

Применение Омега–3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности

*Сидельникова В.М.*

Забота о здоровье матери и ребенка является важнейшей основой построения здорового общества. Одна из предпосылок рождения здоровых детей – правильное и сбалансированное питание матери в период беременности. Именно рациональное питание беременной женщины обеспечивает нормальное течение беременности и снижает риск отклонений в развитии плода.

Исключительно важную роль в течении беременности и формировании практически всех органов и систем новорожденного играют Омега–3 полиненасыщенные жирные кислоты (Омега–3 ПНЖК). Омега–3 ПНЖК относятся к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам. Они не синтезируются в организме человека и крайне важно ежедневно получать их в достаточном количестве и сбалансированном составе. По данным НИИ Питания РАМН дефицит потребления Омега–3 ПНЖК у большей части детского и взрослого населения России составляет около 80%.

#### **Фармакология полиненасыщенных жирных кислот класса Омега–3 (Омега–3 ПНЖК)**

Существуют 4 класса полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК): Омега–3, Омега–6, Омега–7 и Омега–9 (такое деление на классы основано на положении первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы).

Основными функциями ПНЖК является их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ – тканевых гормонов): простаглицлинов (ПЦ), простаглицлинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбосанов (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций всего организма, особенно сердечно–сосудистой системы.

Практический интерес для врача представляют два класса полиненасыщенных жирных кислот – Омега–3 ПНЖК и Омега–6 ПНЖК.

Ключевым представителем жирных кислот класса Омега–6 является арахидоновая кислота (АК). АК входит в состав фосфолипидов клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Свободная АК быстро метаболизируется, превращаясь в простаглицлины и тромбосаны. Метаболизм АК идет двумя основными путями – циклооксигеназный и липоксигеназный. Циклооксигеназный путь метаболизма АК приводит к образованию простаглицлинов и тромбосана А<sub>2</sub>, липоксигеназный – к образованию лейкотриенов.

АК поступает в организм частично с пищей (растительными маслами), частично синтезируется организмом, что обеспечивает ее постоянное присутствие в организме человека. При достаточном поступлении в организм человека Омега–3 ПНЖК вытесняют АК и вступают в конкурентное замещение АК в фосфолипиды клеточных мембран в циклооксигеназном и липоксигеназном путях метаболизма, т.е. синтезе эйкозаноидов из Омега–6 ПНЖК и Омега–3 ПНЖК (рис. 1).

Функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из Омега-6 (АК) и из Омега-3 ПНЖК – противоположны. Так, образующийся из Омега-3 ПНЖК простаглицлин 3 (ПЦ3) оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление. Простаглицлин 2 (ПЦ2), синтезируемый из Омега-6, напротив, вызывает вазоконстрикцию.

Различные функциональные свойства были выявлены и в отношении тромбоксанов. Показано, что из Омега-3 ПНЖК синтезируется тромбоксан 3 (ТК3), который оказывает выраженный антиагрегационный эффект. Синтезируемый из Омега-6 тромбоксан 2 (ТК2), наоборот, активирует агрегацию тромбоцитов.

Подобные различия выявлены и в синтезе лейкотриенов (ЛТ). Лейкотриен 5 серии (ЛТ5), синтезируемый из Омега-3 ПНЖК, оказывает выраженный противовоспалительный эффект, в то время как лейкотриен 4 серии (ЛТ4), синтезируемый из Омега-6 ЭПЖК, не влияет на процессы воспаления, а в некоторых случаях даже потенцирует развитие воспалительных реакций.

Таким образом, эйкозаноиды, синтезируемые из Омега-3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов (в противоположность метаболитам из Омега-6 ПНЖК).

Изучение механизмов действия Омега-3 ПНЖК показало, что они наряду с АК являются предшественниками в цепи синтеза простаглицлинов, лейкотриенов, тромбоксанов и связанных с ними веществ, выступающих медиаторами воспалительных реакций. Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) оказывает ингибирующее действие на 5-липоксигеназу, что ведет к снижению синтеза лейкотриенов, а также на циклооксигеназу, снижая уровень простаглицлинов, тромбоксана, синтез интерлейкина 1 $\beta$  и TNF $\alpha$  [4,18]. Повышение содержания Омега-3 ПНЖК в плазме крови ведет к частичному замещению в мембране клетки АК на ЭПК и ДГК, что обуславливает мембраностабилизирующий эффект Омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК подавляют выработку провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и ростового фактора эндотелиальных клеток (VEGE) [10], оказывают влияние на уровень металлопротеиназ и снижают склонность лимфоцитов к адгезии на поверхность эндотелия [28].

**Таким образом, основные механизмы действия Омега-3 ПНЖК выражаются в:**

- подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простаглицлинов 2 серии, лейкотриенов 4 серии) из АК
- активизации синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простаглицлинов 3 серии, лейкотриенов 5 серии) из Омега-3 ПНЖК
- уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1
- подавление влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), уменьшение агрегации эритроцитов, стимуляции расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов
- нормализации липидного обмена (снижение уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) в плазме крови, повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП))

Достижения медицины последних лет связаны с внедрением в практику эффективных и безопасных методов лечения, результаты которых подтверждены в серьезных многоцентровых клинических исследованиях

Так как прием большинства лекарственных средств у беременных женщин зачастую не безопасен для организма плода, в арсенале врачей акушеров–гинекологов все большую популярность приобретают лекарственные препараты высокоочищенных Омега–3 ПНЖК. Омега–3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) эффективно применяются, как у здоровых беременных для обеспечения нормального течения беременности, так и для своевременной профилактики и лечения осложнений беременности.

Согласно анатомо–терапевтическо–химической (АТХ) классификации, Омега–3 ПНЖК относятся к группе Омега–3 триглицеридов (код АТХ С10АХ06). Лекарственные препараты Омега–3 ПНЖК производятся из натурального сырья, характеризуются физиологичностью действия, хорошей переносимостью и высокой безопасностью (отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия).

#### **Омега–3 ПНЖК обладают широким спектром клинико–фармакологических эффектов:**

- нормализуют липидный обмен
- предупреждает развитие метаболических и сердечно–сосудистых нарушений
- улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию
- регулируют тонус сосудов
- обеспечивает выработку противовоспалительных простагландинов (предупреждает повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции)
- является структурным компонентом клеток иммунной, нервной и сердечно–сосудистой системы, сетчатки глаза, обеспечивая их оптимальное функционирование.

#### **Исследования последних лет подтверждают важную роль Омега–3 ПНЖК в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма:**

- Омега–3 ПНЖК участвуют в формировании мембран клеток всех органов и тканей (головного мозга, зрительного анализатора и др.)
- Из Омега–3 ПНЖК синтезируются тканевые гормоны, так называемые, эйкозаноиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены), регулирующие местные клеточные и тканевые функции, включая воспалительные реакции, функционирование тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, сужение и расширение сосудов и т.д.
- Омега–3 ПНЖК формируют адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образование тромбов, нарушения сердечного ритма.
- Дефицит поступления в организм человека Омега–3 ПНЖК, в частности эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК), является одной из причин развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний [4].
- Омега–3 ПНЖК нашли широкое применение в различных областях современной медицины (акушерство, гинекология, кардиология, ревматология, онкология и т.д.) [1,3,5–7,13,16,17].

Широкий спектр клинико–фармакологических эффектов привлекает внимание и акушеров–гинекологов. Омега–3 ПНЖК активно аккумулируются в центральной нервной системе с тридцатой недели внутриутробного развития до третьего месяца жизни новорожденного. Поэтому достаточное поступление Омега–3 ПНЖК в

организм беременной и кормящей женщины жизненно необходимо для правильного формирования и развития плода. Для беременных потребность в микронутриентах, в том числе и Омега-3 ПНЖК, на 25% выше, чем для небеременных женщин того же возраста. Это связано с тем, что мать должна обеспечивать Омега-3 ПНЖК себя и ребенка.

**Согласно рекомендациям ВОЗ (1999, 2003) беременным и кормящим женщинам необходим ежедневный прием, как минимум, 300 мг Омега-3 ПНЖК. Установлено, что уровень материнских Омега-3 ПНЖК (ДГК), играющих важную роль в развитии мозга плода, и снижается в процессе беременности за счет активного потребления организмом плода.**

Данные 15-летнего исследования в Великобритании свидетельствуют, что у матерей, получавших в своем рационе Омега-3 ПНЖК, рожденные дети имели более высокое умственное развитие. Потребление Омега-3 ПНЖК беременной и кормящей женщиной улучшает умственное развитие плодов и новорожденных [2, 15].

Беременность является тем состоянием, при котором выявляется скрытая в организме приобретенная и генетически обусловленная тромбофилия. Дополнительные факторы риска потенцируют эффекты тромбофилии у беременных и способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и др.

Своевременная профилактика тромбофилий предупреждает риск развития синдрома потери плода, гестоза, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, в том числе и при приеме заместительной гормональной терапии, оральных контрацептивов. В комплексную терапию этих состояний целесообразно включать Омега-3 ПНЖК.

Результаты проспективных когортных многоцентровых исследований дают основание применять Омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики акушерских осложнений, таких как привычное невынашивание [26], преждевременные роды различного генеза [24], в том числе инфекционного [6], при тромбофилических нарушениях любого генеза [26, 27] с развитием плацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного развития, в лечении послеродовых депрессий [14, 19]. По данным S. Eliass, S. Innis (2001) отмечена положительная корреляция между приемом Омега-3 ПНЖК, длительностью беременности и массой новорожденных.

Выявлена четкая корреляция между дефицитом Омега-3 ПНЖК и риском развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных. Согласно рекомендациям ВНОК по тактике ведения беременных с артериальной гипертензией в комплексную терапию гестозов рекомендовано включать Омега-3 ПНЖК (для улучшения реологических и коагуляционных свойств крови). Описан позитивный клинический опыт применения в течение 1,5 мес. Омега-3 ПНЖК в лечении гестозов у беременных (проф. научного центра акушерства и гинекологии Мурашко Л.Е.).

При осложненном течении беременности Макацария А.Д., Бесадзе В.О. рекомендуют включать Омега-3 ПНЖК в схемы антитромботической терапии женщин с антифосфолипидным синдромом и др. нарушениями гомеостаза.

Отечественными учеными запатентовано изобретение способа профилактики гестоза беременности. Доказано, что на фоне профилактического приема Омега-3 ПНЖК у беременных с высоким риском развития гестоза уровень

периферического сосудистого сопротивления в маточно–плацентарном и плодово–плацентарном кровотоке оказался значительно ниже, чем у беременных женщин, получающих традиционную терапию гестоза. Также отмечено положительное влияние Омега–3 ПНЖК на систему гемостаза (снижение активности факторов свертывания крови).

Авторы на основании собственных клинических наблюдений рекомендуют, начиная со второго триместра беременности, включать в комплексную терапию Омега–3 ПНЖК (по 2 капсулы 3 раза в сутки) в течение 1 месяца и проводить повторные курсы приема Омега–3 ПНЖК через 2 месяца. По результатам исследования был сделан вывод, что профилактическая терапия Омега–3 ПНЖК способствует улучшению кровообращения в системе мать–плацента–плод, предотвращению развития гестоза, улучшению реологических свойств крови, уменьшению перинатальных осложнений и является патогенетически обоснованной.

Преимущества профилактического применения Омега–3 ПНЖК у беременных с высоким риском развития гестоза в доступности и безопасности терапии (Патент на изобретение. Способ профилактики и лечения гестоза беременности. 2006 г. Бандеева Э.Б., Филиппов О.С. Красноярская государственная медицинская академия). Отмечено, что лучшие исходы беременности у пациенток с метаболическим синдромом имели место при назначении на ранних сроках беременности и в фертильном цикле профилактической терапии Омега–3 ПНЖК.

Сравнительное исследование [Габдильшимова З.Т. 2006 г.] по изучению эффективности Омега–3 ПНЖК в комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности (ФПН) показали, что прием Омега–3 ПНЖК эффективно воздействуют на патогенетические звенья развития ФПН, включаются в процессы метаболизма, регулируют энергообеспечение, повышают показатели сосудистой резистентности, повышают переносимость плодом родового акта, корректируют компенсаторные нарушения организма матери и плода.

Достоверно показано, что в группе беременных, получающих Омега–3 ПНЖК, угроза прерывания беременности отмечалась лишь в 36%, в то время как в группе сравнения в 54% случаев. Клинические проявления позднего гестоза в 1 группе отмечались в 1,8 раз реже, плацентарной недостаточности в 2 раза реже, балльная оценка состояния новорожденного по шкале Апгра была выше, чем в группе сравнения.

Применение профилактического курса приема Омега–3 ПНЖК оказывало позитивный клинический эффект на содержание в плазме крови ПНЖК и НЖК (повышение содержания в крови ПНЖК над НЖК) на протяжении всей беременности. 3–х летнее изучение эффективности применения Омега–3 ПНЖК у женщин с привычной потерей беременности и антифосфолипидным синдромом E. Rossi, M. Costa (1993), показало их позитивное влияние на течение беременности. Так, в группе беременных, получавших Омега–3 ПНЖК, в 86% наблюдений регистрировалось нормальное течение беременности, завершившееся срочными родами. В то время во второй группе женщин с той же базовой терапии, но без Омега–3 ПНЖК, благополучно завершилось лишь 70% беременностей.

Рандомизированное исследование C.M. Smuts et al. (2003) показало, что при приеме ДГК на протяжении III триместра беременности, способствовал увеличению продолжительности беременности на 6 дней, в сравнении с контрольной группой. По данным S. Olsen et al. (2000) в рандомизированном мультицентровом исследовании прием 2,7 г ЭПК + ДГК с 20 недель беременности и 6,1 г ЭПК + ДГК с 33 недель способствовал значительному снижению риска преждевременных родов.

Показано, что у беременных женщин с проблемными беременностями в анамнезе и низким потреблением Омега–3 ПНЖК в виде рыбы в рационе, прием ПНЖК в дозе 2,7 г с 20–ой недели беременности снижает риск преждевременных родов.

По данным S. Olsen, N. Secher (1990) прием Омега–3 ПНЖК в виде рыбьего жира способствовал уменьшению частоты преждевременных родов и преэклампсии.

По данным J. Delarue et al. (2004), Омега–3 может рассматриваться как средство профилактики инсулинрезистентности, обусловленной ожирением, но не является достаточно эффективным средством для лечения диабета 2 типа [8,12]. Применение Омега–3 ПНЖК эффективно у пациентов с метаболическим синдромом, характеризующимся развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, абдоминального ожирения, повышения уровня триглицеридов >150 мг/л, АД >130/85 мм рт.ст., уровня глюкозы >110 мг/дл и снижения уровня липопротеинов высокой плотности <40 мг/дл. в плазме крови. Проведенные исследования показали [7], что применение Омега–3 ПНЖК (1,1 г ЭПК и 7 г ДГК в сутки) в течение 3–х недель, снижает уровень инсулинрезистентности за счет повышения чувствительности к инсулину.

Доказано, что прием Омега–3 ПНЖК способствует снижению уровня триглицеридов в крови на 25–35% и улучшает переносимость глюкозы, что позволяет рекомендовать Омега–3 ПНЖК для профилактики и лечения метаболического синдрома.

Противовоспалительный эффект Омега–3 ПНЖК обусловлен снижением продукции провоспалительных эйкозаноидов (простагландин Е2, лейкотриен В4) из АК, увеличением продукции противовоспалительных эйкозаноидов (простагландин Е3, лейкотриен В5), уменьшением (за счет подавления синтеза лейкотриена В4) выработки фактора агрегации тромбоцитов, интерлейкина–1 и фактора некроза опухоли. Все это позволяет применять Омега–3 ПНЖК при лечении и профилактике различных воспалительных заболеваний с аутоиммунным и/или аллергическим компонентом патогенеза, таких, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона и язвенный колит, бронхиальная астма и атопический дерматит.

В рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях получены данные об эффективности Омега–3 ПНЖК в лечении аутоиммунных заболеваний, за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов [5,6,13]. Клиническое исследование под руководством академика РАМН В.С. Савельева по оценке эффективности применения Омега–3 большими облитерирующим атеросклерозом сосудов конечностей, показало, что на фоне 6 месячного приема Омега–3 ПНЖК отмечено общее улучшение клинической картины основного заболевания и лабораторных показателей, так:

- эластичность бедренных артерий увеличилась на 19%,
- площадь поперечного сечения возросла на 22%,
- средняя скорость кровотока увеличилась на 100%.

В исследованиях Калантарова К.Д., Шмырева В.И., Верткина А.Л. показана эффективность 6 месячного приема Омега–3 ПНЖК в плане снижения мозаичности мозгового кровообращения и способность существенно улучшать работу магистральных сонных и позвоночных артерий, питающих пиальные сосуды мозга (проф. Прохорович Е.А.). Исследования НИИ неврологии (проф. Ионова В.Г.) подтверждают эффективность Омега–3 ПНЖК при цереброваскулярных заболеваниях.

Таким образом, помимо положительного влияния на рост и развитие плода, Омега–3 ПНЖК регулируют липидный

обмен, предупреждают развитию воспаления, образования тромбов, нарушений сердечного ритма, обеспечивают профилактику акушерских и послеродовых осложнений, снижают вероятность преждевременных родов и способствует рождению здоровых детей.

Нами на базе отделения терапии и профилактики невынашивания беременности научного центра акушерства, гинекологии, перинатологии РАМН было проведено исследование по оценке эффективности применения Омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности. В исследование были включены 70 беременных с привычным невынашиванием беременности, обусловленным наличием антифосфолипидного синдрома (40 женщин) и различными мутациями генов наследственной тромбофилии (30 пациенток).

Критерии включения: возраст до 40 лет, привычное невынашивание, антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии с нарушением в системе гемостаза.

Критерии исключения из исследования: наличие инфекционных осложнений при беременности, подозрение на внутриутробное инфицирование, наличие гиперандрогении надпочечникового и яичникового генеза, применение антибактериальной терапии в сроки обследования, наличие пороков развития плода.

Все наблюдаемые женщины были разделены на две группы методом подбора пар – по возрасту, тяжести антифосфолипидного синдрома, по одинаковым мутациям генов наследственных тромбофилий.

I группа – 35 женщин, получали комплексную терапию. 20 пациенток с антифосфолипидным синдромом – 4 мг метилпреднизолона, низкомолекулярный гепарин (НМГ) и антиагреганты в индивидуально подобранной дозе, с учетом показателей гемостаза. 15 пациенток с наследственной тромбофилией получали тот же вариант терапии, но без применения глюкокортикоидов.

II группа – 35 женщин: 20 с АФС и 15 с наследственными формами тромбофилии получали ту же терапию, но в 6–9 нед., 16–20 нед. и в 34–37 нед. дополнительно получали курсы Омега-3 ПНЖК. Антитромботическое лечение проводилось под контролем гемостазиограммы каждые 2 недели. На фоне проводимой терапии, пациентки отмечали субъективное улучшение общего самочувствия.

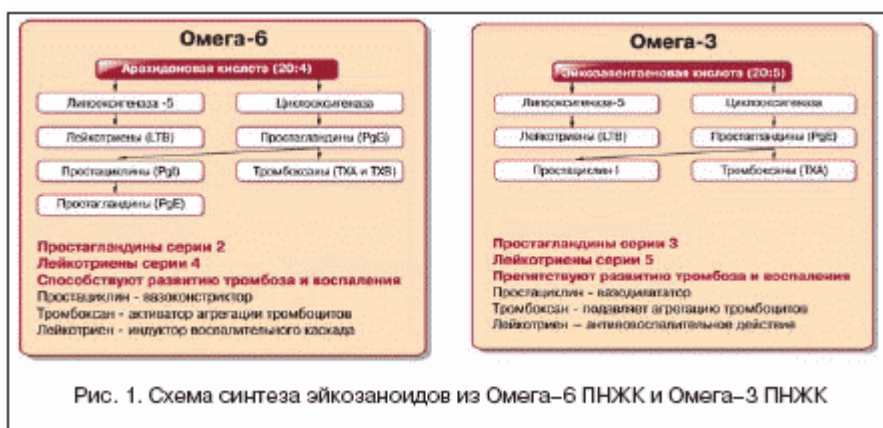
Анализ параметров гемостазиограмм показал, что у женщин II группы вариабельность изменений агрегационной активности тромбоцитов, d-димеров была менее выражена, чем у женщин I группы. При анализе показателей биохимического анализа крови ни в одном наблюдении у женщин II группы не отмечалось изменений печеночных ферментов, билирубина, что свидетельствует о высокой безопасности и хорошей переносимости препарата. В то время как, у 3-х женщин I группы отмечено повышение АЛТ, АСТ и у 2-х незначительное увеличение билирубина, что потребовало назначения дополнительной терапии препаратом адеметионин 2,0 №5 внутривенно капельно.

Изменений формулы крови, анализы мочи у женщин обеих групп были в пределах нормативных параметров. При оценке состояния плода по данным доплерометрии, УЗИ и кардиотокографии отмечено, что у женщин II группы плацентарная недостаточность с начальными проявлениями хронической гипоксии плода была выявлена лишь у 6 женщин (17,1%), в то время как в группе сравнения – у 13 женщин (37,1%). У 56 женщин беременность

завершилась рождением живых детей с оценкой по шкале Апгар 7–9 баллов в 38–40 недели, из них у 40 роды проведены путем операции кесарево сечение. У 14 женщин беременность продолжается со сроком беременности 37–38 недель.

Омега–3 ПНЖК предупреждают развитие патологических нарушений со стороны свертывающей системы крови за счет широкого спектра фармакологических эффектов: противовоспалительного, антиагрегантного и улучшения функции эндотелия.

Таким образом, включение в схемы профилактики и комплексного лечения беременных с антифосфолипидным синдромом и наследственными тромбофилиями Омега–3 кислот, обеспечивает более стабильный гемостаз, нормализацию агрегационной активности тромбоцитов, что позволяет улучшить жизнеобеспечение плода, снизить частоту развития плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода.



## Литература

1. Бурячковская Л.И., Каминный А.И., Кухарчук В.В., Мазур Н.А., Сумароков А.Б., Учитель И.А., Широкова Т.Е. Клеточные и биохимические предпосылки применения Омега–3 ПНЖК для профилактики и лечения ИБС. версия для печати в Интернете.
2. Женский Фит–форум Использование матерью кислот Омега–3. Fit Herbalclub.ru. Ариэла Эйлон.– 14.02.– 2006.
3. Титова В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Изд. Триада. М.– 2006.
4. Calder P. Omega–3 fatty acids and inflammation: Impact on heart disease, irritable bowel syndrome and asthma. Presented at the omega–3 fatty acids: Recommendations for therapeutics and prevention symposium. May 21, 2005. New York.
5. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n–3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. Am J Clin Nutr. 1996;63:116–122.
6. Delarue J, Couet C, Cohen R, et al. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. Am J Physiol. 1996;270:E353–E362.
7. Delarue J, Lefoll C, Corporeau C, Lucas D. N–3 long–chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? Reprod Nutr Dev. 2004;44:289–299.
8. Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish



- oil. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Aug; 61 (8): 976–85.
9. Elias SL, Innis SM. Infant plasma trans, n–6 and n–3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:807–814.
  10. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n–3 polyunsaturated fatty acids on the biosynthesis of interleukin–1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med.* 1989, V 320,265–271.
  11. Erkkila AT, Mattman NR, Herrington DM, Lichtenstein AH. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Research,* 2006, V47, V47, 2814–2819.
  12. Folsom AR, Demissie Z. Fish Intake, Marine Omega–3 Fatty Acids, and Mortality in a Cohort of Postmenopausal Women *Amer J Epidemiol,* 2004, V160, N 10, 1005–1010.
  13. Fortin PR, Lew RA, Liang MH et al. Validation of a meta–analysis: The effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1379–1390
  14. Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mother’s milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross– ch, 2004. 49: 181A.
  15. Kremer JM. N–3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *J Clin Nutr.* 2000;71:349S –351S.
  16. MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, et al. Effects of omega–3 fatty acids on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus and osteoporosis. Evidence Report/Technical Assessment no. 89. AHRQ Publication no. 04–E012–2, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Md; 2004.
  17. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ Biochemical effect of a diet containing foods enriched with n–3 fatty acids *Am J Chn Nutr,* 1997, V72, 42–48.
  18. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Chong H, Puryear U. Omega–3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open label pilot study. *Depress Anxiety.* 2004; 19:20–23.
  19. Maroon JC, Bost JW. Omega–3 fatty acids (fish oil) as anti–inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti–inflammatory drugs for discogenic pain *Surg Neurol,* 2006, V65, N4, 326–331.
  20. Matsuno H., Tokuda H., Ishisaki A., et. al. Receptors play a significant role in the development of platelet microaggregation in patients with diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.,* 2005, V 90, N2/ – 920–927.
  21. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high–risk pregnancies. Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG.* 2000:107:382–395.
  22. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventative effect of low–dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indications from a 50–year–old controlled trial. *Br J Nutr.* 1990:64:599–609.
  23. Onwude JL, Lidord RJ, Hjartadottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomized double–blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995:102:95–100.
  24. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* – 1999. Vol. 325. N2 340. P.115–126.
  25. Rossi E, Costa M. Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study. *Lupus* 1993;2:319–323.
  26. Rump P, Merisink RP, Kester ADM, Hornstra G. Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr.* 2001:73:797–806.
  27. Sanderson P, Calder PC, Dietary fish oil diminishes lymphocyte adhesion to macrophage and endothelial cell monolayers *Immunology,* 1998, V94,N1, 79–87. 45.
  28. Schachter H, Reisman J, Tran K, et al. Health effects of omega–3 fatty acids on asthma. Evidence Report/Technical Assessment no. 91. AHRQ Publication no. 04–E013–2, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Md; 2004.
  29. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M Randomized, Double–blinded, placebo controlled trial of fishoil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival –4. *Cardiovascular Drugs Ther,* 1997, V11, 485–491.
  30. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101 :469–479.
  31. Solakivi T et al, 2005, Strukova S. Blood coagulation—dependent inflammation. Coagulation— dependent inflammation and inflammation—dependent thrombosis. *II Frontiers in Bioscience.* – 2005.–N. 11.–P. 59–80.
  32. Sorensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Secher NJ, FitzGerald GA. Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.* 1993:168:915–922.
  33. Tremoli E, Maderna P, Marangoni F, Colli S, Eligini S, Catalano I, et al Prolonged inhibition of platelet aggregation after n–3 fatty acid ethyl ester ingestion by healthy volunteers. *Am J Clin Nutr,* – 1995, V61, 601–607.

34. von Schacky C, Adgerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H, *The Effect of Dietary 3–Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis. A Randomized, Double–blind, placebo–ontrrolled Trial, Ann Intern Med, 1999, V 130, 554–562.*
35. Woods R, Thien FC, Abramson MJ. *Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. Cochrane Database Systemic Reviews. 2002;2:CD001283.*
36. *Двойное слепое плацебо контролируемое исследование препарата «Витрум® Кардио Омега–3» в клинике депрессий Израильского детского медицинского центра Шнейдера Hanah Nemets, M.D., Boris Nemets, M.D., Alan Apter, M.D., Ziva Bracha, M.D. and R.H. Belmaker, M.D. 2005г.*
37. *Исследование «Омега–3 ПНЖК и беременные» Crawford 1995г.*
38. *Применение эйконола в акушерской практике. Л. Е. Мурашко, Т. Н. Сокур, О. Л. Иванова и др. Акушерство и гинекология. 1998. N 4 . С. 36–38. ISSN 0300–9092.*