

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 612.397.23:577.182.66]:618.1/.2

DOI: 10.17816/pmj36588-95

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИЕНОВЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

М.А. Киселев^{1}, Н.Б. Репина², Ю.С. Киселева³*

¹Городская клиническая больница № 3, г. Тамбов,

²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,

³Поликлиника № 3 на ст. Тамбов, ЧУЗ «РЖД-Медицина» г. Мичуринск», г. Тамбов, Россия

MODERN PROSPECTS FOR USING POLYENE UNSATURATED FATTY ACIDS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

M.A. Kiselev^{1}, N.B. Repina², Yu.S. Kiseleva³*

¹City Clinical Hospital № 3, Tambov,

²Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov,

³Railway station Tambov "RZhd-Medicine" Polyclinic № 3, Michurinsk, Tambov, Russian Federation

Ненасыщенные жирные кислоты являются ключевым строительным блоком клеточных мембран, определяют специфичность высокодифференцированных клеток и являются предшественниками синтеза эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов). Отчетливый противовоспалительный, антиатеросклеротический, антиаритмический, антикоагулянтный, нейропротективный и другие эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, установленные в биохимических и экспериментальных исследованиях, стимулировали проведение большого числа эпидемиологических и клинических исследований. Успех применения полиненасыщенных жирных кислот в кардиологии, неврологии и других областях терапии нацеливает и на другие области применения, такие как акушерство и гинекология.

Ключевые слова. Ненасыщенные жирные кислоты, акушерство, гинекология.

Unsaturated fatty acids is the key block of cellular membranes, they determine the specificity of high-differentiated cells and are the precursors of eicosanoid synthesis (prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes). A marked anti-inflammatory, antisclerotic, antiarrhythmic, anticoagulant, neuroprotective and other effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids, established in biochemical and experimental studies, stimulated implementation of a large number of epidemiological and clinical investigations. Successful application of polyunsaturated fatty acids in cardiology, neurology and other fields of therapy focuses on such spheres as obstetrics and gynecology.

Key words. Unsaturated fatty acids, obstetrics, gynecology.

© Киселев М.А., Репина Н.Б., Киселева Ю.С., 2019

тел. +7 (4752) 56 29 48

e-mail: michail.kiselev@mail.ru

[Киселев М.А. (*контактное лицо) – врач акушер-гинеколог; Репина Н.Б. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Киселева Ю.С. – врач-кардиолог].

ВВЕДЕНИЕ

Ненасыщенные жирные кислоты являются ключевым строительным блоком клеточных мембран, определяют специфичность высококодифференцированных клеток и являются предшественниками синтеза эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов) [11]. За последние 40 лет все большее количество физиологических функций приписывается омега-3 полиеновым ненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), включая движение кальция и других веществ внутрь и из клеток, расслабление и сокращение мышц, а также регуляцию свертывания крови и секреции веществ, которые содержат пищеварительные ферменты и гормоны [27]. Последние исследования показывают значимость омега-3 ПНЖК в контроле фертильности и деления клеток [23].

Дефицит полиненасыщенных жирных кислот является одним из главных нарушений в питании современного человека [5]. С начала XX в. в мире увеличилось потребление общих жиров, что коррелирует с увеличением потребления насыщенных жиров. 70–80 лет назад стало катастрофически расти потребление трансизомеров жирных кислот. Их негативное влияние на организм человека – доказанный факт, в связи с чем Всемирной организацией здравоохранения рекомендовано снизить уровень их потребления до 1 % от суточной калорийности дневного рациона, как это было до внедрения в XX в. в широком масштабе технологии гидрогенизации растительных масел.

За этот период также значительно сократилось потребление жирных кислот семейства омега-3 ПНЖК при некотором увеличении потребления кислот семейства омега-6, что привело к изменению баланса между ними. До 1940 г. рыбий жир и печень трески служили основными источниками витаминов А и D, вместе с ними дети получали необходимые для их развития длинноцепочечные кислоты семейства омега-3 ПНЖК, эйкозопентаеновую (ЭПК) и докозогексаеновую (ДГК) кислоты. После разработки методов синтеза витаминов А и D драматически снизилось потребление рыбьего жира, а с ним и ЭПК и ДГК [2].

Омега-3 ПНЖК является одним из наиболее тщательно исследованных микронутриентов. Отчетливый противовоспалительный, антиатеросклеротический, антиаритмический, антикоагулянтный, нейропротективный и другие эффекты омега-3 ПНЖК, установленные в биохимических экспериментах, стимулировали проведение большого числа эпидемиологических и клинических исследований. Наряду с основным кардиологическим вектором исследований, успешное применение омега-3 ПНЖК продемонстрировано в терапии и профилактике сахарного диабета, неврологических заболеваний (в частности профилактика снижения когнитивных способностей в пожилом возрасте), онкологической патологии, артрита, неспецифического язвенного колита. Успех применения омега-3 ПНЖК в кардиологии, неврологии и других областях терапии свидетельствует о необходимости проведения исследований в других обла-

тах применения [1]. Одной из самых важных и весьма перспективных областей применения препаратов омега-3 ПНЖК является акушерство и гинекология.

Рассмотрим возможности применения омега-3 ПНЖК при различных патологических состояниях в акушерстве и гинекологии.

Использование омега-3 ПНЖК при эндометриозе

Эндометриоз представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, характеризуется высокой частотой встречаемости, поражает женщин репродуктивного возраста и ассоциируется с бесплодием. В частности, генитальный эндометриоз ассоциирован с бесплодием у 25–50 % пациентов, а перитонеальная форма сопровождается бесплодием в 60–80 % случаев. Проблема повышения эффективности лечения бесплодия при эндометриозе остается значимой, несмотря на значительные достижения последних лет [3]. Идеальная терапия эндометриоза должна: уменьшить болевой симптом, редуцировать очаг поражения, сохранить за пациенткой возможность беременности при приеме препарата и не иметь или иметь незначительное количество побочных эффектов. Оральные омега-3 полиеновые ненасыщенные очищенные жирные кислоты могут соответствовать всем вышеперечисленным критериям [6].

В недавних исследованиях показано, что добавление омега-3 ПНЖК при эндометриозе уменьшает размер поражения и локальную продукцию простагландинов/цитокинов в модели на крысах [6]. В модели

эндометриоза с использованием мышей Fat-1, у которых омега-6 метаболизовалась в омега-3 ПНЖК, количество и масса эндометриодных поражений через 2 недели после инокуляции были значительно меньше, нежели у мышей контрольной группы, которые не могли синтезировать омега-3 ПНЖК из омега-6 [28]. Исследования *in vitro* с использованием эндометрия женщин с эндометриозом и без него показали, что омега-3 ПНЖК могут оказывать подавляющее влияние на клетки эндометриоза [20]. Сообщается также, что низкое соотношение потребления омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК коррелирует с болезненными менструациями и высокой частотой аутоиммунных и эндокринных нарушений у женщин с эндометриозом [6].

Профилактика спаечного процесса малого таза

Послеоперационный спаечный процесс брюшной полости встречается в 70–93 % случаев и является одним из основных осложнений абдоминальной хирургии. Спаечный процесс в свою очередь может являться причиной кишечной непроходимости, бесплодия, хронической тазовой боли и релапаротомий [13]. По оценкам, в США 1,3 млрд долл. ежегодно расходуется на лечение перитонеальных спаек [14].

В 2012 г. было проведено перспективное исследование с совместным применением икодекстрина и омега-3 ПНЖК у животных. Преимущества омега-3 ПНЖК в рационе связаны с их способностью регулировать специфические клеточные метаболические

функции и экспрессию генов. Омега-3 ПНЖК могут быть субстратами как для циклооксигеназ, так и для липооксигеназ, активность которых приводит к образованию простаноидов и тромбоксанов, с одной стороны, и лейкотриенов – с другой. Продукты циклооксигена являются модуляторами гемостатического, воспалительного и иммунного ответа, тогда как продукты липооксигеназ контролируют вазомобильность и экстравазацию сосудов. Помимо измененной продукции эйкозаноидов, омега-3 ПНЖК в более высоких дозах оказывают противовоспалительные эффекты, такие как: зависящее от времени снижение хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов человека, снижение экспрессии некоторых молекул адгезии на поверхности моноцитов, макрофагов или эндотелиальных клеток, уменьшение образования активных форм кислорода, ингибирование продукции интерлейкина 1β (IL- 1β) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) моноцитами и продукции IL-6, IL-8 венозными эндотелиальными клетками [14].

Настоящий труд показал, что омега-3 ПНЖК можно оценить как новый агент, представляющий большую ценность, особенно в свете его влияния на уменьшение хронического воспаления и положительных клеточных и молекулярных результатов в предотвращении образования спаек.

Повышение фертильности

По данным научных работ S.L. Mumford et al., прием омега-3 ПНЖК способствует увеличению концентрации прогестерона в лютеиновую фазу, а докозапентаеновая ки-

слота была связана со сниженным риском ановуляции [22].

Женщины, достигшие позднего репродуктивного возраста, имеют плохие результаты как с естественным, так и с искусственным оплодотворением. Более того, с возрастом увеличивается частота хромосомных нарушений и врожденных дефектов. На данный момент не существует эффективной и практичной стратегии для задержки старения яичников или улучшения качества ооцитов. В своих исследованиях D. Nehra, H.D. Le, E.M. Fallon et al. доказали, что соблюдение в течение длительного времени диеты, богатой омега-3 жирными кислотами, продлевает репродуктивную функцию в позднем репродуктивном возрасте. Кроме того, даже кратковременное диетическое лечение с использованием пищи, богатой омега-3 жирными кислотами, начатое в период снижения репродуктивных функций, связано с улучшением качества ооцитов [24].

Омега-3 ПНЖК и риск возникновения рака эндометрия

В работах T.M. Brasky et al. показана связь между приемом омега-3 ПНЖК и раком эндометрия. Воспаление играет важную роль в возникновении рака эндометрия. Проспективные исследования показали, что увеличение циркулирующих биомаркеров воспаления связано с увеличением риска возникновения рака эндометрия, а использование нестероидных противовоспалительных препаратов может снизить риск [10]. Ранее неоднократно отмечались противовоспалительные свойства омега-3 ПНЖК, которые

играют ведущую роль в данном эксперименте. Результаты исследования подтвердили снижение риска возникновения рака эндометрия 1-го типа у женщин с нормальным весом [9, 15].

Использование омега-3 ПНЖК во время беременности

Проблема невынашивания беременности чрезвычайно актуальна в медицинском и социальном аспектах. Ее решение является весьма сложной задачей и требует привлечения последних достижений медицинской науки и практики. Несмотря на многочисленные исследования этиологии и патогенеза преждевременного прерывания беременности, частота этой патологии остается высокой [1].

Независимое исследование Cochrane выявило, что частота преждевременных родов (до 37 недель) и ранних преждевременных родов (до 34 недель) была ниже у женщин, принимавших омега-3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК), по сравнению с женщинами, которые не принимали омега-3 дополнительно. Кроме того, у женщин, принимавших омега-3 ДЦПНЖК, было меньше младенцев с низким весом при рождении. Тем не менее омега-3 ДЦПНЖК, вероятно, увеличили частоту беременностей, продолжающихся более 42 недель. Несмотря на это, не было выявлено различий в стимуляции родов при переносных беременностях. Риск того, что младенец умрет или будет очень болен и попадет в реанимацию новорожденных, ниже у женщин, принимавших

омега-3 ДЦПНЖК во время беременности, по сравнению с женщинами, которые не принимали омега-3 [8, 13, 18, 19, 26].

В метаанализе, проведенном L. Gao, L. Lin et al., было обнаружено, что у пациентов с гестационным диабетом добавление в рацион жирных кислот омега-3 приводит к значительному снижению уровня глюкозы в плазме натощак [12]. Антиоксидантные возможности омега-3 ПНЖК подтверждены в исследованиях S.G. Kuper et al. Добавление в питание омега-3 было связано с более низким риском возникновения спонтанных преждевременных родов у курильщиков, но не у некурящих. Низкий вес при рождении также был реже у курильщиков, получавших добавки с омега-3 по сравнению с некурящими [16].

В литературе последних лет большое внимание уделяется вопросам профилактики послеродовой депрессии. Данные о возможности использования омега-3 ПНЖК до настоящего времени противоречивы [1]. Часть ученых говорят о бесперспективности применения омега-3 ПНЖК в профилактике послеродовой депрессии, в то время как другая группа врачей приводит данные о снижении уровня стресса у беременных при нутритивной поддержке ненасыщенными жирными кислотами [7, 17, 21, 25, 29].

Выводы

Несмотря на длительную историю существования в медицине препаратов с ненасыщенными жирными кислотами, эта область по-прежнему имеет новые перспекти-

вы использования. Необходимы дальнейшие научные исследования применения омега-3 ПНЖК в акушерстве и гинекологии и в других областях медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ганчар Е.П., Кажина М.В., Яговдик И.Н.* Клиническая значимость омега-3 ПНЖК полиненасыщенных жирных кислот в акушерстве. Журнал Грозненского государственного медицинского университета 2012; 38 (2): 7–10.
2. *Зайцева Л.В., Нечаев А.П.* Полиненасыщенные жирные кислоты в питании: современный взгляд. Пищевая промышленность 2014; 4: 14–19.
3. *Коваль Г.Д.* Обоснование подходов к лечению бесплодия у женщин с эндометриозом в зависимости от иммунологических показателей. *Universum: медицина и фармакология* 2015; 19 (7–8): 1–13.
4. *Ретина Н.Б., Бен Салха М.* Актуальность проблемы спаечного процесса в малом тазу, его последствия и роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в его развитии. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2016; 24 (1): 155–160.
5. *Тохириён Б., Протасова Л.Г.* Оценка значимости жирно-кислотного состава растительных масел для здорового питания. *Известия Уральского государственного экономического университета* 2014; 55 (5): 115–119.
6. *Abokbrais I.M., Saunders P.T.K., Denison F.C., Doust A., Williams L., Horne A.V.* A pilot randomised double blind controlled trial of the efficacy of purified fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT): study protocol. *Pilot and feasibility studies* 2018; 83 (4): 274–278.
7. *Appleton K.M., Sallis H.M., Perry R., Ness A.R., Churchill R.* Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 11: 28–29.
8. *Bernard J.Y.* Long-chain polyunsaturated fatty acids, gestation duration, and birth size: a Mendelian randomization study using fatty acid desaturase variants. *American Journal of Clinical Nutrition* 2018; 108 (1): 92–100.
9. *Brasky T.M., Moysich K.B., Cohn D.E., White E.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and endometrial cancer risk in the Vitamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 113–119.
10. *Brasky T.M., Rodabough R.J., Liu J.* Long-chain ω -3 fatty acid intake and endometrial cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(4): 824–834.
11. *Cholewski M.* A Comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. *Nutrients* 2018; 10–11: 1662.
12. *Gao L., Lin L., Shan N., Ren C.-Y., Long X., Sun Y.-H., Wang L.* The impact of omega-3 fatty acid supplementation on glycemic control in patients with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018. DOI: 10.1080/14767058.2018.1526916
13. *Jackson K.H., Harris W.S.* A prenatal DHA test to help identify women at increased risk for early preterm birth: a proposal. *Nutrients* 2018; 10: 1933.

14. Karakas D.O., Yigitler C., Gulec B., Kucukodaci Z., Ipcioglu O.M., Akin M.L. Comparison of 4 % icodextrin and omega 3 Fatty acids in prevention of peritoneal adhesions. *Indian J Surg* 2012; 76 (3): 181–186.
15. Krakowsky R.H.E., Tollefsbol T.O. Impact of Nutrition on Non-Coding RNA Epigenetics in Breast and Gynecological Cancer. *Frontiers in nutrition* 2015. DOI:10.3389/fnut.2015.00016
16. Kuper S.G., Abramovici A.R., Jauk V.C., Harper L.M., Biggio J.R., Tita A.T. The effect of omega-3 supplementation on pregnancy outcomes by smoking status. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(4): 476.e1–476.e6.
17. Lindsay K.L., Buss C., Wadhwa P.D., Entringer S. The interplay between maternal nutrition and stress during pregnancy: issues and considerations. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2017; 70 (3): 191–200.
18. Maisonneuve E. Mode de vie et règles hygiénodietétiques pour la prévention de la prématurité spontanée chez la femme enceinte asymptomatique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2016; 45: 1231–1246.
19. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, 11: CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402
20. Missmer S.A., Chavarro J.E., Malspeis S., Bertone-Johnson E.R., Hornstein M.D., Spiegelman D., Barbieri R.L., Willett W.C., Hankinson S.E. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* 2010; 25 (6): 1528–1535.
21. Mozurkewich E.L., Clinton C.M., Chilimigras J.L., Hamilton S.E., Allbaugh L.J., Berman D.R., Marcus S.M., Romero V.C., Treadwell M.C., Keeton K.L., Vabratian A.M., Schrader R.M., Ren J., Djuric Z. The mothers, omega-3, and mental health study: a double-blind, randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; 208 (4): 313.
22. Mumford S.L., Chavarro J.E., Zhang C., Perkins N.J., Sjaarda L.A., Pollack A.Z., Schliep K.C., Michels K.A., Zarek S.M., Plowden T.C., Radin R.G., Messer L.C., Frankel R.A., Wactawski-Wende J. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *American journal of clinical nutrition* 2016; 103 (3): 868–877.
23. Nadjarzadeh A., Dehghani F.R., Vaziri N., Daneshbodi H., Lotfi M.H., Mozaffari-Khosravi H. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013; 11 (8): 665–672.
24. Nebra D., Le H.D., Fallon E.M., Carlson S.J., Woods D., White Y.A., Pan A.H., Guo L., Rodig S.J., Tilly J.L., Rueda B.R., Puder M. Prolonging the female reproductive lifespan and improving egg quality with dietary omega-3 fatty acids. *Aging Cell* 2012; 11 (6): 1046–1054.
25. Opiyo R.O., Nyasulu P.S., Koigi R.K., Obondo A., Ogoyi D., Kogi-Makau W. Effect of fish oil omega-3 fatty acids on reduction of depressive symptoms among HIV-seropositive pregnant women: a randomized, double-blind controlled trial. *Annals of General Psychiatry* 2018; 17: 49. DOI: 10.1186/s12991-018-0220-4

26. *Saccone G., Saccone I., Bergbella V.* Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29 (15): 2389–2397.
27. *Sokoła-Wysoczańska E., Wysoczański T., Wagner J., Czyż K., Bodkowski R., Lochyński S., Patkowska-Sokoła B.* Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in cardiovascular system disorders-A review. *Nutrients* 2018; 10 (10): 1561.
28. *Tomio K., Kawana K., Taguchi A., Isobe Y., Iwamoto R., Yamashita A., Kojima S., Mori M., Nagamatsu T., Arimoto T., Oda K., Osuga Y., Taketani Y., Kang J.X., Arai H., Arita M., Kozuma S., Fujii T.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the cystic lesion formation of peritoneal endometriosis in transgenic mouse models. *PLoS One* 2013; 8 (9): e73085.
29. *Vaz J.D.S., Farias D.R., Adegboye A.R.A., Nardi A.E., Kac G.* Omega-3 supplementation from pregnancy to postpartum to prevent depressive symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017; 17 (1): 180.

Материал поступил в редакцию 01.08.2019