

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁴ Российский университет медицины, Москва

⁵ Тверской государственный медицинский университет

Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении неалкогольной жировой болезни печени: доказательная база

М.Г. Ипатова, к.м.н.^{1, 2}, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{3, 4, 5}

Адрес для переписки: Мария Георгиевна Ипатова, mariachka1@mail.ru

Для цитирования: Ипатова М.Г., Бордин Д.С. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении неалкогольной жировой болезни печени: доказательная база. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-44-49

Цель – обобщить накопленные данные о роли и эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в профилактике и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на основе результатов рандомизированных клинических исследований и метаанализов. НАЖБП представляет собой ряд заболеваний, связанных с чрезмерным отложением липидов в печени и часто сопровождающихся ожирением, диабетом, дислипидемией, повышением артериального давления и другими метаболическими нарушениями. Из-за сложного патогенеза современные методы лечения НАЖБП в основном сосредоточены на ее ключевых звеньях патогенеза и связанных с ними метаболических нарушениях. Изменение образа жизни и питания признаны немедикаментозными стратегиями лечения. В данной обзорной статье всесторонне обсуждаются последние достижения в области лечения НАЖБП с помощью омега-3 ПНЖК.

Ключевые слова: НАЖБП, диета, нутриенты, омега-3 ПНЖК, клинические исследования

Введение

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в качестве заболевания, возникающего в результате сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью, метаболическими нарушениями в организме человека и факторами окружающей среды [1]. На клинические проявления НАЖБП и прогрессирование этого заболевания влияют многочисленные аспекты, включая расу, эпигенетические факторы, генетическую предрасположенность, пищевые привычки, обменные и иммунные процессы, микробиоту кишечника и другие причины [1, 2]. К 2020 г. стало

ясно, что термин НАЖБП не отражает изменившиеся представления о метаболической дисфункции, связанной с данным заболеванием [3]. Международный консенсус предложил переименовать НАЖБП в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП) [4]. В настоящее время идет разработка новой номенклатуры этого заболевания, однако в данной статье мы решили использовать термин НАЖБП.

Заболеваемость НАЖБП постоянно растет и стала ведущей причиной хронических заболеваний печени. Общая распространенность НАЖБП значительно увеличилась с 25,5% (95%-ный доверительный интервал (95%ДИ) 20,1–31,0) в 2005 г.

до 37,8% (95% ДИ 32,4–43,3) в 2016 г. ($p=0,013$) [5]. Согласно данным мультицентрового исследования DIREG2, в России у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3% [6]. В 2019 г. получены и опубликованы данные о частоте НАЖБП в амбулаторно-поликлиническом звене одного медицинского центра, что составило 24,9% [7].

Данная нозологическая группа объединяет спектр патологических состояний, включающих стеатоз, который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, и стеатогепатит, характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. В связи со сложностью патофизиологических процессов, определяющих развитие и прогрессирование НАЖБП, исследуются лекарственные препараты с различными механизмами воздействия на метаболические пути, обеспечивающие регресс воспаления, стеатоза и фиброза печени [8].

В практических руководствах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) и практических рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) подчеркнута ведущая роль изменения образа жизни и снижения массы тела у пациентов с ее избытком и ожирением. Снижение веса на 3–5% приводит к регрессу стеатоза печени, на 7% и более – способствует снижению индекса гистологической активности NAS, на 10% и более – регрессу фиброза печени [9, 10]. В рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) предложено изменение образа жизни в качестве первого этапа лечения пациентов с НАЖБП [10, 11]. Таким образом, оптимизация образа жизни с помощью рационального питания и физических упражнений является основой лечения НАЖБП.

Строгое ограничение общего количества калорий, потребления углеводов, включая фруктозу, является наиболее распространенной стратегией диетического вмешательства при НАЖБП. Метаанализ N. Chalasani и соавт. (2018) показал, что западная диета может увеличить риск НАЖБП на 56%, в то время как средиземноморская диета может снизить этот риск на 23% [10]. Средиземноморская диета характеризуется высокой долей мононенасыщенных жирных кислот и насыщенных жирных кислот, в которой общее количество жиров составляет 30–40% ежедневного потребления энергии, с высоким содержанием оливкового масла, овощей и фруктов, орехов и бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов и низким содержанием красного мяса, а также обработанных пищевых продуктов, содержащих сахар и рафинированные углеводы [11, 12]. В клинических

рекомендациях EASL-EASD-EASO данная диета рекомендована для лечения НАЖБП, поскольку она может улучшить метаболизм благодаря снижению концентрации липидов, вызвать регресс стеатоза, снизить висцеральное ожирение, уменьшить инсулинорезистентность, а также значительно уменьшить риски сердечно-сосудистых заболеваний [2, 9–20]. Средиземноморская диета способствует снижению индекса массы тела, стеатоза печени, уровня трансаминаз, маркеров воспаления и окислительного стресса, в том числе и у детей с НАЖБП [17].

В российских консенсусах и клинических рекомендациях по НАЖБП в разделе немедикаментозной терапии уделено недостаточно внимания роли нутриентной поддержки при данной патологии [20, 21]. Опубликованные к настоящему времени результаты большого количества рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов свидетельствуют о благоприятном воздействии при НАЖБП омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминов E и D, полифенолов, куркумина, инозитола, холина, метионина и других нутриентов [22–37].

В этой статье представлены результаты РКИ и метаанализов, в которых оценивали эффективность омега-3 ПНЖК в профилактике и лечении НАЖБП.

В нескольких обсервационных исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП снижены относительные уровни омега-3 ПНЖК, особенно эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДПК) в печени по сравнению с лицами, у которых не выявлена НАЖБП. Следует отметить, что омега-3 ПНЖК не могут быть синтезированы *de novo* в организме, поэтому необходимо их поступление в организм с едой или пищевыми добавками [37–41]. Этиология снижения уровней ЭПК и ДПК в печени у пациентов с НАЖБП неясна. Но в настоящее время доказано, что ЭПК и ДПК являются важными модуляторами экспрессии генов в печени и благодаря их взаимодействию с SREBP-1 и PPAR они играют роль в снижении липогенеза и увеличении β -окисления жирных кислот в печени. Также они подвергаются метаболизму цитохромом P450, циклооксигеназой и липоксигеназой (в прямой конкуренции с арахидоновой кислотой) с образованием эйкозаноидов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, протектины и резольвины [38–40]. При недостаточных уровнях ЭПК и ДПК развивается дисбаланс в сторону липогенеза в печени и может наблюдаться недостаточный синтез противовоспалительных медиаторов через цитохром P450, циклооксигеназу и липоксигеназные пути [38–40].

На сегодняшний день получены многообещающие результаты по применению омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП. При этом следует отме-

титель, что на результаты исследований могли оказать влияние различные факторы, такие как неоднородность обследуемых групп пациентов, дозы и длительность применения, а также производители омега-3 ПНЖК.

Первый метаанализ по влиянию омега-3 ПНЖК на течение НАЖБП (2012) включал девять РКИ с участием 355 человек, получавших омега-3 ПНЖК или рыбий жир (средняя продолжительность лечения составила шесть месяцев (диапазон – от восьми недель до 12 месяцев), средняя доза ПНЖК составила 4 г/сут (диапазон – 0,8–13,7 г/сут) или базовую терапию. Было показано снижение жировой инфильтрации в печени (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)) на фоне приема омега-3 ПНЖК (величина эффекта: -0,97; 95% ДИ: от -0,58 до -1,35; $p < 0,001$). Преимущество омега-3 наблюдалось в виде снижения аспаратаминотрансферазы (АСТ) (величина эффекта: -0,97; 95% ДИ: от -0,13 до -1,82; $p = 0,02$) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (величина эффекта: -0,56; 95% ДИ: от -1,16 до 0,03; $p = 0,06$), но не так выражено, как АСТ, по сравнению с контрольной группой [27].

В другом метаанализе, включающем семь РКИ с участием 442 пациентов (227 в экспериментальной группе и 215 в контрольной), одна группа получала омега-3 ПНЖК в дозе от 0,83 до 6,4 г в сутки от шести до 18 месяцев, а другая – плацебо. Положительные изменения в показателях АЛТ (95% ДИ -7,61 [-12,83; -2,39]; $p = 0,004$), общего холестерина (ОХ) (95% ДИ -13,41 [-21,44; -5,38], $p = 0,001$), триглицеридов (ТГ) (95% ДИ -43,96 [-51,21; -36,71]; $p < 0,00001$) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (95% ДИ 6,97 [2,0; -11,90]; $p = 0,006$) были отмечены у пациентов, получавших омега-3 ПНЖК. Также в этом исследовании омега-3 ПНЖК имели тенденцию оказывать благоприятное влияние на АСТ (95% ДИ -6,89 [-17,71; -3,92]; $p = 0,21$), γ -глутамилтрансферазу (ГГТ) (95% ДИ -8,28 [-18,38; -1,83], $p = 0,11$) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (95% ДИ -7,13 [-14,26; 0,0], $p = 0,05$). При анализе влияния дозы показана большая эффективность лечения омега-3 ПНЖК ≥ 3 г в сутки, чем < 3 г, за исключением воздействия на уровень ЛПВП. Таким образом, метаанализ показал, что добавление омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП / неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) способствовало снижению АЛТ, ОХ, ТГ и повышению уровня ЛПВП. Также выявлена тенденция к снижению АСТ, ГГТ и ЛПНП [28].

В клиническом исследовании, в котором приняли участие 11 323 пациента [29], длительное лечение омега-3 ПНЖК в дозе 1 г в день снизило смертность от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта.

В метаанализ J.H. Yang и соавт. [30] было включено 18 исследований с участием 1424 пациен-

тов (в 15 исследованиях участвовали взрослые и в трех – дети). Во всех исследованиях использовали только добавки с омега-3 ПНЖК в средней дозе 2,7 г/сут (диапазон – 0,25–5,00 г/сут) и средней продолжительностью лечения шесть месяцев (диапазон – 3–18 месяцев). В семи исследованиях участникам с избыточным весом или ожирением помимо приема омега-3 ПНЖК было рекомендовано изменить образ жизни. Метаанализ показал, что у участников, получавших омега-3 ПНЖК, с большей вероятностью наблюдалось улучшение показателей жировой инфильтрации печени по сравнению с участниками, получавшими плацебо (отношение рисков (ОР) = 1,56; 95% ДИ 1,23–1,97). При оценке лабораторных показателей была доказана эффективность терапии омега-3 ПНЖК в снижении ГГТ (стандартизированная разность средних (SMD) = -0,48; 95% ДИ: от -0,64 до -0,31), ТГ (SMD = -0,47; 95% ДИ: от -0,76 до -0,19), АЛТ – 0,50 (95% ДИ: от -0,88 до -0,11) и АСТ – 0,54 (95% ДИ: от -1,04 до -0,05), но не выявлено достоверного снижения ЛПНП (SMD = -0,10; 95% ДИ: от -0,25 до 0,06). Следует отметить, что при проведении этих исследований у пациентов наблюдался лишь незначительный дискомфорт в животе, при этом не было сообщений о серьезных побочных эффектах при приеме омега-3 ПНЖК [30].

Чрезвычайно любопытны результаты метаанализа, опубликованного в 2018 г., включавшего 16 исследований у взрослых и шесть – у детей с НАЖБП [31], в котором оценивали влияние омега-3 ПНЖК на проявления НАЖБП или НАСГ, факторы метаболического риска, печеночные ферменты, содержание жира в печени с помощью методов визуализации (по данным УЗИ и МРТ или магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и/или гистологического исследования биоптатов печени у пациентов с НАСГ). Выявлено статистически значимое снижение АЛТ (-4,63 МЕ/л, 95% ДИ: от -9,18 до -0,08; $p = 0,046$), ГГТ (-5,55 МЕ/л, 95% ДИ: от -9,61 до -1,50; $p = 0,007$), содержания жира в печени (-5,19%, 95% ДИ: от -9,58 до -0,79; $p = 0,021$) и показателей стеатоза по данным УЗИ и МРТ (-0,71, 95% ДИ: от -0,99 до -0,42; $p < 0,001$). Статистически значимое снижение АСТ было показано в исследованиях продолжительностью более шести месяцев (-2,41 МЕ/л; 95% ДИ: от -7,35 до 2,52; $p = 0,338$). Кроме того, при добавлении омега-3 ПНЖК в рацион питания пациентов с НАЖБП было отмечено значительное улучшение показателей липидов крови (ОХ (-8,2 мг/дл; 95% ДИ: от -15,8 до -0,60 мг/дл; $p = 0,035$), в том числе ЛПВП, ЛПНП и ТГ (-24,8 мг/дл; 95% ДИ: от -36,7 до -12,9 мг/дл; $p < 0,001$)) и инсулинорезистентности (-0,54; 95% ДИ: от -0,93 до -0,14; $p = 0,008$). На фоне приема омега-3 ПНЖК произошло достоверное снижение содержания жира в печени (оцениваемое с помощью МРТ или МРС), составившее -5,19% (95% ДИ: от -9,58 до -0,79%; $p = 0,021$) и показателя стеатоза (оцени-

ваемого по УЗИ) -0,71 (95% ДИ: от -0,99 до -0,42; $p < 0,001$). Однако не было получено статистически значимого снижения показателей фиброза и стеатоза при НАСГ (-0,23; 95% ДИ: от -0,56 до 0,093; $p = 0,162$ и -0,09; 95% ДИ: от -0,60 до 0,41; $p = 0,717$). Следует отметить, что в исследованиях по изучению влияния омега-3 ПНЖК на гистологическую картину доза ЭПК + ДГК была очень низкой (0,345 г/сут). На основании результатов данного метаанализа рекомендовано ежедневное потребление 250 мг ДГК детям и примерно 3,0 г ЭПК + ДГК взрослым.

Тем не менее по результатам двух исследований доказано, что добавление омега-3 ПНЖК способствует улучшению гистологических результатов у пациентов с НАЖБП и НАСГ [41, 42]. В исследовании V. Nobili и соавт. (2014), в которое включено 20 детей, получавших омега-3 ПНЖК в дозе 250 мг/сут в течение 18 месяцев, отмечалось снижение стеатоза ($p < 0,001$), долькового воспаления ($p < 0,05$), однако не было получено статистически значимого снижения показателей фиброза ($p = 0,481$) [41]. В исследовании Y.H. Li и соавт. (2015), которое включало 78 пациентов с НАСГ, получавших ежедневно ПНЖК по 50 мл в соотношении ЭПК и ДГК 1 : 1 в течение 6 месяцев, отмечалось снижение стеатоза ($p = 0,032$), долькового воспаления ($p = 0,017$) и фиброза ($p = 0,020$). Таким образом, увеличение потребления ПНЖК способствовало регрессу НАСГ. Также в исследовании Li Y.H. у пациентов с НАСГ в начале и через шесть месяцев приема ПНЖК оценивали уровень печеночных ферментов, липидного профиля, маркеров воспаления и окисления. Через шесть месяцев приема ПНЖК показатели АЛТ и АСТ были значительно снижены в группе пациентов, получающих ПНЖК ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, значительно снижались уровни ТГ ($p = 0,015$), С-реактивного белка ($p = 0,045$), малонового диальдегида ($p = 0,048$), коллагена IV типа ($p = 0,023$) и проколлагенового пропептида III типа ($p = 0,039$) [42].

Таким образом, анализ многочисленных исследований применения омега-3 ПНЖК при НАЖБП показал неоднородность результатов, что может быть обусловлено разными источниками и дозами омега-3 ПНЖК. В некоторых исследованиях изучали применение рыбьего жира или растительных масел при НАЖБП и/или НАСГ, что обуславливает актуальность проведения более качественных и масштабных РКИ. Представляется вероятным, что будущие исследования способны подтвердить дозозависимые эффекты и оценить долгосрочную эффективность и безопасность приема добавок с омега-3 ПНЖК.

Полученные к настоящему времени данные клинических исследований с применением добавок с омега-3 ПНЖК у больных НАЖБП показали достоверное снижение АЛТ, ХС и ТГ и повышение

ЛПВП, а также благоприятное влияние на АСТ, ГГТ и уровень ЛПНП.

Заключение

ПНЖК представляют собой класс незаменимых жирных кислот, важных для функционирования печени. Они не синтезируются в организме и должны поступать извне. Дополнительное потребление ПНЖК способствует улучшению липидного профиля, снижению воспаления и уменьшению стеатоза печени. С учетом представленных результатов прием добавок с омега-3 ПНЖК следует рекомендовать пациентам детского и взрослого возраста в качестве адьювантной терапии при НАЖБП совместно со средиземноморской диетой и повышенной физической активностью. Исходя из того что у детей с НАЖБП есть ограничения по фармакологическим вмешательствам, диетические рекомендации и изменение образа жизни представляют собой основополагающие принципы в профилактике и лечении данного заболевания.

Несмотря на наличие доказательной базы, подтверждающей важное значение омега-3 ПНЖК для здоровья печени, их потребление в России остается очень низким, что обусловлено социально-экономическими факторами и пищевыми предпочтениями. В ходе российского исследования (1352 участника, в том числе 23 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет) недостаточность омега-3 ПНЖК была выявлена у 68,5% обследованных, при этом наибольший дефицит отмечался в возрастной группе от 0 до 17 лет (47,4%) [41].

Это указывает на целесообразность применения качественных биологически активных добавок, содержащих полноценные дозировки ЭПК и ДГК. При выборе омега-3 ПНЖК особое значение важно уделять качеству сырья и количеству наиболее биологически ценных компонентов омега-3 ПНЖК – ЭПК и ДГК.

Диетическая добавка «Тройная Омега-3 950 мг» производства компании «Солгар» (США) стандартизирована по содержанию ЭПК (504 мг) и ДГК (378 мг), а также суммарного количества омега-3 ПНЖК (950 мг) в каждой капсуле. Для обеспечения качества продукта при производстве субстанции с целью максимального сохранения ЭПК и ДГК применяется технология холодного прессования. В производстве используется только филейная часть глубоководных сортов рыб. С целью очистки от солей тяжелых металлов используется метод молекулярной дистилляции, поскольку исходное сырье может содержать следы ртути и других токсичных соединений. Метод молекулярной дистилляции позволяет обеспечить высокий профиль безопасности продукта «Тройная Омега-3 950 мг». ☉

Статья подготовлена при поддержке компании «Солгар» (США).

Литература

1. Rong L., Zou J., Ran W., et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13: 1087260. doi: 10.3389/fendo.2022.1087260. PMID: 36726464; PMCID: PMC9884828.
2. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65 (8): 1038–1048.
3. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (24): 54–63.
4. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (7): 1999–2014.e1.
5. Riazzi K., Azhari H., Charette J.H., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 7 (9): 851–861.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (2): 24–42.
7. Шархун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2019.
8. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г. и др. Эффективность гидролизата плаценты человека при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на стадии фиброза (пилотное исследование). *Терапевтический архив*. 2024; 96 (2): 107–116.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Easl-Easd-Easo clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–1402.
10. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328–357.
11. Glen J., Floros L., Day C., Pryke R. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld): Summary of nice guidance. *BMJ*. 2016; 354: i4428.
12. Katsagoni C.N., Papatheodoridis G.V., Ioannidou P., et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br. J. Nutr*. 2018; 120 (2):164–175.
13. Hassani Zadeh S., Mansoori A., Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 36 (6): 1470–1478.
14. Plaz Torres M.C., Aghemo A., Lleo A., et al. Mediterranean diet and NAFLD: what we know and questions that still need to be answered. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 2971.
15. Shi J.P., Xu J.L. Non-drug therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin. J. Dig*. 2020; 40 (9): 587–590.
16. Esposito K., Giugliano D. Mediterranean Diet for primary prevention of cardiovascular disease. *New Engl. J. Med*. 2013; 369 (7): 674–645.
17. Properzi C., O'Sullivan T.A., Sherriff J.L., et al. Ad libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2018; 68 (5): 1741–1754.
18. Grander C., Grabherr F., Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023; 119 (9): 1787–1798.
19. Yurtdaş G., Akbulut G., Baran M., Yılmaz C. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Pediatr. Obes*. 2022; 17 (4): e12872.
20. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 216–253.
21. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (4): 104–140.
22. Guo X., Yin X., Liu Z., Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (24): 15489.
23. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol*. 2017; 67 (4): 829–846.
24. Eliades M., Spyrou E., Agrawal N. et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2013; 38: 246–254.

25. Pastori D., Baratta F., Carnevale R., et al. Similar reduction of cholesterol-adjusted vitamin e serum levels in simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015; 6 (10): e113.
26. Nagashimada M., Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life.* 2019; 71 (4): 516–522.
27. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon K.A., et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatology.* 2012; 56 (4): 944–951.
28. He X.X., Wu X.L., Chen R.P., et al. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pub. Lic. Sci.* 2016; 11: e0162368.
29. Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism.* 2016; 65 (8): 1136–1150.
30. Yang J.H., Guan B.J., Gao H.Y., Peng X.E. Polyunsaturated fatty acid supplementation. Omega-3 and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Medicine.* 2018; 97: e12271.
31. Musa-Veloso K., Venditti C., Lee H.Y., et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. Rev.* 2018; 76 (8): 581–602.
32. Rahmani S., Asghari S., et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Res. Phytother.* 2016; 30 (9): 1540–1548.
33. Farzaei M.H., Zobeiri M., Parvizi F., et al. Curcumin in liver diseases: a systematic review on cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients.* 2018; 10 (7): 855.
34. Giordano D et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2011; 18 (1): 102–104.
35. Fisher L.M., daCosta K.A., Kwock L. et al. Gender and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (5): 1275–1285.
36. Martinez Y., Li X., Liu G., et al. The role of methionine in metabolism, oxidative stress and diseases. *Amino acids.* 2017; 49 (12): 2091–2098.
37. Allard J.P., Aghdassi E., Mohammed S., et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J. Hepatol.* 2008; 48: 300–307.
38. Araya J., Rodrigo R., Videla L.A., et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Sci.* 2004; 106: 635–643.
39. Kang J.X., Wan J.-B., He C. Concise review: regulation of stem cell proliferation and differentiation by essential fatty acids and their metabolites. *Stem. Cells.* 2014; 32: 1092–1098.
40. James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1): 343S–348S.
41. Nobili V., Carpino G., Alisi A., et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2014; 9: e88005.
42. Li Y.-H., Yang L.-H., Sha K.-H., et al. Efficacy of poly-unsaturated fatty acid therapy on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 7008–7013.
43. Калинченко С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А. и др. Распространенность дефицита Омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. *Вопросы диетологии.* 2018; 8 (1): 11–16.

The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of NAFLD: Evidence Base

M.G. Ipatova, PhD^{1,2}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{3,4,5}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁴ Russian University of Medicine, Moscow

⁵ Tver State Medical University

Contact person: Maria G. Ipatova, mariachka1@mail.ru

The aim is to summarize the accumulated data on the role and effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver (NAFLD) based on the results of randomized clinical studies and meta analyzes.

NAFLD is a number of diseases associated with excessive deposition of lipids in the liver and often accompanied by obesity, diabetes, dyslipidemia, an increase in blood pressure and other metabolic disorders. Due to complex pathogenesis, modern methods of treatment with NAFLD are mainly focused on its key links in pathogenesis and associated metabolic disorders. A change in lifestyle and nutrition is recognized as non-drug strategies for treatment. This review article comprehensively discusses the latest achievements in the field of treatment with NAFLD using omega-3 PUFA.

Keywords: NAFLD, diet, nutrients, omega-3 PUFA, clinical trials