

Zastosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 w leczeniu psów i kotów

Maciej Firląg, Katarzyna Gaca, Bożena Bałasińska

z Zakładu Biochemii Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Prawidłowo zbilansowana dieta, która uwzględni niezbędne składniki odżywcze oraz dostarczy odpowiednią ilość energii zapewni zdrowy rozwój, a także utrzymanie wszystkich funkcji organizmu. Niewłaściwa jakość oraz ilość poszczególnych składników odżywczych może być bowiem jedną z podstawowych przyczyn rozwoju nie tylko chorób układu pokarmowego, lecz również wielu innych dolegliwości o podłożu metabolicznym. Jednym z kluczowych składników, który wzbudza ogromne zainteresowanie jest tłuszcz. Liczne badania wskazują, że ilość i jakość spożywanego tłuszczu wpływa na powstawanie i rozwój otyłości, chorób układu krążenia, cukrzycy i chorób nowotworowych, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, zwłaszcza towarzyszących. Stąd ograniczenie nadmiernego spożycia tłuszczu w diecie oraz zmiana składu kwasów tłuszczowych nasyconych na nienasycone może nie tylko zapobiegać występowaniu tych chorób, ale również je leczyć.

Wśród wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) szczególnie zainteresowanie budzą kwasy tłuszczowe z rodziny n-3. W kwasach tłuszczowych należących do tej grupy pierwsze wiązanie podwójne znajduje się przy trzecim atomie węgla, licząc od końca CH_3 . W organizmach ssaków nie ma enzymów wprowadzających wiązanie podwójne w tej pozycji, dlatego muszą być dostarczone z dietą. Dodatkowo, np. koty, posiadają niską aktywność Δ -6 desaturazy i w związku z tym w żywieniu wymagają dostarczania kwasów z rodziny n-6, np. kwasu arachidonowego (AA; 20:4 n-6). Przedstawicielem kwasów z rodziny n-3, a jednocześnie metabolitem do dalszych przemian jest kwas α -linolenowy (ALA; 18:3 n-3). Źródłem kwasu α -linolenowego są oleje roślinne, w których stanowi on od 7 do 15% ilości wszystkich kwasów tłuszczowych. Wyjątkiem jest olej lniany, gdzie kwas α -linolenowy stanowi 50–60%. Do roślinnych źródeł należą również warzywa liściaste, takie jak szpinak, brukselka czy kapusta włoska, których tłuszcz zawiera 40–60% tego kwasu, jednakże z powodu niewielkiej zawartości tłuszczu całkowitego w tych roślinach dostarczają one zbyt małych jego ilości.

W organizmie kwas α -linolenowy, w wyniku następujących po sobie procesów desaturacji i elongacji, jest metabolizowany do długołańcuchowych wielonienasyconych pochodnych kwasów eikozapentaenowego (EPA; 20:5 n-3) oraz dokozaheksaenowego (DHA; 22:6 n-3). Wydajność tych przemian jest jednak stosunkowo niska. Burdge i wsp. (1) wykazali, że mniej niż 8% kwasu α -linolenowego jest metabolizowana do kwasu eikozapentaenowego, a w przypadku kwasu dokozaheksaenowego tylko 0,02–4%. Ponadto kwas α -linolenowy wywołuje słabsze efekty metaboliczne niż jego długołańcuchowe pochodne. Dlatego zasadne wydaje się stosowanie w diecie, oprócz kwasu α -linolenowego, również kwasów eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego. Kwasy te występują głównie w tłustych rybach morskich, a ich zawartość zależy od gatunku i stanu fizjologicznego ryb, jak również od pory roku i akwenu. Ryby z zimnych mórz zawierają więcej kwasu eikozapentaenowego, natomiast z ciepłych kwasu dokozaheksaenowego. W przemyśle farmaceutycznym do produkcji suplementów diety najczęściej wykorzystywany jest tran z dorszy oraz wątroby rekina. Coraz częściej oleje o dużym stężeniu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 są również uzyskiwane z hodowli alg, np. *Cryptocodinium cohn*e i innych glonów morskich. W ostatnich latach prowadzi się również prace nad produkcją tych kwasów przy użyciu mikroorganizmów pobranych z przewodu pokarmowego ryb (2).

Kwasy dokozaheksaenowy i eikozapentaenowy odgrywają istotną rolę w zapobieganiu lub łagodzeniu zmian chorobowych, m.in. chorób o podłożu zapalnym. Preparaty zawierające kwasy dokozaheksaenowy i eikozapentaenowy znalazły zastosowanie w medycynie weterynaryjnej, szczególnie u psów i kotów. W tym artykule zostaną omówione pozytywne efekty suplementacji w kontekście chorób układów krążenia i pokarmowego, a także chorób skóry. Dodatkowo zwrócono również uwagę na neuroprotekcynny wpływ kwasów tłuszczowych w zmianach towarzyszących starzeniu się i agresji oraz padaczki.

Polyunsaturated fatty acids n-3 in dogs and cats therapy

Firląg M., Gaca K., Bałasińska B., Division of Biochemistry, Department of Physiological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Science – SGGW

This article aims at the presentation of the some aspects of balanced nutrition in small animals therapy. Appropriate quantity and quality of nutrients are among the external factors which strongly influence animals health and proper development. In recent years, a lot of attention has been paid to the beneficial effects of long-chain polyunsaturated fatty acids of n-3 family. It is believed that their effects may be mediated through several distinct mechanisms, including alterations in cell membrane composition and function, gene expression and eicosanoids production. It was demonstrated that n-3 fatty acids affect positively cardiovascular functions by preventing platelets aggregation, hypertension, and hyperlipidemia. Numerous experimental studies have confirmed n-3 fatty acids involvement in tumor growth and metastasis suppression, mainly through the inhibition of angiogenesis and synthesis of arachidonic acid derivatives – prostanoids. The positive effects of n-3 fatty acids has also been shown to improve the outcome of some dermatologic and gastrointestinal diseases. In addition, studies have shown that EPA and DHA are necessary for proper development and functioning of the nervous system, especially the brain and eye. Thus n-3 fatty acids are important nutrition associated benefits in small animal medicine.

Keywords: EPA, DHA, nutrition, small animals medicine.

Układ krążenia

Choroby serca są jednym z częstych dolegliwości zwierząt domowych dotyczących odpowiednio 11% i ok. 20% populacji psów i kotów. Właściwy sposób żywienia jest istotnym elementem poprawy jakości życia tych zwierząt. Celem żywienia zwierząt cierpiących na choroby serca jest utrzymanie optymalnej kondycji ciała, a także dostarczenie substancji aktywnych biologicznie we wzbogaconym żywieniu, gdzie szczególną uwagę zwraca się na kwasy tłuszczowe z rodziny n-3. Doświadczalnie potwierdzono, że psy z chorobami serca wykazują niską zawartość kwasu eikozapentaenowego w porównaniu do zdrowych zwierząt. Dlatego zasadne wydaje się podawanie kwasów tłuszczowych n-3 tym osobnikom, ponieważ może to być pomocne w poprawie kondycji zwierząt. W badaniach klinicznych psów rasy bokser cierpiących na komorowe zaburzenia rytmu serca satysfakcjonujące wyniki osiągnięto, podając olej rybny zawierający 780 mg kwasu eikozapentaenowego

i 497 mg kwasu dokozaheksaenowego w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej olej słonecznikowy (3). Ponadto w badaniach Laurent i wsp. (4) zwrócono uwagę na pozytywne działanie kwasów tłuszczowych n-3 u psów z migotaniem przedsionków. Okazało się, że zwierzęta otrzymujące dziennie 1 g kwasu eikozapentaenowego i kwasu dokozaheksaenowego mają znacznie lepsze parametry fizjologiczne serca, w porównaniu do psów otrzymujących placebo.

W leczeniu psów z hiperlipidemią najczęściej stosuje się dietę niskotłuszczową przez około 6–8 tygodni. Jednakże w niektórych przypadkach pojawiają się trudności w szybkim powrocie do zdrowia, zwłaszcza kiedy u zwierząt utrzymuje się wysoka zawartość endogennych triglicerydów (TG) we krwi. W takich przypadkach zaleca się podawanie psom kapsułek z olejem rybnym w dawce 1000 mg/4,54 kg m.c. na dzień. Dawka ta zawiera około 120 mg kwasu eikozapentaenowego i kwasu dokozaheksaenowego / kg m.c. (5).

W badaniach Saker i wsp. (6) kotom bez klinicznych zmian chorobowych podawano olej rybny przez 16 tygodni w kontekście oceny wpływu kwasów tłuszczowych na płytki krwi. Dieta wzbogacona była w tłuszcz w ilości 27,7%, co dostarczało 1,03 g całkowitej ilości kwasów tłuszczowych n-3/kg m.c. Okazało się, że koty podane badaniu charakteryzowały się spadkiem w aktywacji i agregacji płytek krwi. Niestety badanie nie uwzględniło określenia ilości poszczególnych kwasów tłuszczowych n-3 i n-6, dlatego dane eksperymentalne są trudne do interpretacji.

Ten korzystny wpływ kwasów n-3 na funkcjonowanie układu krążenia wynika z sumy złożonych mechanizmów ich działania, wynikających przede wszystkim z badań prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych. Jednym z nich jest regulacja metabolizmu lipidów powodująca redukcję poziomu triglicerydów i lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) oraz nieznaczny wzrost lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu krwi. Wyniki badań wykazały, że wzbogacenie diety o 17,6 g kwasu dokozaheksaenowego i 7,7 g kwasu eikozapentaenowego na 100 g spożywanych kwasów tłuszczowych spowodował istotne obniżenie poziomu triglicerydów w osoczu zwierząt (7). Ponadto u zwierząt karmionych dietą wysokocholesterolową suplementacja kwasu dokozaheksaenowego wpłynęła pozytywnie na obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu o 29–33%, natomiast cholesterolu niezwiązanego z frakcją lipoprotein HDL o 29–50%, a redukcja poziomu cholesterolu była związana z obniżeniem ekspresji genów SREBP2 oraz syntazy HMG-CoA (8).

Zmiana profilu lipidowego krwi pod wpływem kwasów z rodziny n-3 spowodowana jest hamowaniem ich resyntezy ze ścian jelita i wątroby oraz obniżeniem produkcji i zwiększonym katabolizmem lipoprotein VLDL. Przeprowadzone badania wskazują, że hipolipemizujące działanie kwasów tłuszczowych n-3 jest prawdopodobnie wynikiem aktywacji receptora PPAR α , który zwiększa ekspresję genów związanych z katabolizmem kwasów tłuszczowych w wątrobie i wzmacnia aktywność lipazy lipoproteinowej oraz hamuje syntezę kwasów tłuszczowych *de novo*, tym samym zmniejszając ilość opuszczających wątrobę VLDL. Wpływ suplementacji diety kwasami tłuszczowymi n-3 na wzrost stężenia lipoprotein LDL może początkowo wydawać się sprzeczny z kardioprotekcyjnym działaniem kwasów tłuszczowych z rodziny n-3, jednakże analiza badań, w której zastosowana dawka 4 g kwasów tłuszczowych omega-3 spowodowała zwiększenie stężenia LDL o 45%, wykazała, że wzrost ten był wynikiem zwiększenia wielkości cząsteczek, a nie ich liczby (9). Kwasy tłuszczowe n-3 obniżają stężenie małych gęstych LDL, tzw. fenotyp B (bardziej ateryogeniczny), na rzecz dużych, mniej ateryogenicznych LDL – fenotyp A.

Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za poprawę czynności śródbłonna naczyń krwionośnych wymienia się także działanie przeciwzapalne kwasów n-3. Suplementacja diety kwasami eikozapentaenowym i dokozaheksaenowym powoduje zmniejszenie ilości cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α oraz białka MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), które odpowiedzialne jest za przechodzenie monocytów ze światła naczynia pod warstwę śródbłonkową (10). Kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy działają również przeciwzapalnie poprzez hamowanie metabolizmu kwasu arachidonowego, co prowadzi do zwiększonej syntezy prostaglandyn serii trzeciej oraz leukotrienów serii piątej, charakteryzujących się mniejszą aktywnością prozapalną. Ponadto kwasy te współzawodniczą z kwasem arachidonowym, przyczyniając się do hamowania syntezy tromboksanu A₂, który stymuluje krzepnięcie krwi, i tym samym zwiększają syntezę prostacykliny PGI₃ hamującej agregację płytek krwi (11). W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że kwasy tłuszczowe zapobiegają agregacji płytek krwi również poprzez zmniejszenie poziomu czynnika tkankowego aktywującego proces krzepnięcia krwi (TF) oraz czynnika aktywującego płytki krwi – PAF (12).

Innym działaniem kwasów n-3, istotnym w chorobach układu krążenia i często im towarzyszącym nadciśnieniu tętniczym, jest poprawa rozszerzalności naczyń

krwionośnych i zmniejszenie oporu naczyniowego, które są prawdopodobnie wynikiem podwyższenia produkcji i uwalniania tlenku azotu (NO), prostacyklin i śródbłonkowego czynnika rozkurczowego ED_{RF} (endothelial derived relaxing factor) oraz hamowaniu syntezy endoteliny-1 (ET-1) i angiotensyny II – AT II (13).

Układ pokarmowy

Mimo braku badań klinicznych, wielu autorów zwraca uwagę na możliwy pozytywny wpływ kwasów tłuszczowych n-3 na choroby układu pokarmowego o podłożu zapalnym na podstawie doświadczeń z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. W przypadku przewlekłych enteropatii stany zapalne mogą dotyczyć całego obszaru przewodu pokarmowego, chociaż u psów w 75% przypadków zmiany zapalne obejmują głównie przedni odcinek jelita cienkiego. W trakcie choroby w błonie śluzowej jelita następuje wzmożona synteza prozapalnych eikozanoidów, przede wszystkim prostaglandyny E₂ i leukotrienu C₄ (14), dlatego coraz częściej jako uzupełnienie farmakoterapii wprowadza się kwasy n-3, które mogą hamować syntezę pochodnych kwasu arachidonowego. Suplementacja olejem rybnym spowodowała wzrost stężenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych n-3 w obszarach błony śluzowej jelita objętych stanem zapalnym (15), obniżenie wytwarzania LTB₄ przez komórki błony śluzowej okrężnicy oraz PGE₂ i TXB₂ przez komórki błony śluzowej jelita grubego (16). Obserwowano również poprawę absorpcji oraz zmniejszenie zmian makroskopowych i histologicznych u szczurów w eksperymencie wywołanym zapaleniem jelita grubego (17).

W ostatnich latach wykazano, że przeciwzapalne działanie kwasów tłuszczowych n-3 w chorobach jelit jest związane nie tylko z metabolizmem eikozanoidów, ale również z ich wpływem na czynniki transkrypcyjne. Stwierdzono, że komórki błony śluzowej jelita objęte stanem zapalnym zawierają duże ilości receptora PPAR γ , którego aktywność jest związana z procesami przeciwzapalnymi. Wykazano bowiem, że aktywacja PPAR γ powoduje zahamowanie wytwarzania prozapalnych cytokin TNF- α , IL-1 β , IL-6 przez makrofagi oraz hamuje proliferację limfocytów T i B. Prawdopodobnie przeciwzapalne działanie PPAR γ związane jest z blokowaniem trzech różnych czynników transkrypcyjnych AP-1, STAT i NF κ B. Mechanizm ten potwierdza doświadczenie przeprowadzone na mysim modelu zapalenia jelit, gdzie zastosowane ligandy PPAR γ podawane zarówno profilaktycznie, jak i terapeutycznie spowodowały zmniejszenie objawów choroby i obniżenie ekspresji IL-1 β , TNF α oraz

mieloperoksydazy w błonie śluzowej (18). Ponadto syntetyczny ligand PPAR γ pioglitazon zahamował spadek masy ciała oraz naciek neutrofilii do błony śluzowej jelita u myszy z wywołanym doświadczalnie zapaleniem jelita (19).

Uważa się, że nieleczone choroby zapalne jelit związane z przewlekłym stanem zapalnym (podobnie jak i innych tkanek) niosą ryzyko rozwoju zmian rakowych prowadzących do nowotworów jelit. Nowotwory te diagnozowane są najczęściej u psów i kotów, głównie u zwierząt starszych. W przypadku psów większość nowotworów dotyczy odcinka jelita grubego i są to głównie gruczolakoraki, natomiast u kotów nowotwory rozwijają się w jelicie cienkim najczęściej w postaci chłoniaków. Badania *in vitro* (20) oraz na modelach zwierzęcych wskazały na korzystne działanie kwasów tłuszczowych n-3 stosowanych w profilaktyce oraz terapii nowotworu jelita grubego. To przeciwnowotworowe działanie kwasów n-3 tłumaczy się głównie hamowaniem syntezy prostanoidów będących pochodnymi kwasów n-6. Wykazano, że metabolit kwasu linolowego (LA; C18:2 n-6) kwas 12 HETE (kwas 12-hydroksyeikozatetraenowy) oraz prostaglandyna E₂ zwiększają złośliwość komórek nowotworowych poprzez indukcję kolagenazy typu IV (21). Kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy jako alternatywne substraty dla cyklooksygenazy 2 ograniczają syntezę prostaglandyn serii 2 w komórkach nowotworu jelita grubego, na rzecz prostaglandyn serii 3 wykazujących działanie przeciwnowotworowe. Kwasy n-3 wspomagają również supresję nowotworu poprzez modulację komórkowego stanu redoks. Wiele typów komórek nowotworowych wykazuje zmienione szlaki metaboliczne związane z usuwaniem reaktywnych form tlenu oraz obniżoną ilość enzymów biorących udział w reakcjach utleniania – redukcji. Kwasy n-3 jako związki bardzo łatwo ulegające utlenieniu powodują wzrost stresu oksydacyjnego wewnątrz komórek nowotworowych, który zapoczątkowuje ich apoptozę (22).

Antykancerogenne właściwości kwasów n-3 przejawiają się także w zdolności hamowania procesu angiogenezy, który jest niezbędny do rozrostu guza nowotworowego. Mukutmoni-Norris i wsp. (23) po zastosowanej suplementacji diety gryzoni olejem rybnym wykazali mniejsze unaczynienie oraz obniżoną ilość wielopeptydowego czynnika wzrostu VEGF guza nowotworowego. Coraz więcej jest danych wskazujących na rolę kwasów tłuszczowych n-3 w zapobieganiu powstawania przerzutów nowotworowych. W doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach z nowotworem jelita suplementowanych kwasem eikozapentaenowym stwierdzono

zmniejszenie rozmiaru przerzutów w wątrobie. Różnice te były również związane z niższym indeksem proliferacji komórek nowotworowych oraz obniżoną ekspresją cząstek adhezyjnych – VCAM-1 (24).

Układ nerwowy

W układzie nerwowym człowieka i zwierząt występuje największa, zaraz po tkance tłuszczowej, koncentracja lipidów. Lipidy te w głównej mierze stanowią wielonienasycone kwasy tłuszczowe, przede wszystkim kwasów arachidonowego i dokozaheksaenowego. Ze względu na intensywny metabolizm kwas eikozapentaenowy, po przekroczeniu bariery krew-mózg, ulega gwałtownej β -oksydacji (25). Źródłem kwasu dokozaheksaenowego dla mózgu są kwasy dostarczone wraz z pożywieniem lub też mogą pochodzić z biosyntezy *in situ* z jego prekursorów, odbywającej się tylko w astrocytach (25, 26). Fotoreceptory siatkówki, które narażone są na stres oksydacyjny i środowiskowy także zawierają znaczną ilość kwasu dokozaheksaenowego. W siatkówce kwas dokozaheksaenowy pełni funkcję neuroprotekcijną i promującą przetrwanie fotoreceptorów oka. Zaburzenia i brak dostępności kwasów n-3 dla fotoreceptorów siatkówki prowadzi do zwyrodnienia plamki ocznej i ślepoty. W badaniach Pawłowski i wsp. (27) dowiedziono, że u kotów karmionych dietą ubogą w wielonienasycone kwasy tłuszczowe nie zachodzi wystarczające nagromadzenie kwasu dokozaheksaenowego w neuronach i siatkówce zapewniających utrzymanie optymalnych funkcji widzenia.

Badania przedkliniczne oraz kliniczne starzejących się ludzi i zwierząt również wykazują pozytywny wpływ suplementacji długołańcuchowymi kwasami n-3. W modelach zwierzęcych choroby Alzheimera, której towarzyszy najczęściej utrata pamięci krótkoterminowej i upośledzenie zdolności poznawczych, dodatek kwasu dokozaheksaenowego powoduje obniżenie ilości markerów apoptozy, zmniejszenie zawartości β -amyloidu oraz zwiększenie przeżywalności komórek nerwowych. Jednakże suplementacja kwasami n-3 w zaawansowanej postaci choroby Alzheimera nie jest skuteczna, najlepsze efekty obserwowano w łagodnej postaci tej choroby. Uważa się, że głównym mechanizmem działania kwasów n-3 w chorobie Alzheimera jest obniżenie poziomu cholesterolu zawartego w tratwach lipidowych frakcji kory mózgowej, którego nadmiar wpływa na neurodegenerację. Ponadto kwas dokozaheksaenowy może tłumić procesy zapalne poprzez hamowanie syntezy PGE₂ oraz ekspresji COX-2, zapobiegając tym samym uszkodzeniom i apoptozie

neuronów (28). Podobne objawy, jak u ludzi chorych na chorobę Alzheimera, obserwuje się u psów. Najczęściej występują tu zmiany w behawiorze zwierząt, spadku aktywności i uwagi, w zaburzeniach cyklu dobowego, dezorientacji oraz utraty efektów tresury. Przyczyny tych objawów chorobowych upatruje się w zaburzeniach neuronalnych związanych z wiekiem i neurodegeneracją (29). W dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo z użyciem kwasu dokozaheksaenowego, w leczeniu zmian związanych z wiekiem u psów, wyniki wydają się być satysfakcjonujące. Dodd i wsp. (30) wykazali, że psy żywione dietą wzbogaconą w antyoksydanty i 0,01% kwasu dokozaheksaenowego charakteryzują się istotną poprawą behawioru w porównaniu do grupy kontrolnej.

Inna grupa badaczy (31) zwróciła uwagę na wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na zachowania agresywne psów, co wydaje się istotne z punktu widzenia właścicieli i opiekunów zwierząt. U psów agresywnych, bez innych zdiagnozowanych chorób neurologicznych, wykazano niższą zawartość kwasu dokozaheksaenowego we krwi w porównaniu do kontroli. Nie zaobserwowano różnic w zawartości kwasu arachidonowego czy kwasu eikozapentaenowego. Toteż suplementacja diety psów kwasami z rodziny n-3 w tym przypadku mogłaby być wskazana w celu obniżenia agresji.

Olej rybny w połączeniu z fenobarbitallem był także wykorzystany w badaniach idiopatycznej epilepsji u psów. Padaczka psów jest najczęstszą chorobą układu nerwowego u tych zwierząt i szacuje się, że dotyczy ona około 3% populacji psów. W badaniach Scorza i wsp. (32) u psów z nawracającą padaczką w wyniku podawania 2 g/dzień oleju rybnego przez 50 dni osiągnięto istotne zmniejszenie objawów epilepsji. Podczas 18-miesięcznej terapii częstotliwość ataków padaczki zmniejszyła się do jednego epizodu na 3 miesiące w porównaniu do kontroli otrzymującej jedynie fenobarbital. Pozytywnie działanie kwasów tłuszczowych n-3 w tym zaburzeniu przypisuje się neuroprotekcijnemu wpływowi kwasu dokozaheksaenowego na mózg, a także działaniu na neurony parwalbuminopoztywne i kanały napięciowo zależne w szczególności VDSC (voltage – dependent sodium channel).

Skóra

Skóra utrzymuje równowagę między środowiskiem wewnętrznym a zewnętrznym organizmu. Poza tym jest jego największym narządem. U szceniąt skóra i sierść obejmuje 24% ich masy ciała, a u osobników

dorosłych – ok. 12%. Mimo że jest stosunkowo cienka, jeśli jest zdrowa, doskonale spełnia funkcje ochronne. Jest to możliwe dzięki warstwie rogowej naskórka, gdzie znaczącą rolę pełnią lipidy oraz keratynocyty mające ogromny wpływ na utrzymanie właściwego nawilżenia skóry (33). Do najważniejszych lipidów tworzących barierę naskórkową należą ceramidy (sfingolipidy), kwasy tłuszczowe (głównie kwas linolowy) oraz sterole (cholesterol i estry cholesterolu). Dzięki tym składnikom macieć międzykomórkowa skóry ma specyficzną, regularną strukturę blaszek lipidowych, co ma zasadnicze znaczenie w zatrzymywaniu wody w naskórku (34).

Wielu autorów zwraca uwagę na udział wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w hamowaniu procesów zapalnych skóry u zwierząt domowych. Na przykład Abba i wsp. (35) w badaniach klinicznych u psów atopowych wskazują na pozytywne efekty wzbogacenia diety mieszaniną oleju zawierającą kwas eikozapentaenowy (17 mg/kg), kwasu dokozaheksaenowego (5 mg/kg) i kwasu γ -linolenowego (GLA) (35 mg/kg). U zwierząt z wczesnymi objawami atopii zaobserwowano znaczącą poprawę w porównaniu do zwierząt z atopią przewlekłą. U psów z atopowym zapaleniem skóry stwierdzono, że dochodzi do zaburzeń w strukturze blaszek lipidowych położonych pozakomórkowo, są one bowiem cieńsze i nie ułożone w sposób ciągły (36). Dlatego u tych zwierząt trudniej goją się wszelkie rany i uszkodzenia, łatwiej też dochodzi do penetracji alergenów i innych substancji drażniących. Deficyt kwasu linolowego (LA) i α -linolenowego (ALA) często wiąże się z objawami suchej skóry. Poza nieestetycznym wyglądem (szorstkość, pęknięcie naskórka, drobnootębiaste złuszczenie), może wyzwać też świąd. Suchości skóry niejednokrotnie towarzyszy brak tolerancji na powszechnie występujące czynniki środowiskowe (37). U psów atopowych stwierdzono także zmniejszenie ilości ceramidów w skórze, co może wiązać się ze zwiększeniem przetranskarykacji utraty wody, a także może prowadzić do zwiększonej podatności na zagrożenie gronkowcami (34).

Szczepanik i wsp. (38) zwracają natomiast uwagę, że u kotów leczonych na atopowe zapalenie skóry dobre wyniki można osiągnąć, stosując terapię skojarzoną z równoczesnym podawaniem glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Takie połączenie umożliwia obniżenie dawki i częstości stosowania glikokortykosteroidów.

Logas i wsp. (39) zaprezentowali wyniki badań, gdzie zaobserwowano pozytywny wpływ wielonienasyconych kwasów

tłuszczowych u psów cierpiących na świąd. W doświadczeniu zwierzętom podawano preparat zawierający 180 mg kwasu eikozapentaenowego i 120 mg kwasu dokozaheksaenowego lub kapsułkę kontrolną o składzie: 570 mg kwasu linolowego oraz 50 mg GLA. Psy, które otrzymywały kwasy dokozaheksaenowy i eikozopentaenowy wykazywały istotne ograniczenie świądu i wypadania sierści oraz poprawę stanu okrywy włosowej w porównaniu do osobników kontrolnych.

Campbell (40) natomiast formułuje tezę, że niektóre przypadki idiopatycznego łojotoku u psów są bardzo zbliżone do efektów niedoboru kwasów tłuszczowych w diecie i w tych przypadkach zwierzęta mogą reagować pozytywnie na suplementację olejem słonecznikowym.

W przypadku kotów na diecie o obniżonej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zaobserwowano takie zmiany dermatologiczne, jak szorstka i przetruszczona okrywa włosowa, łupież lub łuskowata skóra, problemy w gojeniu się ran, wzrost ilości woskowiny w przewodach słuchowych i zwiększoną podatność na zakażenia (41). MacDonald i wsp. (42) zauważyli, że u kotów żywionych dietą ubogą w wielonienasycone kwasy tłuszczowe poza wzrostem utraty wody przez naskórek występowało łysienie oraz wysiękowe zapalenie skóry. Wzbogacenie diety w wielonienasycone kwasy tłuszczowe eliminowało częściowo te zmiany.

Rola kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w skórze obejmuje zatem regulację przepuszczalności bariery warstwy rogowej, dojrzewania i różnicowania komórek w warstwie rogowej oraz hamowanie biosyntezy prozapalnych eikozanoidów. Kwasy te podwyższają próg oparzenia słonecznego, hamują działanie prozapalnych cytokin, hamują lipooksygenazy, wspomagają gojenie się ran oraz apoptozę w komórkach nowotworowych. Spełniają te funkcje samodzielnie i poprzez modyfikację receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów oraz receptorów Toll-podobnych (43).

Podsumowanie

Podsumowując, można stwierdzić, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe są składnikiem diety, które nie tylko są źródłem energii i materiałem budulcowym, ale również spełniają liczne funkcje regulacyjne poprzez złożone mechanizmy działania, m.in. poprzez regulację ekspresji genów. Obecnie istnieje wiele danych wskazujących na kardioprotekcyjne działanie kwasów z rodziny n-3 poprzez normalizację ciśnienia krwi, działanie przeciwzakrzepowe oraz zapobieganie zmianom miażdżycowym. Potwierdzono oddziaływanie

kwasów n-3 na komórki układu odpornościowego, co pozwala sądzić, że mogą one mieć również istotne znaczenie w leczeniu chorób o podłożu zapalnym, do których zaliczane są zapalenie jelit, miażdżycy czy atopowe zapalenie skóry. W ostatnim dziesięcioleciu wiele uwagi poświęca się także korzystnemu działaniu kwasów z rodziny n-3 w terapii nowotworów. Wysoka zawartość tych kwasów w błonach komórkowych neuronów sprawia, że odgrywają również istotną rolę w rozwoju oraz regulacji czynności ośrodkowego układu nerwowego.

Piśmiennictwo

- Burdge G.C., Wootton S.A.: Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Brit. J. Nutr.* 2002, **88**, 411-420.
- Givens D.L., Cottrill B.R., Davies M., Lee P.A., Mansbridge R.J., Moss A.R.: Sources of n-3 polyunsaturated fatty acids additional to fish oil for livestock diets – a review. *Nutr. Abstr. Rev.* 2000, **70**, 1-19.
- Smith, C. E., Freeman, L. M., Rush, E. J., Cunningham, M. S., & Biourge, V.: Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 265-73.
- Laurent, G., Moe, G., Hu, X., Holub, B., Leong-Poi, H., Trogadis, J., Connolly K., Courtman D., Strauss B.H., Dorian, P.: Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model. *Cardiovasc Res.* 2008, **77**, 89-97.
- Bauer, E. J. (1995). Evaluation and dietary considerations in idiopathic hyperlipidemia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206(11), 1684-1688.
- Saker, E. K., Eddy, A. L., Thatcher, C. D., Kalnitsky, J.: Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. *J. Nutr.* 1998, **128**, 2645S-2647S.
- Oarada M., Tsuzuki T., Gono T., Igarashi M., Kamei K., Nikawa T., Hirasaka K., Ogawa T., Miyazawa T., Nakagawa K., Kurita N.: Effects of dietary fish oil on lipid peroxidation and serum triacylglycerol levels in psychologically stressed mice. *Nutrition* 2008, **24**, 67-75.
- Chen J., Jiang Y., Liang Y., Tian X., Peng C., Ma K.Y., Liu J., Huang Y., Chen Z.Y.: DPA n-3, DPA n-6 and DHA improve lipoprotein profiles and aortic function in hamsters fed a high cholesterol diet. *Atherosclerosis* 2012, **221**, 397-404.
- Jacobson T.A.: Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, **87**, 1981-1990.
- Schacky C. von: N-3 PUFA in CVD: influence of cytokine polymorphism. *Proc. Nutr. Soc.* 2007, **66**, 166-70.
- Murphy M.G., Wright V., Scott J., Timmons A., Ackman R.G.: Dietary menhaden, seal, and corn oils differentially affect lipid and ex vivo eicosanoid and thiobarbituric acid-reactive substances generation in the guinea pig. *Lipids* 1999, **34**, 115-124.
- Holy E.W., Forestier M., Richter E.K., Akhmedov A., Leiber F., Camici G.G., Mocharla P., Lüscher T.F., Beer J.H., Tanner F.C.: Dietary α -linolenic acid inhibits arterial thrombus formation, tissue factor expression, and platelet activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011, **31**, 1772-1780.
- Ogawa A., Suzuki Y., Aoyama T., Takeuchi H.: Dietary α -linolenic acid inhibits angiotensin-converting enzyme activity and mRNA expression levels in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *J. Oleo. Sci.* 2009, **58**, 355-360.
- Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J., Schiermeyer-Dunkhase B., Vetter H.: Alteration of prostaglandin E2 and leukotriene B4 synthesis in chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1996, **43**, 1508-1512.
- Hillier K., Jewell R., Dorrell L., Smith C.L.: Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1991, **32**, 1151-1155.
- Guarner F., Vilaseca J., Malagelada J.R.: Dietary manipulation in experimental inflammatory bowel disease. *Agents Actions. Spec No* 1992:C10-4.
- Empey L.R., Jewell L.D., Garg M.L., Thomson A.B.R., Clandinin M.T., Fedorak R.N.: Fish oil-enriched diet is

- mucosal protective against acetic acid-induced colitis in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991, **69**, 480-487.
18. Dubuquoy L., Bourdon C., Peuchmaur M., Leibowitz M.D., Nutten S., Colomel J.E., Auwerx J., Desreumaux P.: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: a new target for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2000, **24**, 719-724.
 19. Takagi T., Naito Y., Tomatsuri N., Handa O., Ichikawa H., Yoshida N., Yoshikawa T.: Pioglitazone, a PPAR-gamma ligand, provides protection from dextran sulfate sodium-induced colitis in mice in association with inhibition of the NF-kappaB-cytokine cascade. *Redox. Rep.* 2002, **7**, 283-289.
 20. Calviello G., Di Nicuolo F., Gragnoli S., Piccioni E., Serini S., Maggiano N., Tringali G., Navarra P., Ranalletti F.O., Palozza P.: N-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1 alpha induction pathway. *Carcinogenesis* 2004, **25**, 2303-2310.
 21. Liu X., Connolly J., Rose D.: Eicosanoid as mediators of linoleic-acid stimulated invasion and type-IV-collagenase production by a metastatic human breast-cancer cell line. *Clin. Exp. Metastasis.* 1996, **14**, 145-52.
 22. Ng Y., Barhoumi R., Tjalkens R.B., Fan Y.Y., Kolar S., Wang N., Lupton J.R., Chapkin R.S.: The role of docosahexaenoic acid in mediating mitochondrial membrane lipid oxidation and apoptosis in colonocytes. *Carcinogenesis* 2005, **26**, 1914-1921.
 23. Mukutmoni-Norris M., Hubbard N., Erickson K.L.: Modulation of murine mammary tumor vasculature by dietary n-3 fatty acids in fish oil. *Cancer Let.* 2000, **150**, 101-109.
 24. Iwamoto S., Senzaki H., Kiyozuka Y., Ogura E., Takada H., Hioki K., Tsubura A.: Effects of fatty acids on liver metastasis of ACL-15 rat colon cancer cells. *Nutr. Cancer.* 1998, **31**, 143-150.
 25. Ouellet M., Emond V., Chen Ch.T., Julien C., Bourasset F., Oddo S., LaFerla F., Bazinet P.R., Calon F.: Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: An in situ cerebral perfusion study. *Neurochem. Internat.* 2009, **55**, 476-482.
 26. Walczewska A., Stepien T., Bewicz-Binkowska D., Zgórzynska E.: Rola kwasu dokozaheksaenowego w czynności komórek nerwowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2011, **65**, 314-327.
 27. Pawlosky, J., Denkins, Y., Ward, G., & Salem, J. N.: Retinal and brain accretion of long-chain polyunsaturated fatty acids in developing felines: the effects of corn oil-based maternal diets. *Am J Clin Nutr.* 1997, **65**, 465-472.
 28. Boudraut C., Bazinet P.R., Ma D.W.L.: Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *J Nutri. Biochem.* 2009, **20**, 1-10.
 29. Borrás D., Ferrer I., Pumarola M.: Age-related changes in the brain of the dog. *Vet. Pathol.* 1999, **36**, 202-211.
 30. Dodd, C. E., Zicker, S. C., Jewell, D. E.: Can a fortified food affect behavioral manifestations of age-related cognitive decline in dogs? *Vet Med.* 2003, **98**, 396-408.
 31. Re, S., Zanoletti, M., Emanuele, E.: Aggressive dogs are characterized by low omega-3 polyunsaturated fatty acid status. *Vet Res Comm.* 2008, **32**, 225-230.
 32. Scorza, F. A., Cavalheiro, A. E., Arida, M. R., Terra, C. V., Scorza, A. C., Ribeiro, M. O., Cysneiros, M. R.: Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: a case study. *Epilepsy Behav.* 2009, **15**, 527-8.
 33. Bojarowicz, H., Woźniak, B.: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz ich wpływ na skórę. *Probl Hig Epidemiol.* 2008, **89**, 471-475.
 34. Szczepanik M., Wilkołek P.: Rola zaburzeń bariery skórnej w atopowym zapaleniu skóry u psów. *Życie Wet.* 2012, **87**, 672-674.
 35. Abba, C., Mussa, P., Vercelli, A., & Raviri, G.: Essential fatty acids supplementation in different-stage atopic dogs fed on a controlled diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2005, **89**, 2003-2007.
 36. Piekutowska, A., Pin, D., Rème, A. C., Gatto, H., Haftek, M.: Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol.* 2008, **138**, 197-203.
 37. Kacalak-Rzepka, A., Bielecka-Grzela, S., Klimowicz, A., Wesolowska, J., & Maleszka, R.: Sucha skóra jako problem dermatologiczny i kosmetyczny. *Annales Academiae Medicae Stetinensis* 2008, **54**, 54-57.
 38. Szczepanik, M., Wilkołek, P.: Atopowe zapalenie skóry u kotów. *Życie Wet.* 2011, **86**, 281-286.
 39. Logas, D., Kunkle, G. A.: Double-blinded crossover study with marine oil supplementation containing high-dose icosapentaenoic acid for the treatment of canine pruritic skin disease. *Vet Dermatol.* 1994, **5**, 99-104.
 40. Campbell, K. L. Clinical use of fatty acid supplements in dogs. *Vet Dermatol.* 1993, **4**, 167-173.
 41. Rivers, J. P.: Essential fatty acids in cats. *J Small Anim Pract.* 1982, **23**, 563-576.
 42. MacDonald, M. L., Anderson, B. C., Rogers, Q. R., Bufington, A. C., Morris, J. G.: Essential fatty acid requirements of cats: Pathology of essential fatty acid deficiency. *Am J Vet Res.* 1984, **45**, 1310-1317.
 43. Gluza, E., Skoczynska, A.: Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w ochronie skóry przed działaniem szkodliwych czynników. *Kosmetologia Estetyczna* 2012, **1**, 31-34.