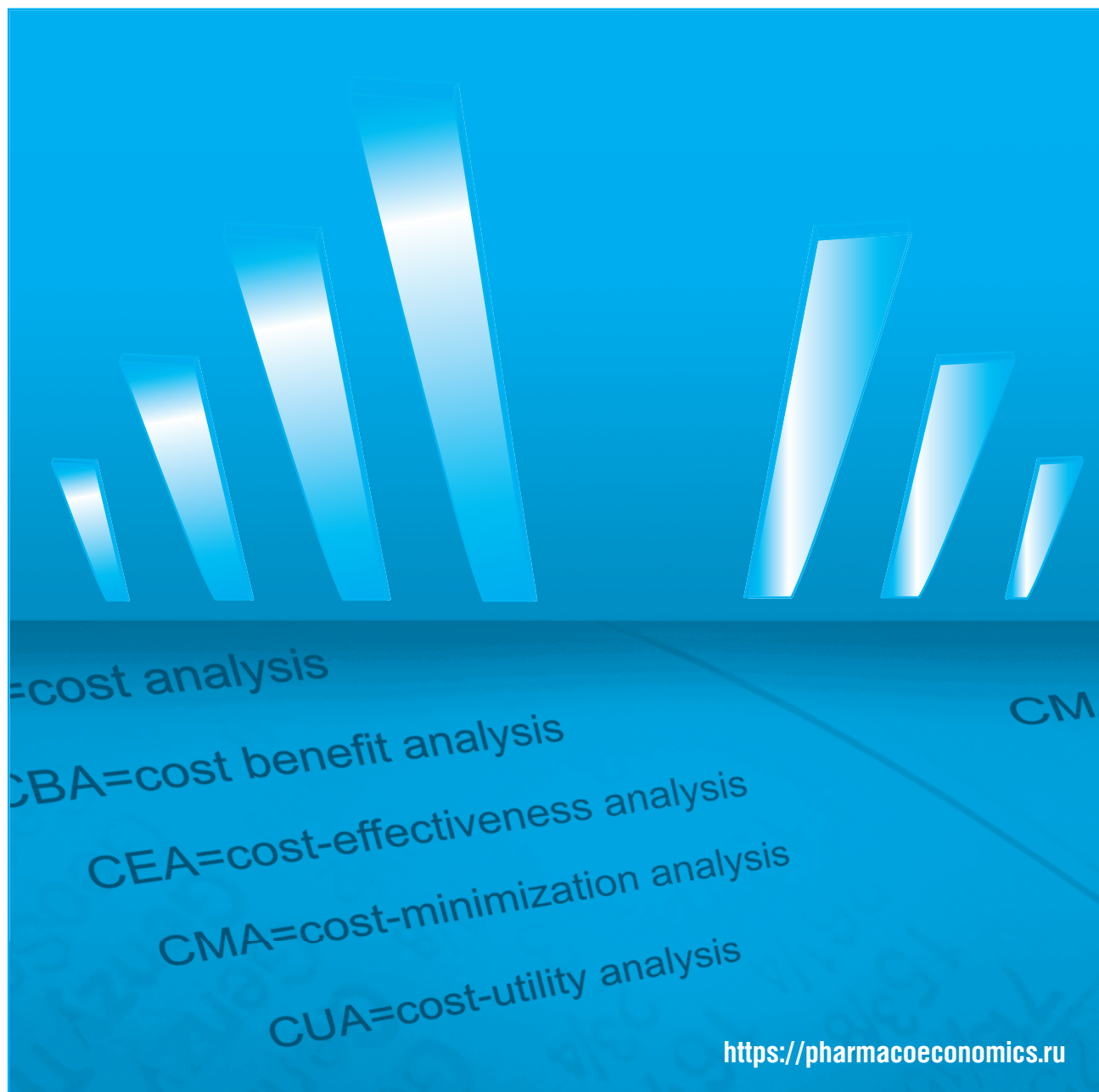


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 3

№3

Том 18

2025



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.334>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Изучение влияния стандартизированных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели полиорганной патологии в экспериментальной модели старения

О.А. Громова^{1,2}, А.А. Гаранин², И.Ю. Торшин¹,
В.И. Демидов², Т.Е. Богачева²

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω3-ПНЖК) проявляют противовоспалительные, кардио-, гепато- и нейροпротекторные свойства, которые могут быть полезны в противодействии патофизиологическим механизмам старения.

Цель: изучение эффектов приема стандартизированных ω3-ПНЖК на модели ускоренного «диетарного» старения, вызванного D-галактозой в сочетании с пальмовым маслом, L-метионином в диете, хлоридом натрия в питьевой воде и сульфатом железа.

Материал и методы. Проведена экспериментальная апробация трех фармацевтически стандартизированных препаратов ω3-ПНЖК (NFO® Омега-3 Ультима, NFO® Омега-3 Strong DHA, NFO® Омега-3 Премиум) на разработанной модели старения. Воспроизведение модели проводилось до 13-го дня эксперимента, после 13-го дня все животные переходили на стандартную диету и получали терапию препаратами ω3-ПНЖК до 54-го дня эксперимента. На 0-й, 13-й и 54-й дни у животных были изучены значения 55 показателей, включая результаты общего и биохимического анализов крови, неврологического тестирования.

Результаты. Все изученные препараты ω3-ПНЖК положительно воздействовали на 23 из 55 показателей состояния животных с моделью старения. В частности, стандартизированные ω3-ПНЖК способствовали торможению деградации ткани печени (нормализация уровней витамина B12 в сыворотке крови до 100 ± 1 пг/мл; контроль: $380,50 \pm 29,04$ пг/мл; $p=0,0005$), восстановлению функции печени (повышение абnormally сниженного прямого билирубина до $1,5 \pm 0,1$ мкмоль/л; контроль: $0,79 \pm 0,40$ мкмоль/л; $p=0,00363$) и уровней фолатов ($41,53 \pm 6,65$ нмоль/л; контроль: $26,82 \pm 5,99$ нмоль/л; $p=0,00123$). Препараты ω3-ПНЖК предотвращали резкое падение уровней железа в крови к 54-му дню ($54,52 \pm 21,03$ мкмоль/л; контроль: $26,98 \pm 1,16$ мкмоль/л; $p=0,01185$), замедляли развитие гипернатриемии ($125,47 \pm 1,16$ ммоль/л; контроль: $141,42 \pm 1,30$ ммоль/л; $p=0,0001$) и гиперкалиемии ($5,83 \pm 0,23$ ммоль/л; контроль: $7,29 \pm 0,05$ ммоль/л; $p=0,00001$). Результаты исследования были подтверждены гистологически.

Заключение. Все исследованные образцы омега-3 ПНЖК нормализовали абnormally повышенное хроническое воспаление и способствовали восстановлению нормального неврологического статуса животных. Таким образом, перспективно применение стандартизированных ω3-ПНЖК в торможении механизмов патофизиологии старения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

модель старения, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, стандартизированные экстракты, D-галактоза, метионин, полиорганная патология, перегрузка железом

Для цитирования

Громова О.А., Гаранин А.А., Торшин И.Ю., Демидов В.И., Богачева Т.Е. Изучение влияния стандартизированных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели полиорганной патологии в экспериментальной модели старения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (3): 413–427. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.334>.

Effect of standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids on indicators of multiple organ pathology in an experimental aging model

O.A. Gromova^{1,2}, A.A. Garanin², I.Yu. Torshin¹, V.I. Demidov², T.E. Bogacheva²

¹ Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² Ivanovo State Medical University (8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω 3-PUFAs) exhibit anti-inflammatory, cardio-, hepato- and neuroprotective properties that can be beneficial in counteracting the pathophysiology of aging.

Objective: To study the effects of standardized ω 3-PUFA intake on a model of accelerated "dietary" aging caused by D-galactose in combination with palm oil and L-methionine in the diet, sodium chloride in drinking water, as well as ferrous sulfate.

Material and methods. The experimental testing of three pharmaceutically standardized ω 3-PUFA preparations (NFO® Omega-3 Ultima, NFO® Omega-3 Strong DHA, NFO® Omega-3 Premium) was conducted on the developed aging model. The model was reproduced up to Day 13 of the experiment; after Day 13, all animals were switched to a standard diet that was supplemented with ω 3-PUFA preparations until Day 54 of the experiment. On Days 0, 13, and 54, the animals were assessed for 55 indicators, including the results of a complete blood count, blood chemistry, and neurological testing.

Results. All studied ω 3-PUFA preparations had a positive effect on 23 of 55 indicators in the animals with the aging model. In particular, standardized ω 3-PUFAs helped inhibit liver tissue degradation (normalization of serum vitamin B12 levels to 100 ± 1 pg/ml; control: 380.5 ± 29.04 pg/ml; $p=0.0005$), restore liver function (increase in abnormally decreased direct bilirubin to 1.5 ± 0.1 μ mol/l; control: 0.79 ± 0.4 μ mol/l; $p=0.00363$) and folate levels (41.53 ± 6.65 nmol/l; control: 26.82 ± 5.99 nmol/l; $p=0.00123$). Moreover, ω 3-PUFAs prevented a sharp drop in iron levels by Day 54 (54.52 ± 21.03 μ mol/l; control: 26.98 ± 1.16 μ mol/l; $p=0.01185$), inhibited the development of hypernatremia (125.47 ± 1.16 mmol/l; control: 141.42 ± 1.3 mmol/l; $p=0.0001$), and hyperkalemia (5.83 ± 0.23 mmol/l; control: 7.29 ± 0.05 mmol/l; $p=0.00001$). The study results were histologically confirmed.

Conclusion. All studied omega-3 PUFA samples normalized abnormally elevated chronic inflammation in the animals thereby contributing to the restoration of their normal neurological status. Thus, the use of standardized ω 3-PUFAs in inhibiting the pathophysiology of aging is promising.

KEYWORDS

aging model, omega-3 polyunsaturated fatty acids, standardized extracts, D-galactose, methionine, multiple organ pathology, iron overload

For citation

Gromova O.A., Garanin A.A., Torshin I.Yu., Demidov V.I., Bogacheva T.E. Effect of standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids on indicators of multiple organ pathology in an experimental aging model. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (3): 413–427 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.334>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Обеспеченность организма омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ω 3-ПНЖК) – важный фактор соматического здоровья. Микронутриентные и фармацевтические препараты на основе ω 3-ПНЖК широко используются для кардиопротекции (профилактика атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления, избыточного тромбообразования), нейропротекции, гепатопротекции, поддержки иммунитета и т.д. [1]. К настоящему времени получен комплекс научных данных, указывающих на важную роль ω 3-ПНЖК в противодействии патофизиологии старения тканей различных органов.

Показаны эффекты ω 3-ПНЖК на старение печени. На клеточном уровне старение гепатоцитов связано с накоплением повреждений ДНК, митохондриальной дисфункцией и активацией маркеров клеточной сенесценции p16 и p21. Такие ω 3-ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), имеют большое значение для поддержания функ-

ции печени и замедления старения гепатоцитов, способствуя повышению длительности их жизни [2]. Посредством активации рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором альфа (англ. peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α), регулирующего углеводный/жировой обмен и воспаление, ω 3-ПНЖК (особенно ЭПК) способствуют улучшению энергетического метаболизма гепатоцитов, увеличивая бета-окисление жирных кислот и продукцию аденозинтрифосфата (АТФ), что замедляет возрастные изменения и предотвращает развитие неалкогольной жировой болезни печени [3].

Положительное воздействие ω 3-ПНЖК на печень связано еще и с тем, что они способствуют поддержке гомеостаза железа (ингибируя как перегрузку железом, так и формирование дефицита железа в тканях). Поэтому ω 3-ПНЖК могут тормозить железозависимую форму апоптоза (ферроптоз) гепатоцитов [4]. Кроме того, поддерживая метилирование ДНК [5] (что важно для регуляции экспрессии генов и эпигенетического наследования), ω 3-ПНЖК напрямую способствуют замедлению старения геномной ДНК.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω3-ПНЖК) проявляют противовоспалительные, кардио-, гепато- и нейропротекторные свойства, могут тормозить железозависимую форму апоптоза (ферроптоз) гепатоцитов
- ▶ Микронутриентные и фармацевтические препараты ω3-ПНЖК используются для кардиопротекции, профилактики атеросклероза, эндотелиопатии, хронического воспаления, тромбофилии, а также для нейропротекции и поддержки иммунитета
- ▶ Препараты с недостаточной стандартизацией и очисткой от примесей провоцируют окисление и старение тканей

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые апробирована новая D-галактозная модель старения, усиленная компонентами диеты, которые вызывают и старение тканей, и полиорганную патологию (пальмовое масло, L-метионин, хлорид натрия, сульфат железа)
- ▶ Все исследованные образцы ω3-ПНЖК достоверно значимо нормализовали абnormally повышенное хроническое воспаление (восстановление уровней лейкоцитов, снижение скорости оседания эритроцитов), сокращали процент эритроцитов большого размера; выявлен тренд к снижению исходно повышенного уровня ферритина в крови
- ▶ Препараты ω3-ПНЖК способствовали восстановлению нормального неврологического статуса (увеличение активностей в тестах «открытое поле» и Порсолта), тем самым замедляя характерное для старения снижение когнитивных способностей

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Применение фармацевтически стандартизированных препаратов ω3-ПНЖК тормозит полиорганную патологию, защищает печень от разрушительного воздействия «диетарной» модели ускоренного старения, что открывает перспективы для клинических исследований в этом направлении

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω3-PUFAs) exhibit anti-inflammatory, cardio-, hepato- and neuroprotective properties, they can inhibit the iron-dependent form of apoptosis (ferroptosis) of hepatocytes
- ▶ Micronutrient and pharmaceutical ω3-PUFA preparations are used to provide cardioprotection as well as to prevent atherosclerosis, endotheliopathy, chronic inflammation, and thrombophilia; they are also used for neuroprotection and immune support
- ▶ Preparations with insufficient standardization and purification from impurities provoke oxidation and tissue aging

What are the new findings?

- ▶ A new D-galactose model of aging was first tested, reinforced by dietary components that cause both tissue aging and multiple organ pathology (palm oil, L-methionine, sodium chloride, ferrous sulfate)
- ▶ All studied samples of ω3-PUFAs significantly normalized abnormally elevated chronic inflammation (normalization of leukocyte levels, decrease in erythrocyte sedimentation rate), reduced the percentage of large erythrocytes; a trend towards a decrease in originally elevated blood level of ferritin was revealed
- ▶ Preparations of ω3-PUFAs contributed to the restoration of normal neurological condition (increased activity in the open field and Porsolt tests), thereby slowing down the age-related decline in cognitive abilities

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The use of pharmaceutically standardized ω3-PUFA preparations slows down multiple organ pathology while protecting the liver from the destructive effects of the accelerated dietary aging, thus providing prospects for clinical research in this area

Молекулярные механизмы нефропротекторного действия ω3-ПНЖК также основаны на сокращении воспаления, в т.ч. на экспрессии провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 (ИЛ-6), на снижении окислительного стресса и поддержке энергетического метаболизма. Увеличивая бета-окисление жирных кислот и продукцию АТФ (через рецептор PPARα), ω3-ПНЖК способствуют улучшению энергетического обмена нефроцитов, что важно для торможения возрастных изменений (снижение функции почек, фиброз) [3]. Замедляя развитие нарушений обмена железа, ω3-ПНЖК предотвращают перегрузку почек железом, характерную для хронической болезни почек [4].

Омега-3-ПНЖК обладают выраженными кардиопротекторными свойствами посредством разрешения воспаления (в т.ч. через ингибирование эффектов провоспалительных эйкозаноидов, биосинтез молекул резолвинов, маресинов, нейропротектинов) и через активацию сигнального пути AMPK¹, участвующего в поддержке энергетического гомеостаза кардиомиоцитов [6]. Многочисленные доказательные исследования продемонстрировали, что дотации стандартизированных форм ω3-ПНЖК снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и инфаркт миокарда [7].

Доказано, что ω3-ПНЖК (особенно ДГК) являются ключевыми компонентами мембран нейронов и играют важную роль

в нейропротекции при старении мозга, снижая нейровоспаление (в т.ч. продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6), поддерживая митохондриальную функцию [8], биосинтез нейропротектинов, экспрессию генов нейротрофических факторов (в частности, BDNF²) и синаптическую пластичность [9]. Клинические данные подтверждают, что дотации ω3-ПНЖК улучшают когнитивные функции и сохраняют объем мозга у пожилых [10].

Омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на здоровье кожи, улучшая ее гидратацию, снижая выраженность морщин и защищая от ультрафиолетового старения [11]. Механизмы воздействия ω3-ПНЖК на состояние кожи включают ингибирование синтеза провоспалительных медиаторов и поддержку барьерной функции кожи (в т.ч. посредством усиления экспрессии филаггрина) [12]. Топическое применение ω3-ПНЖК в составе косметических средств способствует улучшению состояния кожи [13].

Эффективность препаратов ω3-ПНЖК определяется их жирнокислотным составом: прежде всего, количествами ЭПК, ДГК и других видов ненасыщенных и насыщенных жирных кислот. Исследование жирнокислотного состава 16 препаратов ω3-ПНЖК позволило получить высокоинформативные фармакомаркеры качества жирнокислотного состава, с помощью которых можно достоверно отделять препараты с высокой

¹ AMPK (англ. adenosine monophosphate-activated protein kinase) – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа.

² BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга.

степенью стандартизации по ω 3-ПНЖК (NFO® Омега-3 Премиум, NFO® Omega-3 Strong DHA, NFO® Омега-3 Ультима и др.) от менее стандартизированных препаратов [14].

В настоящей работе эти фармацевтически стандартизированные формы ω 3-ПНЖК апробированы на комплексной «диетарной» модели ускоренного старения на основе D-галактозы. В экспериментальной фармакологии широко используется модель ускоренного старения у крыс, вызванная перегрузкой организма D-галактозой, которая снижает активность антиоксидантных ферментов и проявляет другие патофизиологические эффекты. При использовании D-галактозы (150 мг/кг/сут, 12 нед) у крыс наблюдается картина старения, сопровождаемая изменениями в функционировании обонятельной системы, коры головного мозга, гипокампа и гипоталамуса на фоне отклонений в обработке социально значимой запаховой информации [15].

Цель – изучение эффектов приема стандартизированных ω 3-ПНЖК на модели ускоренного «диетарного» старения, вызванного D-галактозой в сочетании с пальмовым маслом, L-метионином в диете, хлоридом натрия в питьевой воде и сульфатом железа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Экспериментальные животные / Experimental animals

Исследование было выполнено на 72 крысах-самцах линии Wistar массой 300–500 г, которые были распределены на шесть групп так, чтобы индивидуальное значение массы тела не отклонялось от среднего по группе более чем на 20%. Взвешивание осуществляли на электронных весах для взвешивания крыс/мышей (Cac Corporation, Россия).

В первой группе (n=12, интактный контроль, возраст 3,5 мес) животные получали нормальную диету и питье в виде чистой питьевой воды. Во второй группе (n=12, естественное старение, возраст более 1 года) крысы также получали нормальную диету и питье в виде чистой питьевой воды. В третьей (n=12), четвертой (n=12), пятой (n=12) и шестой группах (n=12) возраст животных составлял 3,5 мес и воспроизводилась модель старения.

Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с СП 2.2.1.3218-14³ (в поликарбонатных клетках, группами одного пола (самцы), на подстилке, клетки покрыты стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением). В качестве подстилки использовались опилки. Корм для содержания лабораторных животных ЛБК-120 (АО «БиоПро», Россия), приготовленный по ГОСТ Р 50258-92⁴, давался *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки. Данные о составе и качестве корма от производителя хранятся в документации лаборатории и в файле исследования. В группе интактных контролей животным вода давалась *ad libitum* в стандартных поилках со стальными крышками-носиками (ГОСТ Р 51232-98⁵).

Соблюдались контролируемые условия окружающей среды (температура 18–26 °С, относительная влажность воздуха 30–70%). В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения. Контроль условий окружающей среды осуществлялся комбинированным измерителем Testo

(TestoAG, Германия) и фиксировался в соответствующем журнале. Для акклиматизации лабораторные крысы до начала исследования содержались 5 дней в одиночных клетках. Во время этого периода у них ежедневно контролировалось клиническое состояние путем визуального осмотра. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями не были включены в экспериментальные группы.

Модель ускоренного старения / Accelerated aging model

В нашей работе D-галактозная модель старения была усилена компонентами диеты, вызывающими и старение тканей, и полиорганную патологию (пальмовое масло, L-метионин, натрия хлорид, сульфат железа).

Модель старения воспроизводили следующим образом: в течение 12 сут животным включали в питание пальмовое масло в дозе 30 г/кг/сут (CandleM, Индонезия), крыс зондировали раствором L-метионина (CAS 63-68-3, ServiceBio) в дозе 0,15 г/кг/сут *per os*, раствором D-галактозы (CAS 59-23-4, Himedia) в дозе 0,5 г/кг/сут, а для свободного питья предоставляли 1% раствор хлорида натрия. Железо сернокислое (АО «ЛенРеактив», Россия, паспорт № 070051-81) в дозе 25 мг/кг/сут вводили внутривентриально.

Разработанная модель ускоренного старения ориентирована на реалистичное моделирование нарушений диеты, которые повсеместны для различных популяций человека, в т.ч. в пожилом возрасте. Так, перегрузка D-галактозой нарушает углеводный обмен и ускоряет нейродегенеративные изменения мозга, характерные для пожилого возраста. Перегрузка хлоридом натрия соответствует формированию солезависимых форм артериальной гипертензии. Перегрузка насыщенными жирами пальмового масла создает условия для атерогенеза сосудов и дисфункции печени. Нарушения печени усиливаются вследствие перегрузки метионином, трансформирующейся в избыток гомоцистеина (особенно на фоне дефицита потребления фолатов), вызывая эндотелиальную дисфункцию. Перегрузка железом усиливает эндотелиопатию, атерогенез, нарушения функции печени, также стимулируя развитие полиорганных поражений, характерных для пожилого возраста.

Препараты ω 3-ПНЖК / ω 3-PUFA preparations

В исследовании использовались фармацевтически стандартизированные формы ω 3-ПНЖК производства компании NFO:

- NFO® Омега-3 Ультима (свидетельство о государственной регистрации AM.01.48.01.003.R.000200.08.20);
- NFO® Omega-3 Strong DHA (свидетельство о государственной регистрации AM.01.07.01.003.R.001255.08.23);
- NFO® Омега-3 Премиум (свидетельство о государственной регистрации AM.01.01.01.003.R.000582.09.24).

Ход эксперимента / Experimental process

Через 13 дней от начала эксперимента крысам первой (интактные), второй (естественное старение) групп и половине третьей группы (контроль без лечения) вводили наркотическое средство (золетил), забирали кровь для биохимического анализа и секционный материал (печени, почек, мозга, сердца,

³ СП 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

⁴ ГОСТ Р 50258-92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия».

⁵ ГОСТ Р 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества».

кожи) для патоморфологического анализа. Остальных крыс переводили на нормальную диету и обычный питьевой режим. С 13-го дня исследования в третьей группе (n=6) животные медикаментозного лечения не получали.

В остальных группах одновременно с пищей крысам вводили препараты ω 3-ПНЖК в дозе 30 мг/кг/сут *per os* в течение 40 дней:

- в четвертой группе (n=6) – NFO® Омега-3 Ультима;
- в пятой группе (n=6) – NFO® Омега-3 Strong DHA;
- в шестой группе (n=6) – NFO® Омега-3 Премиум.

Животных наблюдали до 54-го дня эксперимента. На 54-й день крыс третьей, четвертой, пятой и шестой групп наркоти-

зировали, забирали кровь для биохимического анализа и секционный материал (печени, почек, мозга, сердца, кожи) для патогистологического изучения.

Оцениваемые показатели / Evaluated indicators

Наблюдения за животными проводили ежедневно. Фиксировали общее состояние, аппетит, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, частоту и глубину дыхательных движений, состояние волосяного и кожного покровов, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс. На 0-й, 13-й, 54-й дни определяли показатели, перечисленные в **таблице 1**.

Таблица 1 (начало). Показатели, оцениваемые в эксперименте

Table 1 (beginning). Indicators assessed in the experiment

Показатель / Indicator	Единицы / Units
Креатинин в сыворотке / Serum creatinine	мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$
Скорость клубочковой фильтрации / Glomerular filtration rate	мл/мин/1,73 м ² // ml/min/1,73 м ²
Белок общий / Total protein	г/л // g/l
Аспаратаминотрансфераза / Aspartate aminotransferase	ед/л // U/l
Аланинаминотрансфераза / Alanine aminotransferase	ед/л // U/l
Фолаты сыворотки / Serum folates	нмоль/л // nmol/l
Витамин B12 (цианокобаламин) в сыворотке / Serum vitamin B12 (cyanocobalamin)	пг/мл // pg/ml
Железо в сыворотке / Serum iron	мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$
Ферритин / Ferritin	мкг/л // mcg/l
Трансферрин / Transferrin	г/л // g/l
Коэффициент насыщения трансферрина железом / Transferrin iron saturation coefficient	%
Билирубин общий / Total bilirubin	мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$
Билирубин прямой / Direct bilirubin	мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$
Лейкоциты / Leukocytes	10 ⁹ /л // 10 ⁹ /l
Эритроциты / Erythrocytes	10 ¹² /л // 10 ¹² /l
Гемоглобин в крови / Blood hemoglobin	г/л // g/l
Гематокрит / Hematocrit	%
Средний объем эритроцита / Mean corpuscular volume	фл / fl
Среднее содержание гемоглобина в эритроците / Mean corpuscular hemoglobin content	пг / pg
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците / Mean corpuscular hemoglobin concentration	г/л // g/l
Стандартное отклонение распределения эритроцитов / Standard deviation of erythrocyte distribution	фл / fl
Коэффициент вариации распределения эритроцитов / Coefficient of variation of erythrocyte distribution	%
Тромбоциты / Thrombocytes	10 ⁹ /л // 10 ⁹ /l
Ширина распределения тромбоцитов по объему / Thrombocyte distribution width by volume	фл / fl
Средний объем тромбоцита / Mean thrombocyte volume	фл / fl
Коэффициент больших тромбоцитов / Large thrombocyte ratio	%
Нейтрофилы / Neutrophils	10 ⁹ /л, % // 10 ⁹ /l, %
Лимфоциты / Lymphocytes	10 ⁹ /л, % // 10 ⁹ /l, %
Моноциты / Monocytes	10 ⁹ /л, % // 10 ⁹ /l, %
Эозинофилы / Eosinophils	10 ⁹ /л, % // 10 ⁹ /l, %
Базофилы / Basophils	10 ⁹ /л, % // 10 ⁹ /l, %
Индекс Ментцера / Mentzer Index	у.е. / c.u.
Индекс Сирдаха / Sirdah Index	у.е. / c.u.
Скорость оседания эритроцитов / Erythrocyte sedimentation rate	мм/ч // mm/h
Ретикулоциты / Reticulocytes	10 ⁹ /л, % // 10 ⁹ /l, %
Фракция незрелых ретикулоцитов / Immature reticulocyte fraction	%
Фракция низкой флуоресценции / Low fluorescence fraction	%

Таблица 1 (окончание). Показатели, оцениваемые в эксперименте

Table 1 (end). Indicators assessed in the experiment

Показатель / Indicator	Единицы / Units
Фракция средней флуоресценции / Mean fluorescence fraction	%
Фракция высокой флуоресценции / High fluorescence fraction	%
Магний в сыворотке / Serum magnesium	ммоль/л // $\mu\text{mol/l}$
Натрий в сыворотке / Serum sodium	ммоль/л // $\mu\text{mol/l}$
Калий в сыворотке / Serum potassium	ммоль/л // $\mu\text{mol/l}$
Открытое поле, горизонтальная активность, темные области / Open field, horizontal activity, dark areas	–
Открытое поле, горизонтальная активность, светлые области / Open field, horizontal activity, light areas	–
Открытое поле, горизонтальная активность, общее значение / Open field, horizontal activity, total	–
Открытое поле, вертикальная активность, стенка / Open field, vertical activity, wall	–
Открытое поле, вертикальная активность, на вису / Open field, vertical activity, hanging	–
Открытое поле, вертикальная активность, общее значение / Open field, vertical activity, total	–
Открытое поле, норки / Open field, minks	–
Открытое поле, груминг короткий / Open field, short grooming	–
Открытое поле, груминг длительный / Open field, long grooming	–
Открытое поле, болюсы / Open field, boluses	–
Тест Порсолта, время неподвижности / Porsolt test, immobility time	с / sec
Тест Порсолта, время активного плавания / Porsolt test, active swimming time	с / sec
Тест Порсолта, время борьбы / Porsolt's test, struggle time	с / sec

Патогистологическое исследование секционного материала / Pathohistological examination of sectional material

На 13-й и 54-й дни исследования животных выводили из эксперимента путем достижения наркозной смерти с использованием золазепама (Золетил®, Virbac, Франция). Посредством краниотомии головной мозг извлекали целиком и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, через 1 сут с помощью фронтальных разрезов выделяли зону прецентральной извилины переднего мозга, мозжечок, ствол головного мозга.

После эвисцерации сердце, печень, почки и фрагменты кожного покрова фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, через 1 сут ткани препарировали, выделяли фрагменты миокарда левого желудочка, правой и левой долей печени, кортикальные отделы правой и левой почек, которые повторно фиксировали. После вторичной фиксации и промывки материала проводку (обезвоживание) тканей головного мозга, печени и почек осуществляли с помощью 99% изопропилового спирта. В дальнейшем кусочки заливали парафином и изготовленные на санном микротоме Microm® HM 325 (Thermo Fisher Scientific Microm International GmbH, Германия) гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Дубликаты срезов с помощью набора реактивов (ООО «БиоВитрум», Россия) окрашивали по Перльсу для выявления в тканях трехвалентного железа. Результатом проведенной реакции должно быть образование окрашенной в синий цвет соли – берлинской лазури.

Представление данных / Data presentation

Разработанная модель старения, также как и применение ω 3-ПНЖК, одновременно стимулируют сложные, взаимосвязанные изменения значений многих биохимических и неврологических показателей состояния животных. Поэтому для полноценного описания результатов настоящей работы использованы особые формы представления данных, развиваемые в топологическом подходе к распознаванию [16]:

– профиль-диаграммы нормализованных значений всех исследованных показателей;

– интегральные оценки состояния животных.

Профиль-диаграммы позволяют целостно описывать динамику и различия между группами, формировать и оценивать интегральные оценки (баллы) состояния групп животных в различные моменты времени. Как и в работе [16], для построения таких диаграмм необходимо сначала вычислить эмпирические функции распределения (э.ф.р.) каждого из исследованных показателей. Напомним, что э.ф.р. $F(X)$ значений показателя X – это функция в диапазоне значений $[0...1]$, на графике которой по оси X отложены наблюдаемые во всех экспериментах значения показателя X (например, ферритина), а по оси Y – вероятность того, что значение X меньше заданного. Затем значения показателей в их общепринятых единицах измерения заменяются на значения э.ф.р. в безразмерных единицах в диапазоне значений $[0...1]$. После этого значения показателей в их общепринятых единицах измерения (например, мкг/л для ферритина) заменяются на значения э.ф.р. в безразмерных единицах в диапазоне значений $[0...1]$. Использование значений э.ф.р. вместо исходных значений показателей позволяет наглядно сравнивать эффекты различных терапевтических воздействий в единой шкале.

Для введения интегральных (балльных) шкал вычисляются э.ф.р. каждого из исследованных показателей. Далее значения показателей в их естественных единицах измерения (например, ммоль/л) заменяются на значения э.ф.р. в безразмерных единицах в диапазоне значений $[0...1]$. Затем определяются знаки позитивных и негативных изменений показателей. Для этого сравниваются значения одного и того же показателя в интактной группе и при воспроизведении модели заболевания. Принимается, что изменения всех показателей при воспроизведении модели соответствуют активации патофизиологических процессов и, соответственно, носят негативный характер. Тогда отрицательный знак разности значений «значение (ин-

тактные) – значение (модель)» соответствует возрастанию показателя при воспроизведении модели, а положительный знак разности – уменьшению показателя при воспроизведении модели. Например, уровни аспартаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) возрастают, поэтому им соответствует отрицательное значение знака разности значений. Соответственно, чем выше значение АСТ/АЛТ, тем более патологично состояние.

Наконец, проводится домножение значения э.ф.р. показателя (в среднем по группе или для индивидуального животного) на знак изменения показателя и суммирование общего балла по всем показателям. Например, знак изменения показателя отрицательный для АСТ/АЛТ и положительный, скажем, для количества эритроцитов – ведь падение числа эритроцитов при воспроизведении модели патологично и соответствует формированию анемии. В результате получается суммарное значение интегрального балла оценки состояния индивидуального животного или группы животных. Более отрицательные значения такой суммы баллов соответствуют более патологическим состояниям, а положительные – физиологическим состояниям.

Комплексные изменения показателей, сопровождающие воспроизведение модели ускоренного «диетарного» старения, обусловили необходимость использования профиль-диаграмм показателей, значения которых были нормализованы на интервал [0...1]. В то время как абсолютные значения исследованных показателей могут отличаться на 1–2 порядка (что не позволяет представить их на одной диаграмме), нормализованные значения позволяют наглядно иллюстрировать изменения.

Например, в нашем исследовании значения ферритина лежали в диапазоне 50–300 мкг/л, а общего билирубина – в диапазоне 0,1–8 мкмоль/л. Диаграмма со столь существенными различиями в порядке значений не будет информативной для читателя, а при нормализации значений уровней ферритина на интервал [0...1] она становится достаточно наглядной.

Таким образом, анализ профилей биохимических показателей, представленных посредством значений э.ф.р., позволяет получить более целостную картину отличий в эффектах исследованных подходов к терапии модели старения, чем использование каких-либо отдельных показателей (АСТ/АЛТ и др.).

Статистический анализ / Statistical analysis

Для изученных показателей проводили подсчет среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Оценку статистической достоверности осуществляли по критерию Манна–Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При необходимости тесты на нормальность распределения выполняли с помощью визуального анализа наблюдаемых и ожидаемых гистограмм распределения данных с подтверждением тестом χ^2 нулевой гипотезы об отсутствии отличий между наблюдаемым и ожидаемым нормальным распределением ($p > 0,05$). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и таблиц MS Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Результаты исследования для всех групп представлены в виде трех условных сегментов каждой из профиль-диаграмм: профили значений биохимических показателей (рис. 1), про-

фили показателей общего анализа крови (рис. 2) и профили результатов неврологического тестирования (тесты «открытое поле», Порсолта) (рис. 3). Детальный анализ профилей показал, что все изученные препараты $\omega 3$ -ПНЖК положительно воздействовали на 23 из 55 показателей состояния животных с «диетарной» моделью ускоренного старения (табл. 2).

Общие эффекты $\omega 3$ -ПНЖК / $\omega 3$ -PUFA general effects

Омега-3 ПНЖК способствуют торможению деградации тканей печени (снижение уровня витамина В12 до 100 ± 1 пг/мл; контроль: $380,50 \pm 29,04$ пг/мл; $p = 0,0005$), восстановлению функции печени (повышение абnormally сниженной концентрации прямого билирубина до $1,5 \pm 0,1$ мкмоль/л; контроль: $0,79 \pm 0,40$ мкмоль/л; $p = 0,00363$) и уровней фолатов ($41,53 \pm 6,65$ нмоль/л; контроль: $26,82 \pm 5,99$ нмоль/л; $p = 0,00123$). Они предотвращают резкое падение концентрации железа к 54-му дню ($54,52 \pm 21,03$ мкмоль/л; контроль: $26,98 \pm 1,16$ мкмоль/л; $p = 0,01185$), замедляют развитие гипертриемии ($125,47 \pm 1,16$ ммоль/л; контроль: $141,42 \pm 1,30$ ммоль/л; $p = 0,0001$) и гиперкалиемии ($5,83 \pm 0,23$ ммоль/л; контроль: $7,29 \pm 0,05$ ммоль/л; $p = 0,00001$).

Все исследованные $\omega 3$ -ПНЖК, будучи естественными регуляторами процесса разрешения воспаления, способствуют нормализации абnormally повышенного уровня хронического воспаления, связанного с воспроизведением «диетарной» модели. Противовоспалительная активность проявляется как нормализация уровней лейкоцитов ($5,13 \pm 1,37 \cdot 10^9$ /л; контроль: $9,21 \pm 0,40 \cdot 10^9$ /л; $p = 0,00024$), в т.ч. лимфоцитов ($2,02 \pm 0,54 \cdot 10^9$ /л; контроль: $5,66 \pm 0,37 \cdot 10^9$ /л; $p = 0,0001$), эозинофилов ($0,06 \pm 0,030 \cdot 10^9$ /л; контроль: $0,17 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л; $p = 0,00008$) и снижение скорости оседания эритроцитов ($16,00 \pm 13,25$ мм/ч; контроль: $36,50 \pm 1,38$ мм/ч; $p = 0,00627$).

Все три исследованных препарата $\omega 3$ -ПНЖК способствовали восстановлению нормального неврологического статуса животных, что проявилось как достоверное увеличение активностей в тестах «открытое поле» и Порсолта. В тесте «открытое поле» применение $\omega 3$ -ПНЖК приводило к нормализации горизонтальной активности (темные области – $50,00 \pm 6,78$; контроль: $38,00 \pm 5,66$; $p = 0,00399$; светлые области – $21,50 \pm 6,66$; контроль: $9,50 \pm 2,17$; $p = 0,00279$; общее значение – $69,83 \pm 14,41$; контроль: $47,17 \pm 7,60$; $p = 0,00502$), вертикальной активности (стенка – $8,00 \pm 1,41$; контроль: $5,83 \pm 0,75$; $p = 0,0057$; на вису – $2,33 \pm 0,52$; контроль: $1,00 \pm 0,63$; $p = 0,00136$; общее значение – $10,33 \pm 1,75$; контроль: $6,83 \pm 1,33$; $p = 0,00169$), числа обследованных норек ($5,33 \pm 1,03$; контроль: $3,17 \pm 0,75$; $p = 0,0012$) и случаев короткого груминга ($3,17 \pm 0,75$; контроль: $1,17 \pm 0,75$; $p = 0,00049$) на фоне снижения общего стресса (белюсы: $4,50 \pm 0,84$; контроль: $7,00 \pm 0,89$; $p = 0,00027$).

В тесте Порсолта снизилось общее время неподвижности ($138,83 \pm 4,54$ с; контроль: $182,00 \pm 3,58$ с; $p = 0,0001$), увеличилось время активного плавания ($97,83 \pm 1,72$ с; контроль: $68,83 \pm 2,64$ с; $p = 0,000001$) и время борьбы ($63,33 \pm 3,50$ с; контроль: $49,17 \pm 1,33$ с; $p = 0,00003$).

Таким образом, применение стандартизированных форм $\omega 3$ -ПНЖК ингибировало неблагоприятные биохимические изменения крови, когнитивный дефицит и подавленность поведения, возникающие при воспроизведении разработанной модели старения у крыс. В клинко-эпидемиологическом исследовании KORA-Age показано, что когнитивные нарушения связаны с низким индексом $\omega 3$ в крови у пожилых [17]. Результаты систематического анализа продемонстрировали, что

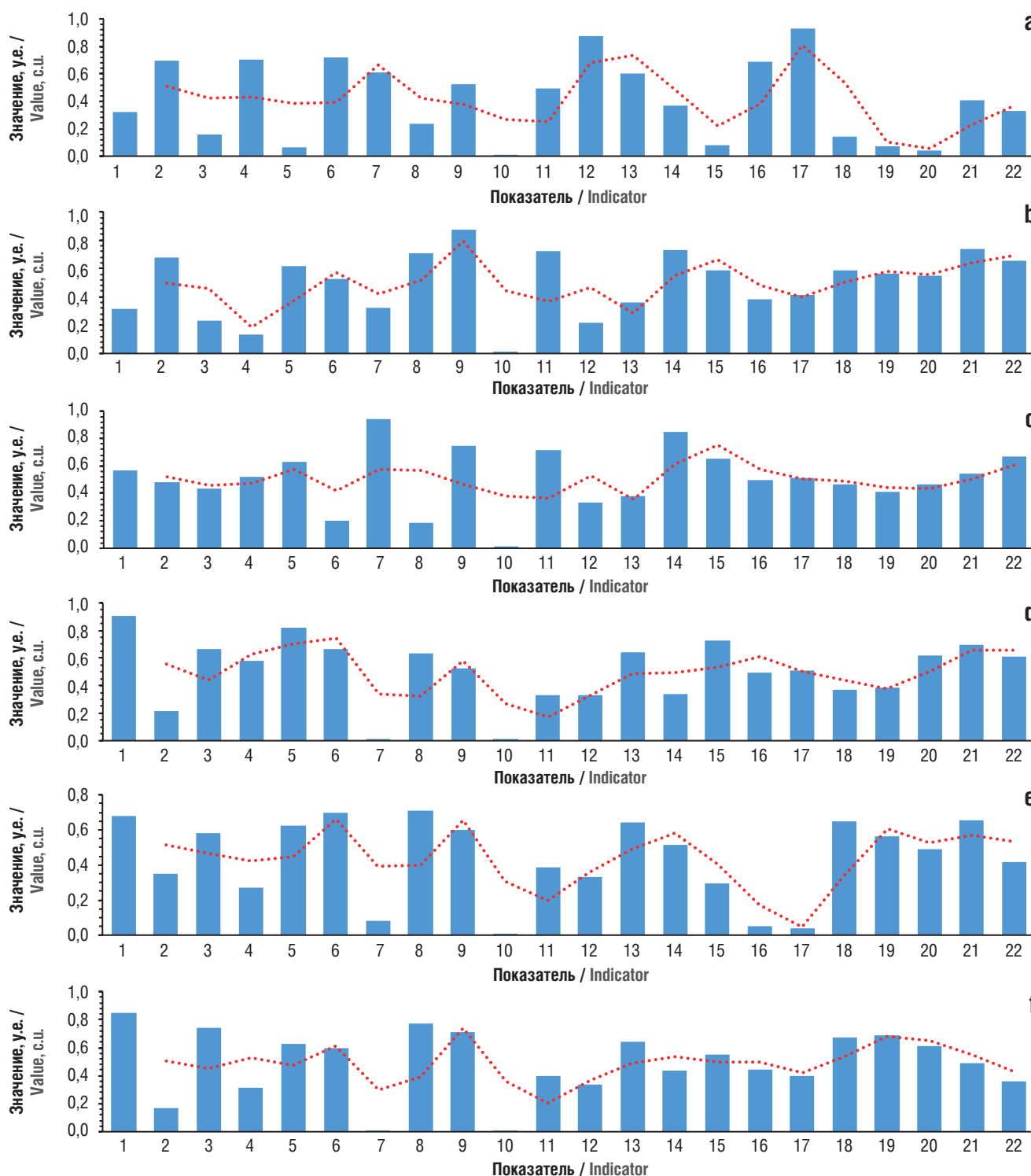


Рисунок 1. Профили значений биохимических показателей:

a – интактные животные; **b** – модель на 13-е сутки; **c** – модель на 54-е сутки; **d** – NFO® Omega-3 Ультима; **e** – NFO® Omega-3 Strong DHA; **f** – NFO® Omega-3 Премиум.

1 – креатинин в сыворотке (мкмоль/л); 2 – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²); 3 – белок общий в сыворотке (г/л); 4 – аспартатаминотрансфераза (ед/л); 5 – аланинаминотрансфераза (ед/л); 6 – фолаты (нмоль/л); 7 – витамин B12 (пг/мл); 8 – железо в сыворотке (мкмоль/л); 9 – ферритин (мкг/л); 10 – трансферрин (г/л); 11 – коэффициент насыщения трансферрина железом (%); 12 – билирубин общий (мкмоль/л); 13 – билирубин прямой (мкмоль/л); 14 – лейкоциты (10⁹/л); 15 – эритроциты (10¹²/л); 16 – гемоглобин (г/л); 17 – фолаты (нмоль/л); 18 – средний объем эритроцита (фл); 19 – среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг); 20 – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л); 21 – стандартное отклонение распределения эритроцитов (фл); 22 – коэффициент вариации распределения эритроцитов (%)

Figure 1. Profiles of biochemical parameter values:

a – intact animals; **b** – model on Day 13; **c** – model on Day 54; **d** – NFO® Omega-3 Ultima; **e** – NFO® Omega-3 Strong DHA; **f** – NFO® Omega-3 Premium.

1 – serum creatinine (μmol/l); 2 – glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²); 3 – total serum protein (g/l); 4 – aspartate aminotransferase (U/l); 5 – alanine aminotransferase (U/l); 6 – folates (nmol/l); 7 – vitamin B12 (pg/ml); 8 – serum iron (μmol/l); 9 – ferritin (μg/l); 10 – transferrin (g/l); 11 – iron saturation transferrin coefficient (%); 12 – total bilirubin (μmol/l); 13 – direct bilirubin (μmol/l); 14 – leukocytes (10⁹/l); 15 – erythrocytes (10¹²/l); 16 – hemoglobin (g/l); 17 – folates (nmol/l); 18 – mean corpuscular volume (fl); 19 – mean corpuscular hemoglobin content (pg); 20 – mean corpuscular hemoglobin concentration (g/l); 21 – standard deviation of red blood cell distribution (fl); 22 – coefficient of variation of red blood cell distribution (%)

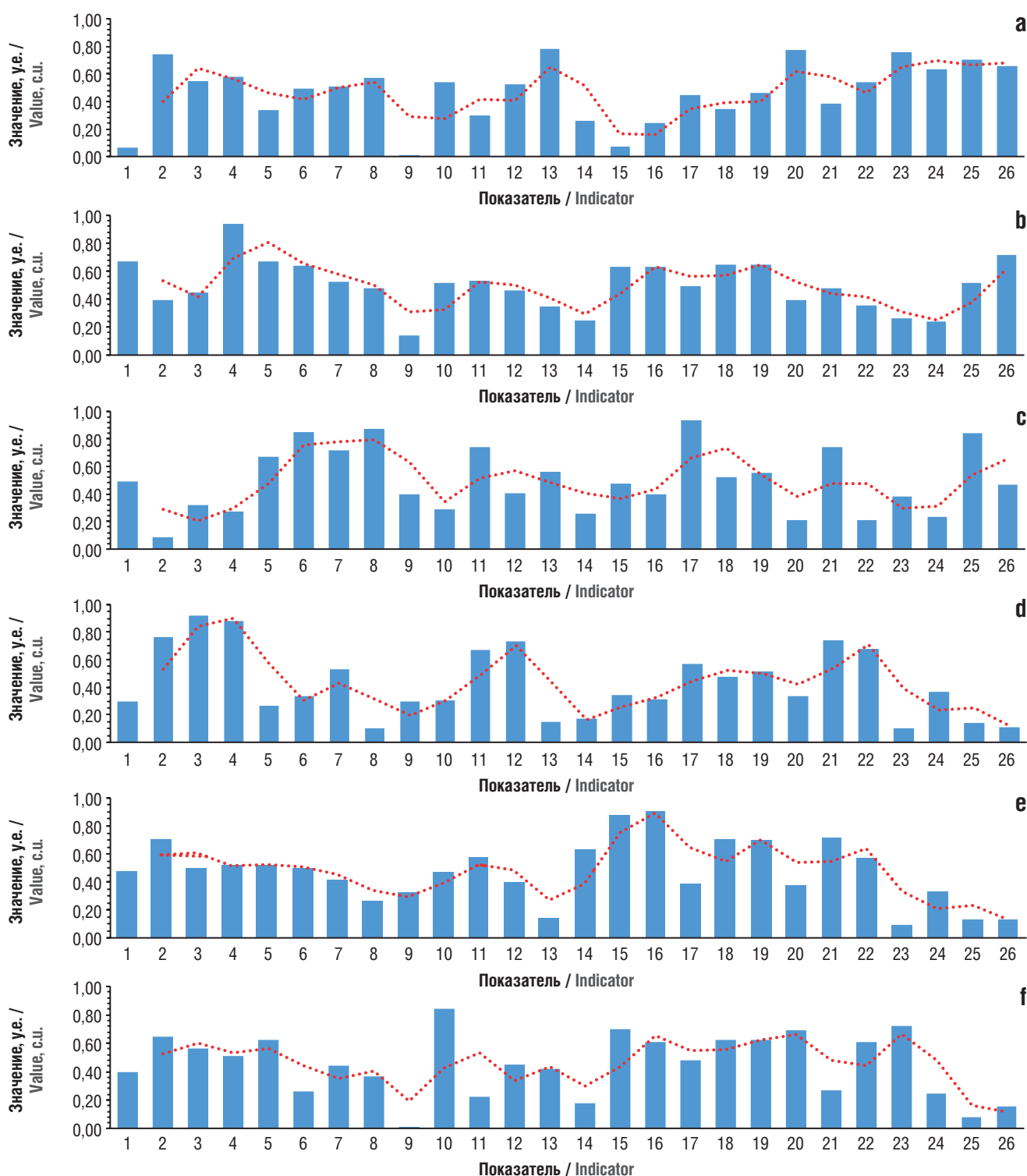


Рисунок 2. Профили показателей общего анализа крови:

a – интактные животные; **b** – модель на 13-е сутки; **c** – модель на 54-е сутки; **d** – NFO® Омега-3 Ультима; **e** – NFO® Омега-3 Strong DHA; **f** – NFO® Омега-3 Премиум.

1 – тромбоциты ($10^9/\text{л}$); 2 – ширина распределения тромбоцитов по объему (фл); 3 – витамин B12 (пг/мл); 4 – коэффициент больших тромбоцитов (%); 5 – нейтрофилы ($10^9/\text{л}$); 6 – лимфоциты ($10^9/\text{л}$); 7 – моноциты ($10^9/\text{л}$); 8 – эозинофилы ($10^9/\text{л}$); 9 – базофилы ($10^9/\text{л}$); 10 – нейтрофилы (%); 11 – лимфоциты (%); 12 – моноциты (%); 13 – эозинофилы (%); 14 – базофилы (%); 15 – индекс Ментцера; 16 – Индекс Сирдаха; 17 – скорость оседания эритроцитов (мм/ч); 18 – ретикулоциты (%); 19 – ретикулоциты ($10^9/\text{л}$); 20 – фракция незрелых ретикулоцитов (%); 21 – фракция низкой флуоресценции (%); 22 – фракция средней флуоресценции (%); 23 – фракция высокой флуоресценции (%); 24 – магний в сыворотке (ммоль/л); 25 – натрий в сыворотке (ммоль/л); 26 – калий в сыворотке (ммоль/л)

Figure 2. Profiles of complete blood count parameters:

a – intact animals; **b** – model on Day 13; **c** – model on Day 54; **d** – NFO® Omega-3 Ultma; **e** – NFO® Omega-3 Strong DHA; **f** – NFO® Omega-3 Premium.

1 – platelets ($10^9/\text{l}$); 2 – platelet distribution width (fl); 3 – vitamin B12 (pg/ml); 4 – large platelet ratio (%); 5 – neutrophils ($10^9/\text{l}$); 6 – lymphocytes ($10^9/\text{l}$); 7 – monocytes ($10^9/\text{l}$); 8 – eosinophils ($10^9/\text{l}$); 9 – basophils ($10^9/\text{l}$); 10 – neutrophils (%); 11 – lymphocytes (%); 12 – monocytes (%); 13 – eosinophils (%); 14 – basophils (%); 15 – Mentzer index; 16 – Sirdah index; 17 – erythrocyte sedimentation rate (mm/h); 18 – reticulocytes (%); 19 – reticulocytes ($10^9/\text{l}$); 20 – immature reticulocyte fraction (%) 21 – low fluorescence fraction (%); 22 – medium fluorescence fraction (%); 23 – high fluorescence fraction (%); 24 – serum magnesium (mmol/l); 25 – serum sodium (mmol/l); 26 – serum potassium (mmol/l)

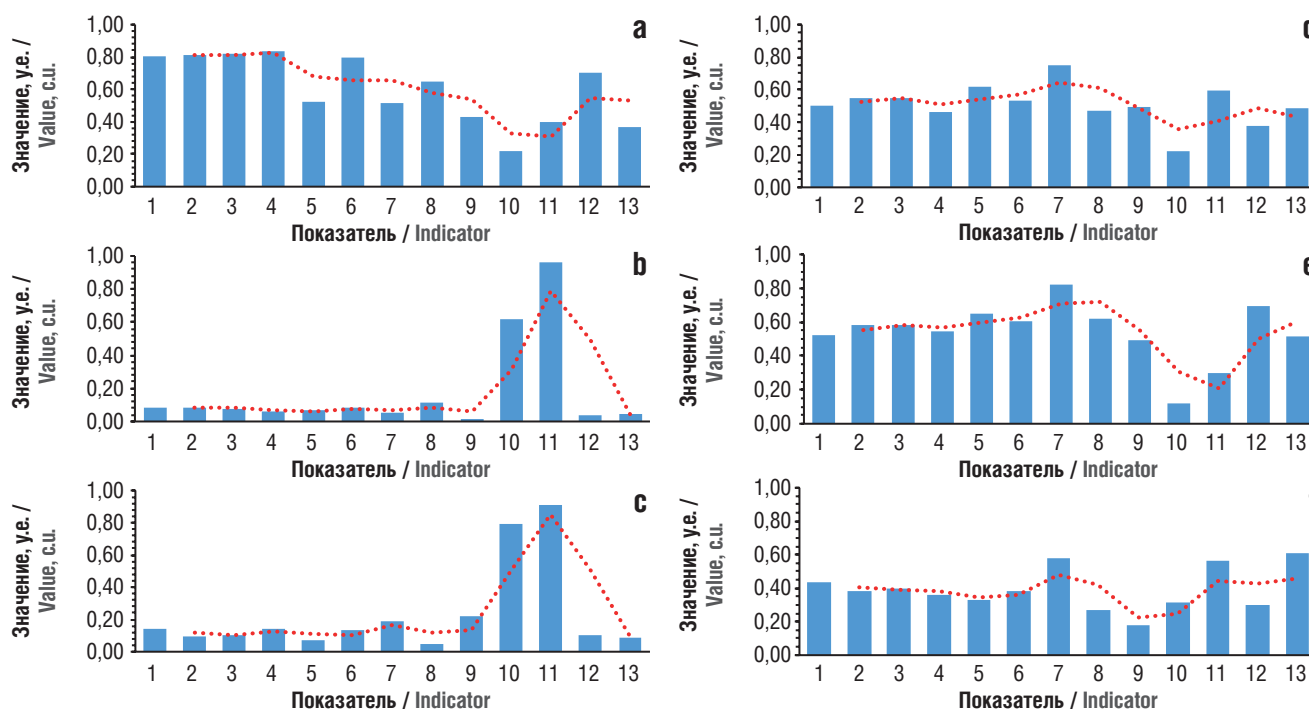


Рисунок 3. Профили результатов неврологического тестирования:

a – intact animals; **b** – model on Day 13; **c** – model on Day 54; **d** – NFO® Omega-3 Ультима; **e** – NFO® Omega-3 Strong DHA; **f** – NFO® Omega-3 Премиум.

1 – открытое поле, горизонтальная активность, темные области; 2 – открытое поле, горизонтальная активность, светлые области; 3 – открытое поле, горизонтальная активность, общее значение; 4 – открытое поле, вертикальная активность, стенка; 5 – открытое поле, вертикальная активность, на вису; 6 – открытое поле, вертикальная активность, общее значение; 7 – открытое поле, норки; 8 – открытое поле, груминг короткий; 9 – открытое поле, груминг длительный; 10 – открытое поле, болюсы; 11 – тест Порсолта, время неподвижности (с); 12 – тест Порсолта, время активного плавания (с); 13 – тест Порсолта, время борьбы (с)

Figure 3. Neurological test result profiles:

a – intact animals; **b** – model on Day 13; **c** – model on Day 54; **d** – NFO® Omega-3 Ultima; **e** – NFO® Omega-3 Strong DHA; **f** – NFO® Omega-3 Premium.

1 – open field, horizontal activity, dark areas; 2 – open field, horizontal activity, light areas; 3 – open field, horizontal activity, total; 4 – open field, vertical activity, wall; 5 – open field, vertical activity, hanging; 6 – open field, vertical activity, total; 7 – open field, minks; 8 – open field, short grooming; 9 – open field, long grooming; 10 – open field, boluses; 11 – Porsolt test, immobility time (sec); 12 – Porsolt test, active swimming time (sec); 13 – Porsolt test, struggle time (sec)

дотации ДГК способствуют поддержке когнитивной функции, особенно в отношении памяти и сохранения объема гиппокампа, на ранних стадиях болезни Альцгеймера [18].

Специфические эффекты исследованных препаратов / Specific effects of the studied samples

Выше описаны эффекты всех трех образцов ω 3-ПНЖК, без достоверных различий между эффектами препаратов. В то же время изученные образцы проявляли и более специфическое действие, характерное для того или иного конкретного препарата (табл. 3).

Прием NFO® Омега-3 Ультима способствовал повышению уровней магния ($1,16 \pm 0,05$ ммоль/л; контроль: $1,12 \pm 0,01$ ммоль/л; $p=0,05688$ – тренд), специфическому снижению повышенных уровней нейтрофилов ($1,39 \pm 0,91 \times 10^9$ /л; контроль: $2,66 \pm 0,70 \times 10^9$ /л; $p=0,01208$), эозинофилов ($0,70 \pm 0,46\%$; контроль: $1,80 \pm 0,26\%$; $p=0,00052$), тромбоцитов ($733,00 \pm 136,73 \times 10^9$ /л; контроль: $844,50 \pm 19,36 \times 10^9$ /л; $p=0,051$), что соответствует дополнительным противовоспалительным и антитромботическим эффектам. Восстановление фракции ретикулоцитов средней флуоресценции ($22,83 \pm 6,42\%$; контроль: $14,15 \pm 3,13\%$; $p=0,00987$) соответствует нормализации ранних стадий эритропоэза. Применение NFO® Омега-3 Ультима приводило к тренду на снижение уровней ферритина (202 ± 38 мкг/л; контроль: 227 ± 14 мкг/л; $p=0,065$ – тренд). Также

повышался длительный груминг животных, что указывает на восстановление их «природной опрятности» ($2,17 \pm 0,75$; контроль: $1,17 \pm 0,75$; $p=0,022$).

Ферритин является известным маркером старения. Воспаление, окислительный стресс и перегрузка железом – характерные процессы патофизиологии старения. Результаты фундаментальных и клинических исследований подтверждают приведенные взаимосвязи и позволяют утверждать, что уровни ферритина в крови характеризуют хронологическое и биологическое старение организма человека [19].

Применение NFO® Омега-3 Strong DHA приводило к снижению уровней эозинофилов ($0,63 \pm 0,49\%$; контроль: $1,80 \pm 0,26\%$; $p=0,00053$), базофилов ($0,43 \pm 0,46\%$; контроль: $0,05 \pm 0,05\%$; $p=0,04819$) и повышению уровней ретикулоцитов ($536,03 \pm 272,51 \times 10^9$ /л; контроль: $319,15 \pm 107,13 \times 10^9$ /л; $p=0,05785$) и процента ретикулоцитов ($7,63 \pm 4,16\%$; контроль: $3,90 \pm 1,61\%$; $p=0,04145$), также способствуя улучшению груминга ($2,17 \pm 0,75$; контроль: $1,17 \pm 0,75$; $p=0,022$).

Прием NFO® Омега-3 Премиум вызывал нормализацию лимфоцитов ($40,37 \pm 9,21\%$; контроль: $61,80 \pm 7,21\%$; $p=0,00067$) и базофилов ($0 \pm 0 \times 10^9$ /л; $0,01 \pm 0,01 \times 10^9$ /л; $p=0,03779$), также нормализуя эритроцитогенез (повышение фракции незрелых ретикулоцитов – $40,03 \pm 8,25\%$; контроль: $26,7 \pm 0,9\%$; $p=0,00527$; увеличение фракции ретикулоцитов средней флуоресценции – $20,03 \pm 0,40\%$; контроль: $14,15 \pm 3,13\%$; $p=0,00277$; сни-

Таблица 2. Показатели состояния животных, достоверно отличавшиеся для животных, получавших препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, на 54-й день эксперимента по сравнению с моделью без терапии
Table 2. Indicators of animal condition that differed significantly for animals receiving omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on day 54 of the experiment, compared to the model without therapy

Показатель / Indicator	Модель без терапии / Model without therapy	NFO® Омега-3 Ультима / NFO® Omega-3 Ultima			NFO® Омега-3 Strong DHA			NFO® Омега-3 Премиум / NFO® Omega-3 Premium		
		Значение / Value	P_M / P_m	P_M / P_i	Значение / Value	P_M / P_m	P_M / P_i	Значение / Value	P_M / P_m	P_M / P_i
Билирубин прямой, мкмоль/л // Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	0,79±0,40	1,50±0,10	0,0030	>0,05	1,50±0,10	0,0030	>0,05	1,50±0,10	0,0030	>0,05
Фолаты, нмоль/л // Foliates, nmol/l	26,82±5,99	44,60±4,50	0,0001	>0,05	45,47±5,75	10 ⁻⁴	>0,05	41,53±6,65	0,0010	>0,05
Витамин B12, пг/мл // Vitamin B12, pg/ml	380,50±29,00	100,00±1,00	10 ⁻⁶	0,0004	108,00±12,39	10 ⁻⁷	0,0004	100,00±1,00	10 ⁻⁶	0,0004
Железо в сыворотке, мкмоль/л // Serum iron, $\mu\text{mol/l}$	26,98±1,16	49,20±22,20	0,0289	0,0350	43,27±7,39	0,0010	0,0013	54,52±21,03	0,0110	0,0130
Коэффициент насыщения трансферрина железом, % / Iron saturation transferrin coefficient, %	1469,00±411,00	1016,00±65,00	0,0210	>0,05	1040,00±76,00	0,0250	>0,05	1043,00±60,00	0,026	>0,05
Натрий в сыворотке, ммоль/л // Serum sodium, $\mu\text{mol/l}$	141,40±1,00	126,00±2,00	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	126,00±1,60	10 ⁻⁸	10 ⁻⁸	125,00±1,10	10 ⁻⁹	10 ⁻⁶
Калий в сыворотке, ммоль/л // Serum potassium, $\mu\text{mol/l}$	7,29±0,05	5,78±0,10	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	5,82±0,10	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	5,80±0,20	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
Лейкоциты, 10 ⁹ /л // Leukocytes, 10 ⁹ /l	9,21±0,40	4,38±0,98	10 ⁻⁵	>0,05	5,92±1,70	0,0020	>0,05	5,13±1,37	0,0002	>0,05
Лимфоциты, 10 ⁹ /л // Lymphocytes, 10 ⁹ /l	5,66±0,30	2,38±0,20	10 ⁻⁷	>0,05	3,16±0,93	10 ⁻⁴	>0,05	2,02±0,54	10 ⁻⁷	>0,05
Эозинофилы, 10 ⁹ /л // Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,17±0,01	0,03±0,01	10 ⁻⁷	0,0150	0,05±0,04	10 ⁻⁴	0,038	0,06±0,03	10 ⁻⁵	>0,05
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч // Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	36,50±1,38	16,00±9,72	0,0010	>0,05	11,30±12,50	0,0020	>0,05	16,00±13,50	0,0060	>0,05
Открытое поле, горизонтальная активность, темные области / Open field, horizontal activity, dark areas	38,00±5,66	51,60±8,16	0,0040	0,0080	52,67±8,16	0,0020	0,012	50,00±6,78	0,0030	0,0030
Открытое поле, горизонтальная активность, светлые области / Open field, horizontal activity, light areas	9,50±2,17	29,80±13,70	0,0070	>0,05	30,80±13,70	0,0060	>0,05	21,50±6,60	0,0020	0,0005
Открытое поле, горизонтальная активность, общее значение / Open field, horizontal activity, total	47,17±7,60	81,50±18,60	0,0020	0,0220	83,30±18,70	0,0010	0,031	69,80±14,10	0,0050	0,0012
Открытое поле, вертикальная активность, стенка / Open field, vertical activity, wall	5,80±0,75	9,00±1,41	10 ⁻⁵	0,0008	9,83±1,47	10 ⁻⁴	0,002	8,00±1,41	0,0050	0,0002
Открытое поле, вертикальная активность, на вису / Open field, vertical activity, hanging	1,00±0,63	3,33±0,82	10 ⁻⁵	>0,05	3,50±0,84	10 ⁻⁴	>0,05	2,33±0,52	0,0010	>0,05
Открытое поле, вертикальная активность, общее значение / Open field, vertical activity, total	6,80±1,30	12,30±2,00	10 ⁻⁵	0,0060	13,33±2,00	10 ⁻⁴	0,018	10,30±1,75	0,0010	0,0008
Открытое поле, норки / Open field, minks	3,17±0,75	6,10±0,75	10 ⁻⁵	0,0176	6,67±1,03	10 ⁻⁵	0,006	5,30±1,00	0,0010	>0,05
Открытое поле, груминг короткий / Open field, short grooming	1,17±0,75	4,17±0,75	10 ⁻⁵	>0,05	4,83±0,75	10 ⁻⁶	>0,05	3,17±0,70	0,0004	0,0017
Открытое поле, болюсы / Open field, boluses	7,00±0,89	4,00±0,89	10 ⁻⁵	>0,05	3,33±0,82	10 ⁻⁵	>0,05	4,50±0,84	0,0002	>0,05
Тест Порсолта, время неподвижности, с / Porsoit test, immobility time, sec	182,00±3,50	140,00±6,90	10 ⁻⁶	>0,05	132,60±4,00	10 ⁻⁶	>0,05	138,80±4,54	10 ⁻⁸	>0,05
Тест Порсолта, время активного плавания, с / Porsoit test, active swimming time, sec	68,80±2,64	98,80±4,90	10 ⁻⁶	0,0090	106,70±6,40	10 ⁻⁶	>0,05	97,80±1,72	10 ⁻⁸	0,0009
Тест Порсолта, время борьбы, с / Porsoit test, struggle time, sec	49,10±1,33	60,60±4,10	0,0003	>0,05	60,67±4,50	10 ⁻⁴	>0,05	63,30±3,50	10 ⁻⁵	>0,05

Примечание. Приведены только те показатели, для которых установлено достоверное отличие с контрольной группой (модель без терапии); P_M – различия с моделью без терапии; P_i – различия с интактными животными.
Note. Only those indicators are given for which a reliable difference with the control group (model without therapy) was established; P_m – differences with the model without therapy; P_i – differences with intact animals.

Таблица 3. Показатели состояния животных, отличия в значениях которых по сравнению с моделью без терапии на 54-й день эксперимента были найдены только для одного или двух исследованных препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Table 3. Animal condition indicators for which differences in values compared to the model without therapy were found for only one or two of the omega-3 polyunsaturated fatty acid preparations on Day 54 of the experiment

Показатель / Indicator	Модель без терапии / Model without therapy	NFO® Омега-3 Ультима / NFO® Omega-3 Ultima			NFO® Omega-3 Strong DHA			NFO® Омега-3 Премиум / NFO® Omega-3 Premium		
		Значение / Value	p _m / p _m	p _m / p _i	Значение/ Value	p _m / p _m	p _m / p _i	Значение/ Value	p _m / p _m	p _m / p _i
Креатинин в сыворотке, мкмоль/л // Serum creatinine, μmol/l	39,17±1,40	48,80±5,46	0,0030	0,0008	40,90±3,70	>0,05	0,0080	50,70±11,00	0,0250	0,0100
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² // Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m ²	153, 0±6,3	135,60±15,00	0,0160	0,0010	147,00±13,00	>0,05	0,0060	123,00±24,00	0,0140	0,0020
Белок общий в сыворотке, г/л // Total serum protein, g/l	61,62±1,20	64,40±3,61	>0,05	0,0070	63,10±2,10	>0,05	0,0050	65,20±3,30	0,0220	0,0020
Аланинаминотрансфераза, ед/л // Alanine aminotransferase, U/l	39,10±1,18	57,00±16,40	0,0200	0,0010	42,00±12,00	>0,05	0,0050	42,00±8,10	>0,05	0,0006
Магний в сыворотке, ммоль/л // Serum magnesium, μmol/l	1,12±0,01	1,16±0,05	0,0500	0,0170	1,13±0,09	>0,05	0,0180	1,00±0,12	>0,05	0,0090
Гемоглобин, г/л // Hemoglobin, g/l	143,50±1,80	143,00±10,30	>0,05	>0,05	125,60±9,20	0,0020	0,0004	144,00±12,00	>0,05	>0,05
Гематокрит, % // Hematocrit, %	43,67±0,90	43,40±2,60	>0,05	0,0016	38,30±2,00	0,0003	10 ⁻⁵	42,80±2,60	>0,05	0,0008
Эритроциты, 10 ¹² /л // Erythrocytes, 10 ¹² /l	8,21±0,37	8,40±0,10	>0,05	10 ⁻⁵	7,10±0,50	0,0010	0,0040	7,90±0,50	>0,05	0,0001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л // Neutrophils, 10 ⁹ /l	2,66±0,70	1,30±0,90	0,0100	>0,05	2,22±1,09	>0,05	>0,05	2,58±0,90	>0,05	>0,05
Базофилы, 10 ⁹ /л // Basophils, 10 ⁹ /l	0,01±0,01	0,01±0,01	>0,05	>0,05	0,01±0,01	>0,05	>0,05	0,00±0,00	0,0370	>0,05
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	28,75±7,00	29,7±12,3	>0,05	>0,05	35,10±9,78	>0,05	>0,05	49,90±6,70	0,0001	>0,05
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	61,80±7,20	58,2±15,1	>0,05	>0,05	56,20±15,30	>0,05	>0,05	40,30±9,20	0,0006	>0,05
Моноциты, % / Monocytes, %	7,57±0,50	11,3±4,03	0,0360	>0,05	7,90±6,63	>0,05	>0,05	8,00±3,33	>0,05	>0,05
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	1,80±0,26	0,70±0,46	0,0005	10 ⁻⁵	0,63±0,49	0,0005	10 ⁻⁵	1,30±0,70	>0,05	0,0010
Базофилы, % / Basophils, %	0,05±0,05	0,03±0,05	>0,05	>0,05	0,43±0,46	0,0480	0,0480	0,03±0,05	>0,05	>0,05
Средний объем эритроцита, фл / Mean corpuscular hemoglobin volume, fl	52,40±1,10	51,40±2,21	>0,05	>0,05	53,90±2,40	>0,05	0,0030	54,00±1,60	0,0400	0,0010
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг / Mean corpuscular hemoglobin content, pg	17,00±0,52	16,93±0,90	>0,05	0,0130	17,50±0,70	>0,05	0,0006	17,70±0,60	0,0500	0,0001
Ретикулоциты, % / Reticulocytes, %	3,90±1,61	3,37±1,28	>0,05	>0,05	7,63±4,10	0,0410	0,0200	4,38±1,10	>0,05	0,0200
Ретикулоциты, 10 ⁹ /л // Reticulocytes, 10 ⁹ /l	319±107	288,00±115,00	>0,05	>0,05	536,00±272,00	0,0570	0,0380	349,00±71,00	>0,05	>0,05
Фракция незрелых ретикулоцитов, % / Immature reticulocyte fraction, %	26,70±0,90	30,80±6,30	>0,05	0,0020	28,00±20,00	>0,05	>0,05	40,00±8,20	0,0050	>0,05
Фракция низкой флуоресценции, % / Low fluorescence fraction, %	73,25±1,60	73,30±7,40	>0,05	0,0330	76,20±14,00	>0,05	0,0540	59,90±7,70	0,0030	>0,05
Фракция средней флуоресценции, % / Mean fluorescence fraction, %	14,15±3,10	22,80±6,40	0,0090	>0,05	18,00±13,00	>0,05	>0,05	20,03±0,40	0,0020	>0,05
Фракция высокой флуоресценции, % / High fluorescence fraction, %	12,60±4,24	3,78±1,98	0,0010	10 ⁻⁸	3,60±2,50	0,0010	10 ⁻⁷	20,10±8,60	>0,05	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л // Thrombocytes, 10 ⁹ /l	844,00±19,00	733,00±136,00	0,0510	0,0060	862,00±214,00	>0,05	0,0040	817,00±160,00	>0,05	0,0020
Средний объем тромбоцита, фл / Mean thrombocyte volume, fl	7,35±0,29	8,37±0,10	10 ⁻⁴	0,0110	8,10±1,20	>0,05	>0,05	7,63±0,16	>0,05	>0,05
Коэффициент больших тромбоцитов, % / Large thrombocyte ratio, %	10,20±1,80	17,30±0,19	0,0001	0,0020	16,00±8,60	>0,05	>0,05	11,67±1,40	>0,05	>0,05
Открытое поле, груминг длительный / Open field, long grooming	1,17±0,75	2,17±0,70	0,0200	>0,05	2,17±0,70	0,0220	>0,05	1,00±0,63	>0,05	0,0100

Примечание. Приведены только те показатели, для которых установлено достоверное отличие с контрольной группой (модель без терапии); p_m – различия с моделью без терапии; p_i – различия с интактными животными.

Note. Only those indicators are given for which a reliable difference with the control group (model without therapy) was established; p_m – differences with the model without therapy; p_i – differences with intact animals.

жение фракции ретикулоцитов низкой флуоресценции – $59,97 \pm 7,74\%$; контроль: $73,25 \pm 1,60\%$; $p=0,00387$).

Препараты NFO® Omega-3 Strong DHA и NFO® Омега-3 Премиум оказывали положительное воздействие на коэффициент вариации распределения эритроцитов, характеризующий разброс размеров эритроцитов. Данный показатель отражает состояние эритроцитогенеза: при возрастании процента слишком малых или, наоборот, слишком больших эритроцитов он увеличивается. У интактных животных значение коэффициента составляло $14,7 \pm 0,6\%$ и достоверно увеличивалось при воспроизведении модели старения ($15,6 \pm 0,7\%$ на 13-й день ($p=0,008$) и $15,5 \pm 0,1$ на 54-й день ($p=0,0107$)). Применение NFO® Omega-3 Strong DHA сокращало значение показателей до уровней, не отличимых от уровней в группе интактных животных ($14,8 \pm 0,6\%$; $p=0,0286$; контроль: $15,4 \pm 0,1\%$) на 54-й день. Прием NFO® Омега-3 Премиум также приводил к достоверному снижению коэффициента вариации распределения эритроцитов ($14,4 \pm 1,2\%$; $p=0,053$) по сравнению с контролем на 54-й день.

Таким образом, применение этих двух препаратов $\omega 3$ -ПНЖК способствовало уменьшению процента избыточно больших (и, наоборот, избыточно малых) эритроцитов. В клинических исследованиях показана взаимосвязь повышенной ширины распределения эритроцитов с ослаблением физической и когнитивной функций у пожилых людей на фоне снижения митохондриальной функции [20].

После проведения терапии посредством исследованных $\omega 3$ -ПНЖК для ряда параметров не было установлено отличий от значений в группе интактных животных на 54-й день (см. табл. 2, 3). Это отмечено, в частности, для показателей состояния печени (прямой билирубин, фолаты), противовоспалительного действия (лейкоциты, лимфоциты, эозинофилы, скорость оседания эритроцитов) и некоторых неврологических показателей (вертикальная активность на вису и болюсы в тесте «открытое поле», время неподвижности и время борьбы в тесте Порсолта). Таким образом, по этим параметрам состояние животных восстановилось практически до исходного (ин-

тактного). Все описанные эффекты указывают на выраженное противодействие всех исследованных $\omega 3$ -ПНЖК полиорганной дисфункции, связанной с моделью ускоренного «диетарного» старения.

Интегральная балльная оценка эффективности $\omega 3$ -ПНЖК / Integrated scoring of $\omega 3$ -PUFA effectiveness

Результаты расчетов интегральной балльной оценки наглядно показывают различия между состоянием животных в группах при воспроизведении модели ускоренного старения и группах, получавших терапию $\omega 3$ -ПНЖК (рис. 4). Так, для группы интактных крыс значения балла были положительны и составили $9,97 \pm 0,56$. Воспроизведение модели приводило к резкому снижению значения балла ($-7,67 \pm 0,80$) на 13-й день с некоторой положительной динамикой к 54-му дню ($-4,84 \pm 1,43$; $p<0,001$).

Прием исследованных форм $\omega 3$ -ПНЖК приводил к достоверному повышению интегрального балла оценки к 54-му дню (NFO® Омега-3 Ультима: $0,49 \pm 1,31$; NFO® Omega-3 Strong DHA: $-1,08 \pm 1,66$; NFO® Омега-3 Премиум: $-0,64 \pm 0,85$) без достоверных различий в значениях данного показателя между этими тремя группами.

Таким образом, интегральный балл, включая результаты по всем исследованным показателям, позволяет оценивать общее состояние животных после проведения той или иной терапии и указывает на выраженный терапевтический эффект стандартизированных $\omega 3$ -ПНЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Разработанная модель старения основана на типичных нарушениях диеты, активирующих процессы старения по различным патофизиологическим механизмам (нарушения обмена углеводов, жиров, нейродегенерация, солезависимая гипертония, атерогенез и эндотелиальная дисфункция, поражения печени), что приводит к формированию полиорганной патологии. В работе представлены результаты экспериментальной апроба-

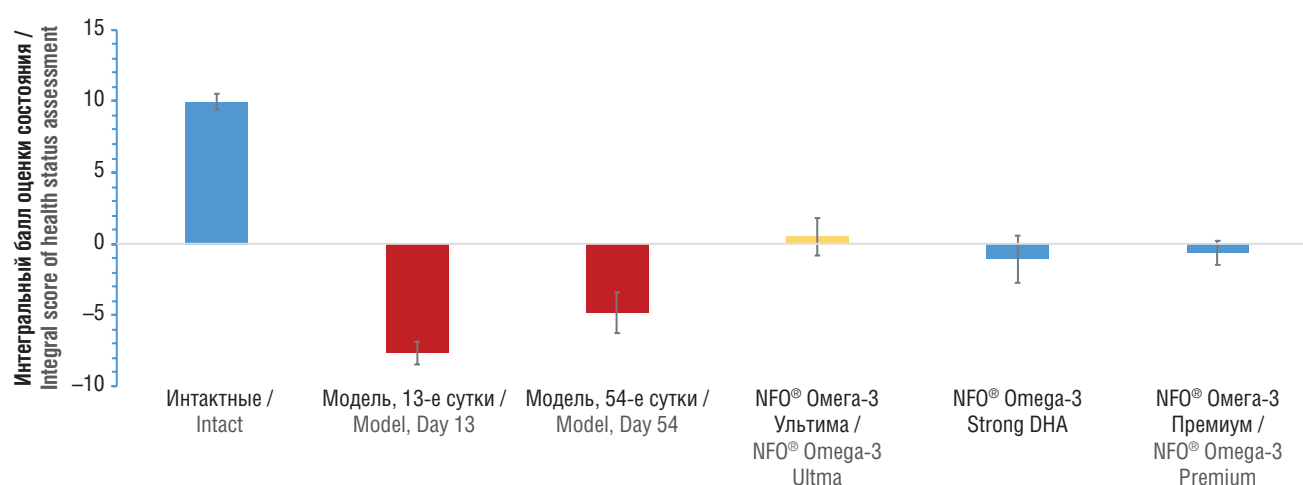


Рисунок 4. Значения интегральной балльной оценки состояния животных в исследованных группах. Положительные значения соответствуют нормофизиологическим состояниям, отрицательные – патофизиологическим состояниям, возникающим в результате воспроизведения модели старения. Для всех препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот показана выраженная положительная динамика на 54-й день по сравнению с группой контроля

Figure 4. Values of the integral point assessment of the condition of animals in the studied groups. Positive values correspond to normophysiological conditions, negative values correspond to pathophysiological conditions that arise as a result of reproducing the aging model. For all omega-3 polyunsaturated fatty acid preparations, a pronounced positive dynamics was shown on Day 54 compared to the control group

ции трех фармацевтически стандартизированных препаратов ω 3-ПНЖК (NFO® Омега-3 Ультима, NFO® Омега-3 Strong DHA, NFO® Омега-3 Премиум) на комплексной «диетарной» модели ускоренного старения.

Исследование показало, что применение ω 3-ПНЖК комплексно воздействует на существенное количество показателей состояния животных, отражающих различные механизмы старения. Данные препараты способствуют торможению дегенерации ткани печени и восстановлению ее функции, что проявляется повышением абnormally сниженной концентрации прямого билирубина и нормализацией уровней фолатов. Они

предотвращают резкое падение уровней железа, замедляют развитие гипернатриемии и гиперкалиемии. Все исследованные образцы ω 3-ПНЖК сокращали абnormally повышенное хроническое воспаление (нормализация уровней лейкоцитов, уменьшение скорости оседания эритроцитов) и способствовали восстановлению нормального неврологического статуса животных (увеличение активностей в тестах «открытое поле» и Порсолта), тем самым тормозя характерное для старения снижение когнитивных способностей.

Таким образом, применение стандартизированных ω 3-ПНЖК перспективно для замедления патофизиологии старения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 03.07.2025 В доработанном виде: 11.09.2025 Принята к печати: 27.09.2025 Опубликована: 30.09.2025	Received: 03.07.2025 Revision received: 11.09.2025 Accepted: 27.09.2025 Published: 30.09.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 23.09.2024)	The study was approved by the Ethics Committee of the Ivanovo State Medical University (protocol No. 4 dated September 23, 2024)
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 832 с. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. Manual. 2nd ed.. Moscow: GEOTAR-Media; 2022: 832 pp. (in Russ.).

2. de Magalhães J.P., Müller M., Rainger G.E., Steegenga W. Fish oil supplements, longevity and aging. *Aging*. 2016; 8 (8): 1578–82. <https://doi.org/10.18632/aging.101021>.

3. Xiong Y., Li X., Liu J., et al. Omega-3 PUFAs slow organ aging through promoting energy metabolism. *Pharmacol Res*. 2024; 208: 107384. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107384>.

4. Ogluska M., Lipiński P., Starzyński R.R. Interaction between iron and omega-3 fatty acids metabolisms: where is the cross-link? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62 (11): 3002–22. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1862047>.

5. Bischoff-Ferrari H.A., Gängler S., Wiecek M., et al. Individual and additive effects of vitamin D, omega-3 and exercise on DNA methylation clocks of biological aging in older adults from the DO-HEALTH trial. *Nat Aging*. 2025; 5 (3): 376–85. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00793-y>.

6. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7 (7): CD003177. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub3>.

7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (2): 91–114. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.

8. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. Concerning the “repression” of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019; 12 (2): 91–114 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.

8. Loong S., Barnes S., Gatto N.M., et al. Omega-3 fatty acids, cognition, and brain volume in older adults. *Brain Sci.* 2023; 13 (9): 1278. <https://doi.org/10.3390/brainsci13091278>.
9. Chappus-McCendie H., Chevalier L., Roberge C., Plourde M. Omega-3 PUFA metabolism and brain modifications during aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019; 94: 109662. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109662>.
10. Denis I., Potier B., Heberden C., Vancassel S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18 (2): 139–46. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000141>.
11. Thomsen B.J., Chow E.Y., Sapiazszko M.J. The potential uses of omega-3 fatty acids in dermatology: a review. *J Cutan Med Surg.* 2020; 24 (5): 481–94. <https://doi.org/10.1177/1203475420929925>.
12. Huang T.H., Wang P.W., Yang S.C., et al. Cosmetic and therapeutic applications of fish oil's fatty acids on the skin. *Mar Drugs.* 2018; 16 (8): 256. <https://doi.org/10.3390/md16080256>.
13. Björklund G., Shanida M., Lysiuk R., et al. Natural compounds and products from an anti-aging perspective. *Molecules.* 2022; 27 (20): 7084. <https://doi.org/10.3390/molecules27207084>.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гаранин А.А. Анализ жирнокислотных профилей микронутриентных и фармацевтических препаратов на основе экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот из природных источников. 2025; 18 (2): 199–218. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.312>.
15. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Garanin A.A. Analysis of fatty acid profiles of micronutrients and pharmaceuticals based on omega-3 polyunsaturated fatty acid extracts from natural sources. *FARMAKO-EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKO-EKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2025; 18 (2): 199–218 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.312>.
16. Богачева Т.Е., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Изучение эффективности гидролизата плаценты человека на новой модели метаболически-ассоциированной жировой болезни печени с перегрузкой железом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024; 17 (4): 489–503. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.274>.
17. Bogacheva T.E., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Study of the effect of human placenta hydrolysate in a new model of metabolic-associated fatty liver disease with iron overload. *FARMAKO-EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKO-EKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2024; 17 (4): 489–503 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.274>.
18. Lukaschek K., von Schacky C., Kruse J., Ladwig K.H. Cognitive impairment is associated with a low omega-3 index in the elderly: results from the KORA-Age study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016; 42 (3–4): 236–45. <https://doi.org/10.1159/000448805>.
19. Deshmukh G.V., Niaz H., Bai R., et al. The role of omega-3 fatty acid supplementation in slowing cognitive decline among elderly patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus.* 2024; 16 (11): e73390. <https://doi.org/10.7759/cureus.73390>.
20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (8): 826–35. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202811>.
21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G. Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate: a review. *Therapeutic Archive.* 2024; 96 (8): 826–35 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202811>.
22. Kim K.M., Lui L.Y., Mau T., et al. Associations of elevated red cell distribution width (RDW) with decreased physical and cognitive function in older adults, and the potential mediation by mitochondrial energetics: the study of muscle, mobility and aging (SOMMA). *Aging Dis.* 2025 May 15. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.1724>.

Сведения об авторах / About the authors

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Гаранин Алексей Алексеевич / Alexey A. Garanin – ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Демидов Вадим Игоревич, к.м.н., доцент / Vadim I. Demidov, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1064-8201>. WoS ResearcherID: F-91582019. Scopus Author ID: 56806409700. eLibrary SPIN-code: 4917-2391.

Богачева Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент / Tatiana E. Bogacheva, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>. Scopus Author ID: 57188826213. eLibrary SPIN-code: 8970-6270.