

О возможности использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в терапии и профилактике тромбофилий. Биоинформационный анализ данных молекулярной физиологии и доказательной медицины*

¹ ГБОУ ВПО
«Ивановская
государственная
медицинская
академия»
Минздравсоцразвития
России

² РСЦ «Институт
микроэлементов
ЮНЕСКО», Москва

³ ФГБУН
«Вычислительный
центр им.
А.А. Дородницына»
РАН

⁴ ФГБУ «НИИ
акушерства
и гинекологии
им. Д.О. Отта»
СЗО РАМН

Д.м.н., проф. О.А. ГРОМОВА^{1,2}, к.физ-мат.н. И.Ю. ТОРШИН³,
к.м.н. Н.В. КЕРИМКУЛОВА¹, д.м.н. Е.В. МОЗГОВАЯ⁴, О.А. ЛИМАНОВА¹

Повышенная склонность к тромбообразованию (тромбофилия) играет значительную роль в этиологии не только сердечно-сосудистых и цереброваскулярных, но и акушерско-гинекологических заболеваний. Исследования экспериментальной фармакологии показывают, что баланс омега-3/омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) важен для поддержания физиологически необходимых уровней свертываемости крови. В статье рассмотрены основные физиологические механизмы возникновения тромбофилий (синтез тромбосана, гиперкоагуляция, воспаление эндотелия сосудов, антифосфолипидный синдром, нарушения липидного профиля, эндокринные нарушения, структура соединительной ткани) и представляются результаты систематического анализа молекулярных эффектов влияния омега-3 ПНЖК на тромбообразование. Результаты клинических исследований позволяют утверждать: омега-3 ПНЖК воздействуют на большинство из этих факторов, что обуславливает их дезагрегационные и антикоагулянтные свойства. Приводятся данные доказательной медицины по антитромботическим эффектам омега-3 ПНЖК, которые, в частности, показывают целесообразность использования данных средств для преодоления аспириновой резистентности и в сочетанной терапии с другими препаратами. Обсуждается роль омега-3 ПНЖК в акушерско-гинекологической практике (тромбозы при невынашивании, гестозе, флебопатиях, нарушение маточно-плацентарного кровотока и т.д.). Авторами сделан вывод о том, что понимание механизмов воздействия омега-3 ПНЖК на коагуляцию на молекулярном уровне способствует более эффективному ведению пациенток и адекватному планированию исследований с позиций доказательной медицины в акушерстве и гинекологии.

* Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 09-07-12098, 09-07-00212-а и 09-07-00211-а.



Введение

Тромбофилия, то есть повышенная склонность к тромбообразованию, является одной из патогенетических основ патологии стенок кровеносных сосудов. К органам, особо нуждающимся в хорошо разветвленном кровотоке, относятся миокард, головной мозг, почки, печень и плацента. При нарушениях кровотока вследствие тромбофилии функции всех этих органов неизбежно страдают.

Гемостаз – основной процесс тромбообразования – сложный физиологический процесс, посредством которого происходит переход крови из текучего и жидкого состояния в сгущенное и нетекучее и обратно. Система гемостаза представляет собой совокупность молекулярных механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови и целостности кровеносных сосудов. Гемостаз может быть подразделен на четыре основных этапа:

- 1) локальная вазоконстрикция для ограничения кровяного потока в месте повреждения;
- 2) активизация тромбоцитов и образования первоначального тромба на месте повреждения;
- 3) перекрестное сшивание первоначального тромба посредством фибриновых нитей (коагуляция);
- 4) частичное, а затем полное растворение фибринового сгустка для восстановления нормального потока крови (фибринолиз).

Система коагуляции далеко не единственный фактор, влияющий на тромбообразование (рис. 1) [1]. Следует сказать также об атеросклеротических бляшках, сужающих просвет сосуда, провоспалительных процессах, инициирующих агрегацию тромбоцитов с образованием тромба, и т.д. Вопросы, связанные с тромбообразованием, особенно актуальны при беременности, которая сама по себе является гиперкоагуляционным состоянием [2]. Нарушения баланса свертывания крови являются одним из ведущих факторов риска возникновения патологий беременности

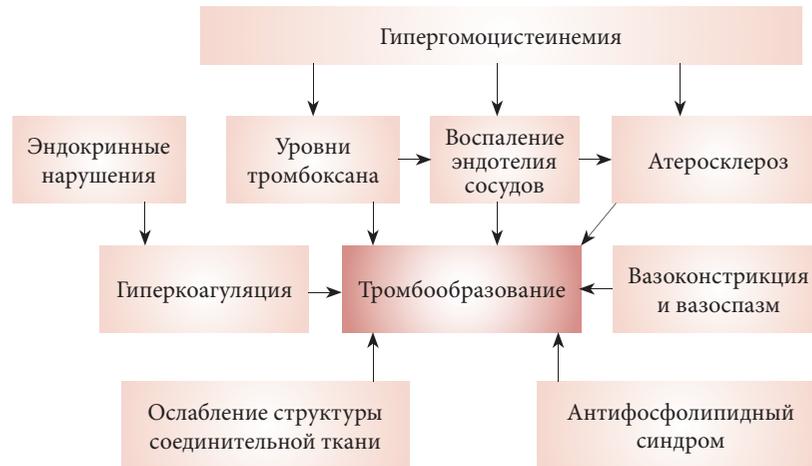


Рис. 1. Основные патофизиологические процессы, способствующие тромбообразованию

(невынашивание, замедление и остановка роста плода, преждевременные роды, артериальная гипертензия) [3, 4]. Невынашивание встречается в 1–10% случаев и в 50–60% случаев является идиопатическим [5–7]. Для сохранения беременности необходимо нормальное функционирование тромбоцитов и системы свертывания крови в период инвазии трофобласта и формирования плаценты.

Эпидемиологические исследования и рандомизированные клинические испытания показали, что омега-3 ПНЖК способствуют снижению риска сосудистой патологии в терапии и акушерстве. В предотвращение кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии вносят свой вклад самые различные биологические и молекулярные эффекты омега-3 ПНЖК, такие как противовоспалительный [8], сосудорасширяющий [9], антиаритмический [10], антиатерогенный [11, 12] и антиагрегантный [13]. Детальные молекулярные механизмы действия омега-3 ПНЖК достаточно сложны и активно исследуются в настоящее время. Понимание этих механизмов важно для разработки будущих стратегий профилактики и лечения воспалительных и сосудистых заболеваний [14].

В настоящей статье будут проанализированы физиологические

и молекулярные механизмы воздействия тромбообразования омега-3 ПНЖК (в том числе таких как докозагексаеновая кислота (ДГК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК)) на каждый из процессов, стимулирующих тромбообразование: синтез тромбоксана, коагуляцию, воспаление эндотелия сосудов, атеросклероз, структуру соединительной ткани и вазоконстрикцию.

В связи с тем что к настоящему времени имеется значительное количество публикаций, посвященных омега-3 ПНЖК (более 30 тыс.), поиск репрезентативных публикаций по данному вопросу значительно затруднен. Нами был разработан и использован специальный математический формализм [15–20] для решения проблемы высокоточного поиска специализированной научной литературы. Используя различные комбинации наиболее информативных терминов, проведен полный поиск среди 30 тыс. публикаций по омега-3 ПНЖК и установлен список из 73 работ, которые были проанализированы при написании данной статьи.

Синтез тромбоксанов, активация тромбоцитов и омега-3 ПНЖК

Тромбоксаны образуются в каскаде биотрансформаций арахидоновой кислоты (АРК) (рис. 2)

акушерство

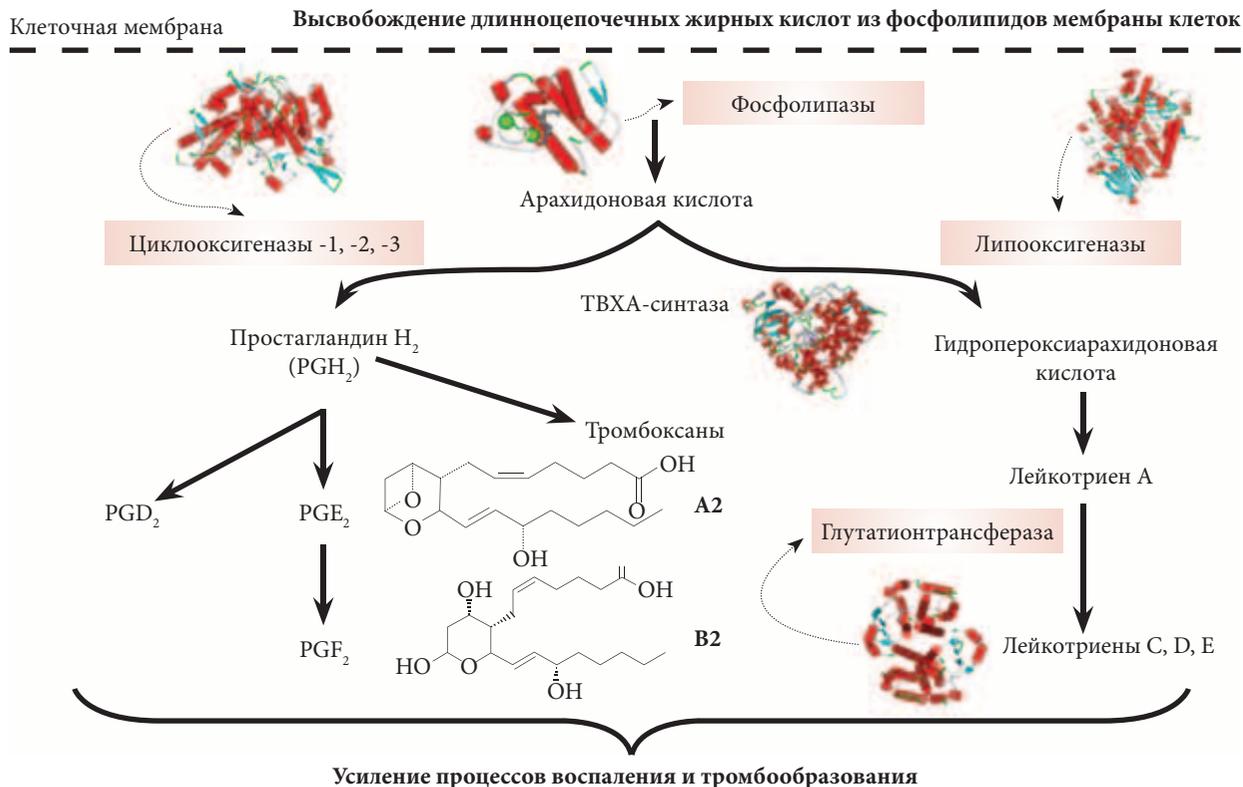


Рис. 2. Каскад биотрансформаций арахидоновой кислоты и химические структуры тромбоксанов А2 и В2

и названы так вследствие их очевидного участия в тромбообразовании. Действительно, тромбоксаны являются мощными вазоконстрикторами и способствуют агрегации тромбоцитов – принципиально важных клеток для образования тромбов. Тромбоциты – это клетки 2–3 мкм в диаметре, не имеющие ядра и являющиеся результатом фрагментации мегакариоцитов, гигантских клеток-предшественников. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов, как правило, составляет 5–9 дней. В тромбоцитах содержатся тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста бета, которые играют значительную роль в восстановлении и регенерации соединительной ткани [21].

Тромбоксан-синтетаза тромбоцитов преобразует простагландин H_2 (производное АРК) в тромбоксаны, которые, в свою

очередь, действуют на другие тромбоциты, соединяясь со специальным Gq-белок-связывающим рецептором, известным как тромбоксанный рецептор (ТВХА2R) [22]. Тромбоциты, активированные тромбином, начинают производить многочисленные окисленные формы АРК посредством 12-липоксигеназы. Из этих окисленных форм АРК только некоторые являются специфическими активаторами агрегации тромбоцитов. Например, из 14 исследованных продуктов окисления АРК только производное 15-F₂-изопропан значимо активировало тромбоциты [23]. Омега-3 ПНЖК, вытесняя все продукты биотрансформаций АРК, в том числе 15-F₂-изопропан, способствуют снижению синтеза тромбоксанов и агрегации тромбоцитов.

В эксперименте прием ДГК и ЭПК на фоне снижения приема АРК сопровождался уменьшением

синтеза тромбоксана А2 (ТХА2) и простагландина I₂ (PGI₂) в тромбоцитах и в ткани аорты [24]. При этом наблюдалось снижение экспрессии генов тромбоцитарного фактора роста и тромбоцит-активирующего фактора [25]. При оценках активности ферментов в гомогенате печени омега-3 ПНЖК увеличивалась активность каталазы на 183%, а активность глутатионтрансферазы – на 34–39%. При этом уровень тромбоксана В2 в сыворотке снижался на 42%; степень и скорость агрегации тромбоцитов значительно уменьшились [26]. Наиболее очевидным молекулярным механизмом антиагрегантных эффектов омега-3 ПНЖК является воздействие на каскад арахидоновой кислоты. Омега-3 ПНЖК и их производные взаимодействуют практически с каждым из ферментов каскада АРК, замедляя синтез провоспалительных эйкозаноидов



и стимулируя синтез противовоспалительных эйкозаноидов и докозаноидов [27]. Кроме того, омега-3 ПНЖК тормозят синтез тромбоксанов и активность циклооксигеназы, являющейся целевым белком воздействия аспирина, взаимодействуя с тромбоксан-синтетазой.

Производное ДГК, известное как нейпротектин D1, ингибирует агрегацию тромбоцитов при концентрации порядка 10^{-7} моль/л. Ингибирование агрегации тромбоцитов нейпротектином D1 наблюдалось при различных способах индукции: коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном. Дальнейшие биохимические исследования показали, что антиагрегантный эффект нейпротектина D1 осуществляется как через снижение активности циклооксигеназы, так и путем связывания с рецепторами тромбоксана [28].

Проведено исследование с участием 12 здоровых добровольцев в возрасте 53–65 лет, которые принимали последовательно 200, 400, 800 и 1600 мг/сут ДГК (каждая доза в течение 2 недель). Прием омега-3 ПНЖК привел к увеличению уровней ДГК в фосфолипидах тромбоцитов. Уже при дозах в 400 и 800 мг/сут ДГК реактивность тромбоцитов на АДФ и АРК значительно уменьшилась [29].

Антиагрегантный эффект омега-3 ПНЖК был продемонстрирован в исследовании, в которое было включено 59 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Участники принимали 4 г/сут ДГК или плацебо (оливковое масло) в течение 6 недель. По сравнению с группой плацебо, прием ДГК значительно снижал коллаген-индуцированную (на 16%, $p = 0,05$) и тромбоксан-B2-индуцированную (на 18%, $p = 0,03$) агрегацию тромбоцитов [30].

В другом исследовании 20 здоровых добровольцев были рандомизированы на получение либо 4 г/сут этиловых эфиров омега-3 ПНЖК, либо 4 г/сут плацебо (оливковое масло) в течение

4 месяцев. Прием омега-3 ПНЖК статистически значимо увеличивал уровни ЭПК и ДГК в плазме. Наблюдалось значительное снижение чувствительности тромбоцитов к коллагену, снижение уровней тромбоксана TxB2 в сыроворотке и в моче [31–33].

Коагуляция и омега-3 ПНЖК

Молекулярные механизмы коагуляции крови хорошо изучены. Эти механизмы включают собственную каскад коагуляции (активация которого приводит к образованию фибриновых волокон и сеток, стабилизирующих структуру тромба) и фибринолитический каскад (осуществляющий деградацию тромба посредством гидролиза фибриновой сетки). Процессы коагуляции и фибринолиза занимают особое место в гемостазе, так как именно они приводят к образованию устойчивых тромбов, которые при соответствующих условиях вызывают тромбоз.

Взаимосвязь омега-3 ПНЖК и процессов коагуляции неоднозначна. В то время как влияние омега-3 ПНЖК на агрегацию тромбоцитов точно установлено, воздействие омега-3 ПНЖК и их производных на процессы коагуляции изучено меньше. С одной стороны, омега-3 ПНЖК не приводили к изменениям в экспрессии генов каскада свертывания крови [34]. С другой стороны, имеются данные экспериментальных, биохимических и клинических исследований, указывающие на антикоагулянтные эффекты омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК вызывают улучшение реологических свойств крови и коагуляции на моделях атеросклероза, созданного мегадозами холекальциферола (600 000 МЕ/кг), по сравнению с контрольной группой. Прием омега-3 ПНЖК снижает вязкость плазмы ($1,6 \pm 0,2$ мПа·с, омега-3; $1,8 \pm 0,2$ мПа·с, контроль) и увеличивает протромбиновое время ($13,9 \pm 0,6$ и $10,7 \pm 0,3$ с), тормозя образование атеросклеротических бляшек ($p < 0,05$) [35].

У беременных, особенно склонных к тошноте, для компенсации дефицита омега-3 ПНЖК необходимо применять препараты омега-3 ПНЖК с достаточной степенью очистки не только от тяжелых металлов (ртуть, кадмий), но и от запаха рыбы (такие как Омегамма).

В экспериментах на животных крысы со спонтанным диабетом получали этиловый эфир ЭПК или гомогенизированное свиное сало путем введения через зонд (300 мг/кг/сут, 52 недели). По сравнению с контрольной группой, прием ЭПК не только способствовал подавлению АДФ-индуцированной и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, но и оказывал положительное влияние на коагуляцию. Прием омега-3 ПНЖК значительно улучшал параметры коагуляции (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, активность факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII и антитромбина III) и параметры фибринолиза (плазминоген, тканевой активатор плазминогена, альфа-2-ингибитор плазмина и ингибитор активатора плазминогена). Кроме этого, ЭПК значительно увеличивала миграционную активность сосудистых эндотелиальных клеток и уменьшала связывание эндотелиальными клетками фактора роста эндотелия сосудов [36, 37].

Омега-3 ПНЖК эффективно тормозят избыточное тромбообразование. Добровольцы с избыточной массой тела (но не с ожирением) получали по 3 г/сут омега-3 ПНЖК в течение 4 недель. Прием омега-3 ПНЖК приводил к снижению уровней триглицеридов в плазме, уровня активации тромбоцитов, а также

к снижению плазменных уровней фибриногена и фактора V. Прием омега-3 ПНЖК не влиял на витамин-К-зависимые факторы свертывания крови [38], несмотря на то что в эксперименте ДГК и ЭПК снижают синтез витамина К в печени [39].

В крови пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдается повышение уровня микрокаспады коагуляции, известный как «тканевой фактор». Циркуляция этих микрокаспад в крови способствует увеличению ве-

роятности протромботических и провоспалительных реакций. В группе 46 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, участники были рандомизированы на получение либо 5,2 г/сут омега-3 ПНЖК (n = 23), либо плацебо (оливковое масло, n = 23) в течение 12 недель. Концентрация микрокаспад тканевого фактора в крови была снижена в группе принимавших омега-3 ПНЖК (от $431 \times 10^6/\text{л}$ до $226 \times 10^6/\text{л}$, $p < 0,05$), в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось [40].

Производные омега-3 ПНЖК, воспаление и эндотелий кровеносных сосудов

Во время беременности значительно повышается риск развития воспалительных процессов. У многих беременных буквально с первой недели наблюдается хроническая заложенность носа, обостряются аллергические реакции, часто повышаются биохимические маркеры воспаления (фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок, иммуноглобулин E, интерлейкин 1 и др.). Во-первых, это связано с реакцией иммунной системы матери на ткани плода. Во-вторых, воспалительный компонент необходим для успешного прикрепления и инвазии трофобласта [41]. В-третьих, активация иммунной системы матери важна и для защиты плода от возможных внутриутробных инфекций, поскольку по меньшей мере 25% всех преждевременных родов обусловлены именно внутриутробными инфекциями [42]. Следует подчеркнуть, что при физиологической беременности параллельно с активацией процессов воспаления также активируются и процессы физиологического разрешения (окончания) воспаления, которые требуют достаточной обеспеченности омега-3 ПНЖК. При недостатке омега-3 ПНЖК баланс между воспалением – разрешением воспаления нарушается, и воспаление переходит в хроническую стадию, что может стать причиной патологии беременности.

Хроническое воспаление поддерживается провоспалительными медиаторами, в том числе лейкотриенами и простагландинами, синтезируемыми из омега-6 арахидоновой кислоты. Разрешение воспаления не происходит «само собой» вследствие уменьшения провоспалительных хемотаксических сигналов, а является активным процессом, регулируемым специфическими липидными медиаторами – образующимися из омега-3 ПНЖК резолвинами и нейпропектинами. Эти сиг-

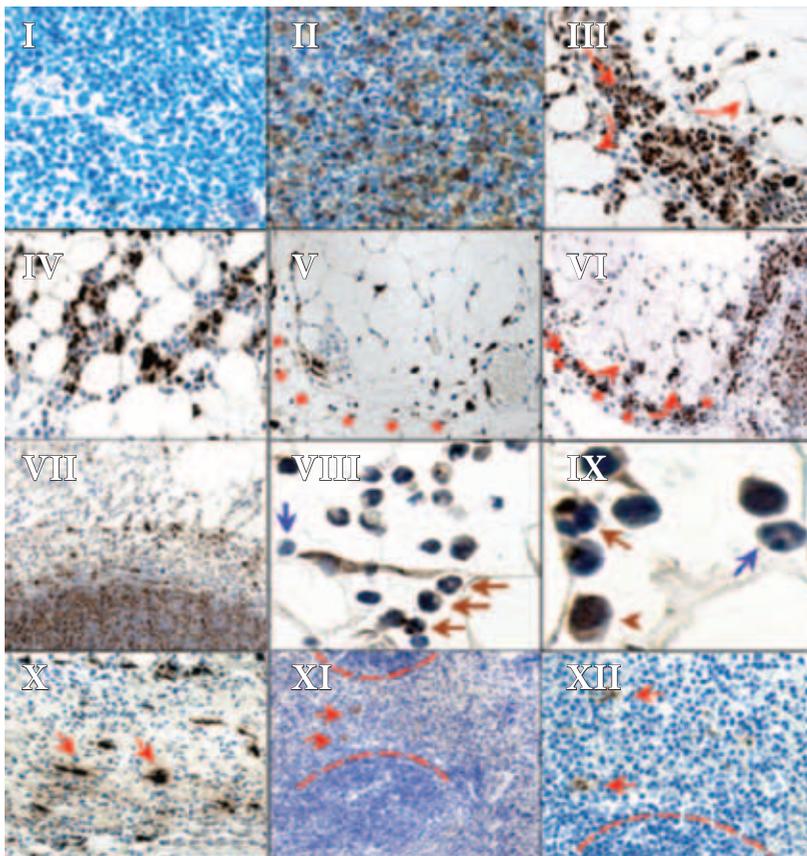


Рис. 3. Активное удаление лейкоцитов из воспалительного экссудата*

* Адаптировано по [43].

(I) Отслеживание меченых лейкоцитов через 24 часа после впрыскивания метки в отсутствие первичных антител к метке; (II) при наличии первичных антител к метке (коричневые частицы). (III) Дренаж лимфы (стрелки). (IV) Лейкоциты в периваскулярной жировой ткани. (V) Лимфатические сосуды (звездочки) доставляют лейкоциты непосредственно к кровеносным сосудам. (VI) Меченые лейкоциты в афферентных лимфатических сосудах (звездочки). (VII) В лимфатических узлах меченые лейкоциты скапливаются в областях коры. (VIII, IX) Лейкоциты: моноциты/макрофаги (кончики стрелок), неапоптозирующие полиморфонуклеарные лимфоциты с меткой (коричневые стрелки) или без метки (синие стрелки). (X) Дендритоподобные меченые лейкоциты в афферентных лимфатических сосудах (стрелки). (XI, XII) Меченые лейкоциты в селезенке.

нальные молекулы предотвращают чрезмерное воспаление, тормозят инфильтрацию лейкоцитов, способствуют удалению микробов и апоптозирующих клеток, ускоряя физиологическое разрешение острого воспаления и обеспечивая возвращение к нормальному тканевому гомеостазу [8]. Сам термин «резолвин» происходит от англ. resolution of inflammation – разрешение воспаления. Действительно, резолвин E1 (RvE1) уже в нанограммовых количествах способствует удалению избытка фагоцитов во время острого воспаления посредством регуляции инфильтрации лейкоцитов и увеличения поглощения макрофагами апоптозирующих нейтрофилов как *in vitro*, так и *in vivo* [43] (рис. 3).

Биологические эффекты всех эйкозаноидов, в том числе резолвинов и нейпротектинов, опосредуются специфическими эйкозаноидными рецепторами (рис. 4). Большинство эйкозаноидных рецепторов передают сигнал через G-белки. Как правило, эффекты резолвинов опосредуются рецепторами CMKLR1 (хемокин-подобный рецептор 1, также обозначаемый ChemR23), GPR32 (G-белок-связанный рецептор 32), LTB4R (рецептор лейкотриена B4) и LXA4R (рецептор липоксина, или FPR2/ALXR-рецептор) [8].

Резолвин E1 – производное эйкозапентаеновой кислоты, генерируемое в процессе физиологического разрешения воспаления. В концентрациях 10–100 нмоль/л резолвин E1 регулирует экспрессию лейкоцитами молекул межклеточной адгезии, значительно (в среднем на 20–25%) снижает взаимодействие лейкоцитов с эндотелием венул [44] и снижает риск тромбообразования. При этом наблюдается значительное снижение числа лейкоцитов, претерпевающих адгезию к эндотелиальному слою сосудов.

Атеросклероз и омега-3 ПНЖК

Потребность плода в строительных материалах (в частности,

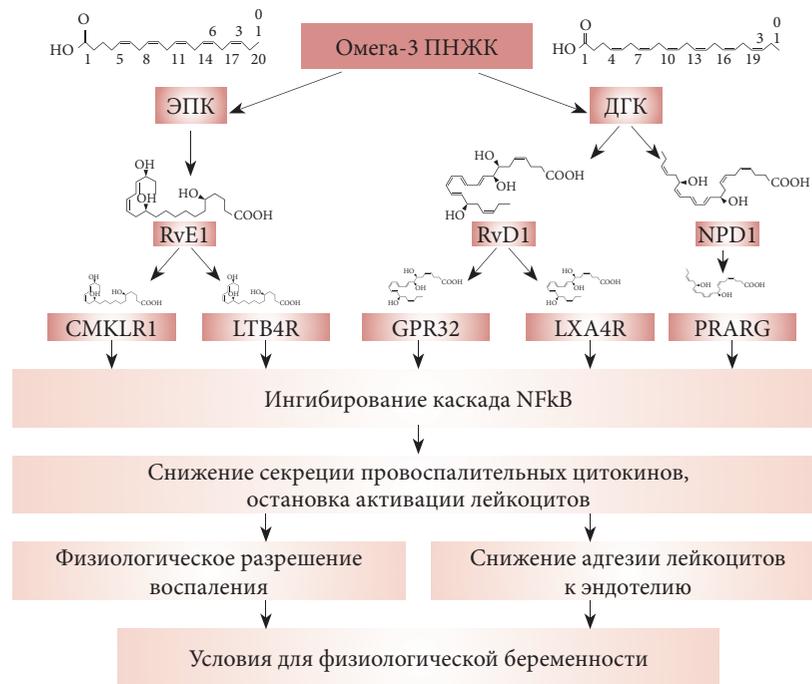


Рис. 4. Молекулярные механизмы воздействия резолвинов и нейпротектинов на процесс физиологического окончания (разрешения) воспаления*

* Адаптировано по [8].

в жирах) приводит к интенсификации жирового обмена и повышению уровня липидов в крови беременной. Как правило, беременность наступает в возрасте 18–35 лет, когда сосуды находятся в хорошем состоянии. Однако неправильное питание, ожирение приводят к тому, что в последнее время атеросклероз «молодеет» и начинает оказывать все большее влияние на течение беременности и здоровье женщин. Образование атеросклеротических бляшек провоцируется повышенным уровнем воспаления эндотелия сосудов и избыточными концентрациями липидов в плазме крови. Липиды, полученные из пищи, преобразуются в тонкой кишке в жировые частицы размером 200–500 нм, известные как хиломикроны. На 99% (по объему) хиломикроны состоят из триглицеридов, стабилизированных аполипопротеинами. Если беременная употребляет больше жиров, чем требуется ее организму и организму

плода, избыток триглицеридов и холестерина экспортируются из печени в кровь в форме частиц липопротеина очень низкой плотности. Если диета беременной не сбалансирована по жирам, у пациентки происходит депонирование липопротеинов низкой плотности на стенках сосудов, в том числе сосудов плаценты. Атеросклероз, сопровождающийся хроническим воспалением эндотелия сосудов, особенно ярко проявляется в разветвленной сети мелких сосудов плаценты, приводя к микротромбообразованию и нарушению маточно-плацентарного кровотока.

Уменьшая выраженность воспаления, омега-3 ПНЖК способствуют профилактике атеросклероза [2]. Кроме того, омега-3 ПНЖК содействуют снижению уровня триглицеридов плазмы [11, 12] и предотвращают накопление холестерина в атеросклеротических бляшках [45]. Данные эффекты, вероятно, опосредуются транскрипционными фак-

торами – рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs: PPAR-альфа и PPAR-гамма), стимулирующими бета-окисление липидов [46], и белком, связывающим стерол-регуляторный элемент (sterol regulatory element binding proteins, SREBP), изменяющим транскрипцию генов, вовлеченных в метаболизм холестерина, триглицеридов и жирных кислот [47].

Полногеномное исследование действия омега-3 ПНЖК на генную экспрессию в клетках печени показало:

- повышение экспрессии генов, способствующих окислению и деградации липидов;
- снижение экспрессии генов, способствующих синтезу липидов (гамма-глутамил-карбоксилаза, ряд транскрипционных факторов).

Таким образом, гиполипидемическое влияние омега-3 ПНЖК связано непосредственно с изменениями экспрессии генов метаболизма жирных кислот [34].

В эксперименте были изучены различия эффектов ДГК и ЭПК на агрегацию тромбоцитов при гиперхолестеринемии. Омега-3 ПНЖК принимались в количестве 300 мг/кг/сут в течение 12 недель. Диета с высоким содержанием холестерина значительно увеличивала агрегацию тромбоцитов. Напротив, прием ДГК значительно уменьшал агрегацию [48].

Сравнение пациентов с гиперлипидемией и пациентов контрольной группы показало, что экспрессия маркеров активации тромбоцитов (CD62P, CD63, PAC-1, аннексин V) была выше при гиперлипидемии и сахарном диабете 2 типа. После приема эйкозапентаеновой кислоты уровни маркеров CD62P, CD63, аннексина V и микрочастиц селектина SE существенно снизились [49].

Омега-3 ПНЖК и вазоконстрикция

Женщины во время беременности часто испытывают стрессорные воздействия. Следствием возрастающего постоянного стресса является хроническое повышение уровней катехоламинов (адреналина и норадреналина) в плазме крови. Физиологические воздействия катехоламинов многообразны: они увеличивают частоту сердечных сокращений и объем выброса крови, повышают артериальное давление, гликогенолиз и липолиз. Одним из основных эффектов катехоламинов является вазоконстрикция, которая нарушает кровообращение в системе «мать – плацента – плод» и способствует тромбообразованию. ЭПК и ДГК конкурируют с АРК путем взаимодействия с циклооксигеназами и липоксигеназами, что не только снижает синтез провоспалительных простаноидов, но и стимулирует синтез простаноидов, способствующих вазодилатации [50, 51].

Омега-3 ПНЖК влияют на тонус сосудов, увеличивая высвобождение оксида азота (NO) [52], снижая уровни вазоконстрикторных простагландинов, в том числе тромбоксана A₂ [53]. Омега-3 ПНЖК способствуют снижению артериального давления при приеме в дозе 3–4 г/сут [54, 55] и усиливают гипотензивное действие других препаратов при ограничении потребления соли у пациентов с солезависимой формой гипертонии. Эпидемиологические исследования демонстрируют отчетливую взаимосвязь между

потреблением рыбы и вазодилатацией [56, 57]. В эксперименте ДГК и ЭПК в микромолярных концентрациях ингибировали констрикторные реакции, вызываемые в аорте агонистами альфа-адренорецепторов [58], вызывающих сильнейший вазоконстрикторный эффект.

Как уже говорилось, омега-3 ПНЖК воздействуют на вазодилатацию через NO. В исследовании у 563 пациентов потребление омега-3 ПНЖК сопровождалось значительным повышением уровня аргинина в плазме ($p < 0,05$) [59]. Как известно, аргинин необходим для синтеза NO. В эксперименте омега-3 ПНЖК способствовали экспрессии индуцибельной синтетазы окиси азота, снижению экспрессии гена эндотелина (ET1) и уровня эндотелина в плазме. По-видимому, эти изменения и соответствуют вазодилатации при приеме омега-3 ПНЖК.

Структура соединительной ткани

Соединительная ткань образует наружный каркас кровеносного сосуда. При беременности достаточно часто наблюдается дефицит соединительной ткани [60], в результате чего страдает наружная оболочка сосудов, увеличивается частота микроповреждений сосудов и склонность к тромбообразованию. Омега-3 ПНЖК обладают противовоспалительными свойствами, что прямо или косвенно оказывает воздействие на состояние артериальных стенок [61]. Кроме того, имеющиеся данные о положительном влиянии омега-3 ПНЖК на состояние костной ткани и ранозаживление указывают, что они могут воздействовать на состояние различных видов соединительной ткани через другие механизмы.

Омега-3 и омега-6 ПНЖК модулируют активность рецепторного белка RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B), который находится на остеокластах и вызывает резорбцию кости. При этом

Субстанция Омегамамы “Ropufa 30 n-3” (DSM, Швейцария) имеет высокую степень очистки и не обладает рыбным запахом. Качество субстанции подтверждено европейским сертификатом качества. Омегамамы официально разрешены к применению во время беременности.



омега-6 АРК вызывает повышение активности остеокластов и резорбцию кости, а синтезируемые из омега-3 ПНЖК резолвины, напротив, подавляют вызванную воспалением резорбцию кости [62]. ДГК увеличивает минеральную плотность кости у взрослых [63], а содержание омега-3 ПНЖК в пуповине значимо коррелирует с костной массой у здоровых новорожденных [64]. Омега-3 ПНЖК улучшают процессы заживления, при этом образуются более зрелые коллагеновые фибриллы с оптимальным содержанием коллагена типа III [65].

Клинические и эпидемиологические исследования антитромботических эффектов омега-3 ПНЖК

Рассмотрим данные крупных эпидемиологических исследований по использованию в терапии и профилактике тромботических осложнений стандартизированных препаратов на основе омега-3 ПНЖК (рис. 5).

В исследовании М.К. Larson и соавт. (2011) 30 здоровых добровольцев получали 3400 мг/сут ЭПК + ДГК в течение 28 дней. Прием омега-3 ПНЖК привел к уменьшению количества тромбоцитов на 6,3% и одновременно к снижению коллаген-опосредованной активации тромбоцитов на 50% [66].

Еще раз отметим роль диеты, богатой омега-3 ПНЖК, в профилактике проагрегантных и прокоагулянтных состояний у беременных. Регулярное включение в пищу специальных сортов жирной рыбы с высоким содержанием омега-3 ПНЖК (сардины, анчоусы, сельдь, скумбрия, палтус и др.) может способствовать значительному снижению риска развития сосудистых осложнений. Следует принимать во внимание степень экологической чистоты морепродуктов: многие сорта рыбы с длинным жизненным циклом накапливают ртуть, кадмий и другие токсичные элементы.



Рис. 5. Механизмы воздействия омега-3 ПНЖК на профилактику тромбозов

В работе J.N. Din и соавт. рацион 14 добровольцев в течение 4 недель был дополнен употреблением жирных сортов рыбы в количестве 500 г/нед. В контрольной группе (n = 14) жирная рыба была полностью исключена из диеты. Регулярный прием рыбы привел к увеличению содержания омега-3 ПНЖК в плазме крови ($14 \pm 3\%$, в контрольной группе – $6 \pm 1\%$, $p < 0,001$). В группе употреблявших рыбу уровни тромбоцитарных-моноцитарных агрегантов снизились на 35% ($p < 0,01$). Важно отметить, что эта положительная динамика полностью исчезла после исключения рыбы из рациона [67], что еще раз подчеркивает важность регулярного приема омега-3 ПНЖК для профилактики тромботических состояний.

Повышенные уровни гомоцистеина, фактора VIII и фактора фон Виллебранда в плазме крови являются факторами риска тромбозов и в значительной мере зависят от адекватности пищевого рациона. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) 14 962 взрослых среднего возраста наблюдались в течение 12 лет. За этот срок было зарегистрировано 196 случаев венозной тромбозии. Потребление рыбы 1 раз в неделю и более было связано с 30–45%-ным снижением риска тромбозии, в то время как потребление красного жареного мяса соответствовало 2-кратному повышению риска данного осложнения [68].

Группа из 42 пациентов с сочетанной гиперлипидемией (уровень триглицеридов 2,0–15,0 ммоль/л, холестерин $> 5,3$ ммоль/л) получали лечение аторвастатином в дозировке 10 мг/сут в течение 10 недель. В течение последних 5 недель пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе дополнительно назначали омега-3 ПНЖК по 1680 мг/сут, во второй – плацебо (кукурузное масло). Дополнение терапии препаратом омега-3 ПНЖК вызвало дальнейшее снижение концентрации фактора FVIIa и также значительно снижало уровни и активность фактора FVII [69].

Омега-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут повышает эффективность приема аспирина по 75 мг/сут и клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 75 мг/сут, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,029$) [70], в том числе преодолевает аспириновую резистентность. В когортном исследовании 485 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца все участники принимали низкие дозы аспирина (от 75 до 162 мг/сут) в течение 1 недели. Пациенты были обследованы на аспириновую резистентность с использованием анализа VerifyNow Aspirin (Accumetrics, Сан-Диего, Калифорния) и тестов на агрегацию тромбоцитов. Аспириновая резистентность была установлена по двум из трех критериев:

- 1) балл по шкале VerifyNow более 550;
- 2) агрегация тромбоцитов, вызванная 0,5 мг/мл АРК $\geq 20\%$;

акушерство

В 2 капсулах препарата Омегамама содержится 300 мг омега-3 ПНЖК, что соответствует рекомендованной суточной потребности. Омега-3 ПНЖК в препарате Омегамама представлены преимущественно ДГК (ДГК:ЭПК = 7:1), что оптимально и для матери, и для развивающегося плода.

3) агрегация тромбоцитов, вызванная 10 мкмоль/л аденозиндифосфата (АДФ) $\geq 70\%$.

У 30 пациентов (6,2%) была выявлена аспириновая резистентность; эти больные были рандомизированы на получение либо низких доз аспирина и омега-3 ПНЖК (4 г/сут), либо аспирина в дозе 325 мг/сут. Через 1 месяц в обеих группах наблюдалось значительное сокращение пациентов с резистентностью к аспирину. В обеих группах также снизились уровни тромбоксана В2 в плазме (на 57% – в группе принимавших омега-3 ПНЖК, на 40% – в группе принимавших аспирин) [71]. В итальянском исследовании с участием женщин с антифосфолипидным синдромом было показано, что эффективность приема омега-3 ПНЖК была сравнима с эффективностью приема малых доз аспирина: роды в срок наступили у 80% женщин, принимавших аспирин, и у 74% женщин, принимавших омега-3 ПНЖК [72].

Традиционная «осторожность» по отношению к новым лекарственным препаратам в акушерско-гинекологической практике часто переносится на нутрицевтические препараты на основе витаминов, микроэлементов, омега-3 ПНЖК. Так, эффективность препаратов на основе омега-3 ПНЖК в кардиологии и терапии исследуется уже более 30 лет и имеет уровень доказательности класса А, а в акушерстве эти

препараты только начинают внедряться. По данным опроса в 15 областях России в 2009 г., коррекцию теми или иными препаратами с омега-3 ПНЖК получали менее 1% беременных. При этом стандартизированные по ДГК и ЭПК препараты омега-3 ПНЖК, имеющие доказательную базу эффективного применения, используются еще реже.

На фармацевтическом рынке под маркой омега-3 ПНЖК активно продвигаются препараты рыбьего жира с недостаточной степенью очистки, с тяжелым рыбьим запахом, провоцирующим у беременных тошноту, не имеющие доказательной базы и даже официального разрешения к применению в период беременности [73]. У беременных, особенно склонных к тошноте, для компенсации дефицита омега-3 ПНЖК необходимо применять препараты омега-3 ПНЖК с достаточной степенью очистки не только от тяжелых металлов (ртуть, кадмий), но и от запаха рыбы (Омегамама, Фемибион II, Мультиабс Омега 3 ПНЖК, Наталбен Супра).

Европейский сертификат качества для применения у беременных имеет субстанция “Rorufa 30 n-3” (DSM, Швейцария) и производимые на основании этой субстанции препараты Омегамама, Мультиабс Омега-3 1000 мг, Фемибион и т.д. Например, в 2 капсулах препарата Омегамама содержится 300 мг омега-3 ПНЖК, что соответствует рекомендованной суточной потребности. Омега-3 ПНЖК в препарате Омегамама представлены преимущественно ДГК (ДГК:ЭПК = 7:1), что оптимально и для матери, и для развивающегося плода [73]. ДГК- и ЭПК-субстанции защищены от окисления посредством добавления альфа-, бета- и гамма-токоферолов, аскорбил-пальмитата и лимонной кислоты. Субстанция готовится на основе экстракта жира из анчоусов и сардин. Эти виды рыб имеют короткий жизненный цикл и практически не накапли-

вают токсичных металлов (ртуть, кадмий и т.д.).

Заключение

Во время беременности зачастую возникают проблемы, связанные со здоровьем будущей матери. Например, тромбофилия, не имеющая клинических симптомов до беременности, может проявиться уже в течение первого триместра. Тромбофилия повышает риск тромбозов глубоких вен, сердечно-сосудистых осложнений и является одной из причин невынашивания беременности. Именно поэтому возникающие при беременности тромбоэмболические и гиперкоагуляционные состояния требуют особого внимания акушера-гинеколога и терапевта. Надо помнить о том, что система «мать – плацента – плод» крайне чувствительна к фармакологическим воздействиям, и избегать полипрагмазии, используя нутрициологические резервы: витамины, микроэлементы и особые микронутриенты, такие как омега-3 ПНЖК. Применение стандартизированных форм омега-3 ПНЖК особенно актуально при недостатке их употребления с пищей. Проанализированные в настоящей статье молекулярные механизмы воздействия омега-3 ПНЖК на систему гемостаза указывают на дезагрегантное, антикоагулянтное, противовоспалительное, антиатеросклеротическое, сосудорасширяющее и другие положительные воздействия этого микронутриента. Данные доказательной медицины подтверждают целесообразность использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в составе комплексной терапии (в частности, с аспирином) для профилактики самопроизвольного прерывания беременности. После родоразрешения пациентки с тромбофилией должны регулярно наблюдаться терапевтом, так как они входят в группу риска по раннему развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. ♥