстракт упаривали на роторном испарителе, остаток растворяли в хлороформе.

Очистку метиловых эфиров ЖК проводили хроматографией в бензоле как подвижной фазе. По завершении хроматографии с пластинки при помощи микрошпателя срезали слой силикагеля, соответствующий R_f 0,5–0,6, переносили на воронку с помещенным в нее кусочком ваты и промывали хлороформом. Элюат испаряли на роторном испарителе, а остаток растворяли в хлороформе для получения раствора эфиров с концентрацией 2 мг/мл.

Анализ метиловых эфиров жирных кислот проводили на газожидкостном хроматографе Shimadzu GC-2010 с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой Supelcowax-10 (длина — 30 м, внутренний диаметр — 0,25 мм, температура колонки — 200°C, температура испарителя — 250°C). ЖК идентифицировали с помощью стандартов и по значениям эквивалентной длины цепи [13]. Для идентификации эфиров, присутствовавших в препаратах, использовали газожидкостную хроматографию — масс-спектрометрию на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (колонка неполярная MDN-5S, температурная программа — 160°C, затем по 2°C в мин до 250°C).

Литературу по проблеме анализировали с помощью Web of Science (доступный в России вариант с 1980 г.). Отбирали публикации, содержавшие в названии один из следующих поисковых терминов: omega-3 or (n-3) fatty or docosaheptaen, или eicosapentaen, или stearid. Выбранные материалы обрабатывали с помощью входящих в Web of Science системы Analyze Results и Create Citation Report.

Результаты анализа

Все препараты омега-3 ЖК, выпускаемые в настоящее время, производят из жиров рыб или морских

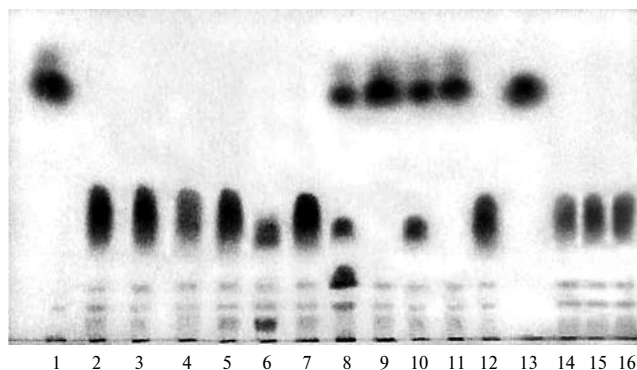


Рис. Препараты и заведомые образцы на хроматограмме:

1 — *Ateroblock*; 2 — *Doppel herz aktiv omega-3*; 3 — *Nutra Source omega-3*; 4 — *Omeganol*; 5 — «Омега-3 фортекс»; 6 — «Омега-3 форте плюс»; 7 — *Tandemax*; 8 — заведомые вещества (снизу вверх: холестерин, свободная ЖК, триглицериды, эфиры ЖК); 9 — «Викинг омега-3 форте»; 10 — *OmegaTrin*; 11 — *Vitrum Cardio omega-3*; 12 — «Океанол»; 13 — «Омакор»; 14 — рыбий жир; 15 — «Уник омега-3»; 16 — «Янтарная капля».

млекопитающих. Одним из таких препаратов может быть сам рыбий жир с повышенной концентрацией ЭПК и ДГК. Препараты в качестве основного компонента могут содержать триглицериды, получаемые путем фракционирования жира с целью обогащения полиеновыми ЖК. Другой вид препаратов — эфиры ЖК, чаще всего этиловые.

Давно установлено, что биологическое действие определяется не формой, в которой находятся ЖК, а содержанием ЭПК и ДГК [15]. Производители обычно не указывают форму, в которой находятся ЖК в препарате. Содержание омега-3 ЖК, суммарное или их главных компонентов, указывается чаще, но тоже не во всех случаях. Главными действующими началами препаратов являются ЭПК и ДГК. При этом недавно было обнаружено, что они отличаются по оказываемым эффектам [7]. Кроме того, показано, что еще одной активной омега-3 ЖК является кислота 18:4n-3 — стеариноновая [14]. Из опыта нашей работы следует, что не всегда содержание ЖК, указываемое производителем, соответствует реальному.

По данным тонкослойной хроматографии, основная часть исследованных препаратов относилась к двум группам: основным компонентом препаратов 1, 9, 11 и 13 являются эфиры ЖК, а препаратов 2–4, 12, 14 (рыбьего жира), 15 и 16 — триглицериды (рис.). Особый состав имели препараты 6 и 10. В первом из них наряду с триглицеридами высоко содержание более полярного компонента, а препарат 10 представлял собой смесь триглицеридов и эфиров. В большинстве исследованных образцов содержались следовые количества свободных ЖК и стерина. В препаратах 1, 9, 10 и 11 кроме главного пятна эфиров ЖК при хроматографии регистрировалось небольшое пятно выше. Это воски — эфиры жирных кислот и жирных спиртов или производные триглицеридов, один ацильный остаток в которых заменен на алкильный. В больших количествах эти соединения могут быть вредны для организма человека, вызывать диарею, но в следовых количествах (как в данных образцах) они безвредны. Хроматограмма

Таблица 3

Изменение числа публикаций по омега-3 ЖК в 1980–2009 гг.

Годы	Число публикаций	
	всего	обзоров
1980–1989	1070	23
1990–1999	3000	72
2000–2009	5300	325

Таблица 4

Динамика публикаций по омега-3 ЖК по некоторым направлениям исследования

Область исследований	Место и доля публикаций (%) по годам					
	1980–1989		1990–1999		2000–2009	
	место	%	место	%	место	%
Болезни периферических сосудов	5	8,9	4	7,2	8	5,9
Гематология	10	5,2	9	4,4	13	3,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	4,2	13	3,8	6	8,8
Иммунология	17	1,9	22	2,0	27	1,2
Онкология	18	1,5	15	3,1	14	3,4
Неврология	22	1,1	16	3,0	7	6,3
Клиническая неврология	25	0,8	45	0,4	20	2,3
Офтальмология	37	0,5	20	2,4	24	1,6
Психиатрия	—	—	36	0,5	12	4,3

сердечно-сосудистым заболеваниям, 40 — неврологии, 20 — онкологии, 15 — психиатрии.

Количество публикаций по проблеме (табл. 4) не позволяет в рамках одной статьи дать какой-либо анализ всех их видов или даже только обзоров, которых только за последние два года опубликовано более 100. Ниже упомянуто лишь несколько работ, которые помогут читателям получить информацию по общим вопросам проблемы или отдельным ее аспектам.

Общие представления о современном состоянии проблемы дадут обзоры А.Р. Simopoulos (2008) и N.D. Riediger et al. (2009), об использовании омега-3 ЖК при сердечно-сосудистых заболеваниях — обзор Н. Rupp (2009), об их применении в неврологии — обзоры С.М. Milte et al. (2009) и Y. Osher, R.H. Belmaker (2009), в онкологии — обзор I.M. Berquin et al. (2008), при других заболеваниях (диабете, остеопорозе, ожирении) — обзоры J. Hartweg et al. (2008), J.J. Li et al. (2008) и P. Salari et al. (2008) [2, 4–6, 8–12]. Полную библиографию можно получить у авторов статьи по электронной почте, послав запрос по указанному в статье адресу.

Работа поддержана грантом ДВО РАН по проблеме «Фундаментальные и прикладные исследования в интересах медицины».

Литература

1. Крылов Ю.Ф., Любимов И.Б., Муляр А.Г. Перспективы использования эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот как лекарственных средств // Химико-фарм. журн. 1991. Т. 25, № 9. С. 4–11.

2. Berquin I.M., Edwards I.J., Chen Y.Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids // *Cancer Lett.* 2008. Vol. 269, No. 2. P. 363–377.
3. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // *J. Chromatogr.* 1978. Vol. 151, No. 3. P. 384–390.
4. Hartweg J., Perera R., Montori V. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database System.* 2008. No. 1. Art. No. CD003205.
5. Li J.J., Huang C.J., Xie D. Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid // *Mol. Nutrit. Food Res.* 2008. Vol. 52, No. 6. P. 631–645.
6. Milte C.M., Sinn N., Howe P.R.C. Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression, and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health? // *Nutrit. Rev.* 2009. Vol. 67, No. 10. P. 573–590.
7. Mori T.A., Burke V., Puddey I.B. et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; Vol. 71, No. 5. P. 1085–1094.
8. Osher Y., Belmaker R.H. Omega-3 fatty acids in depression: A review of three studies // *CNS Neurosci. Therap.* 2009. Vol. 15, No. 2. P. 128–133.
9. Riediger N.D., Othman R.A., Suh M. et al. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease // *J. Am. Diet. Assoc.* 2009. Vol. 109, No. 4. P. 668–679.
10. Rupp H. Omacor (Prescription omega-3-acid ethyl esters 90): From severe rhythm disorders to hypertriglyceridemia // *Adv. Therap.* 2009. Vol. 26, No. 7. P. 675–690.
11. Salari P., Rezaie A., Larijani B. et al. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis // *Med. Sci. Monitor.* 2008. Vol. 14, No. 3. P. RA37–RA44.
12. Simopoulos A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases // *Expt. Biol. Med.* 2008. Vol. 233, No. 6. P. 674–688.
13. Stransky K., Jursik T., Vitek A. Standard equivalent chain length values of monoenoic and polyenoic fatty acids // *J. High Resol. Chromatogr.* 1997. Vol. 20, No. 3. P. 143–158.
14. Whelan J. Dietary stearidonic acid is a long chain (n-3) polyunsaturated fatty acid with potential health benefits // *J. Nutrit.* 2009. Vol. 139, No. 1. P. 5–10.
15. Wojenski C.M., Silver M.J., Wallker J. Eicosapentaenoic acid ethyl-ester as an antithrombotic agent—Comparison to an extract of fish oil // *Biochim. Biophys. Acta.* 1991. Vol. 1081, No. 1. P. 33–38.

Поступила в редакцию 12.01.2010.

PREPARATIONS OF OMEGA-3 FATTY ACIDS AND THEIR MEDICAL APPLICATION

V.E. Vaskovsky^{1,2}, T.A. Gorbach³, A.V. Esipov², V.I. Svetashev¹, M.A. Yatskova³

¹ Institute of Marine Biology FEB RAS (17 Palchevsky St. Vladivostok 690041 Russia), ² Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159 100-Anniversary Av. Vladivostok 690022 Russia), ³ Hospital of FEB RAS (95 Kirov Str. Vladivostok 690022 Russia)

Summary — The paper gives reliable information on both omega-3 fatty acid preparations available on Russian market and present situation with their use in medical practice. Information on lipid composition of 15 preparations is given as well as data on their main fatty acid. Present situation with scientific investigations and medical application of omega-3 fatty acid as it looked in top level scientific journal of the World was analyzed using Web of Science. It was found that interest to these fatty acid increases and area of their application is enlarged. Up to now the leading places in the application are occupied by cardiac and vascular diseases. Among others areas neural, psychological diseases and oncology have increased interest to the preparations.

Key words: eicosapentaenoic, docosahexaenoic, preparation composition, Web of Science.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 15–19.