

ОМЕГА ЖИРНІ КИСЛОТИ І ЗАПАЛЕННЯ

Кошова О. Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

elenko926734@gmail.com

Вступ. Запалення є нормальним захисним механізмом, що захищає господаря від інфекції та інших ушкоджень, ініціює знищення патогенів, а також процеси відновлення тканин і гомеостазу в інфікованих чи пошкоджених ділянках. У нормальних фізіологічних умовах запальна реакція знаходиться під суворим контролем імунної та нейро-ендокринної регуляції. Ця регуляція включає активацію механізмів негативного зворотного зв'язку, таких як секреція протизапальних медіаторів, інгібування прозапальних сигнальних каскадів, активація рецепторів медіаторів запалення і регуляторних клітин. Отже, фізіологічне запалення спрямоване збереження гомеостазу організму.

Патологічне запалення характеризується порушенням регуляторних процесів. В основі патологічного запалення лежить надлишкова або неадекватна продукція медіаторів запалення, включаючи ліпідні медіатори (наприклад, простагландини (PG), лейкотрієни (LT)), пептидні медіатори (цитокіни), активні форми кисню (супероксид), похідні амінокислот (матриксні протеази). У фізіологічних процесах дію цих медіаторів спрямовано захист господаря. Однак надмірне запалення може завдати непоправної шкоди тканинам господаря і є явним або прихованим компонентом численних станів та захворювань людини.

Враховуючи важливу роль ейкозаноїдів у регуляції запального процесу, мікроциркуляції та проліферації клітин, застосування цих сигнальних молекул у терапії захворювань із запальним компонентом є перспективним та багатообіцяючим.

Мета дослідження. Обґрунтувати показання, безпеку та ефективність застосування поліненасичених жирних кислот у терапії захворювань із запальним компонентом.

Матеріали та методи. Використовували теоретичні методи дослідження, що пов'язані зі збором інформації та систематичним аналізом літературних даних щодо застосування поліненасичених жирних кислот у терапії захворювань із запальним компонентом та механізму їх дії з використанням пошукових систем Pubmed, Google scholar, загальноприйняті фармакологічні методи дослідження протизапальних властивостей лікарських засобів. Дослідження на тваринах проводили з дотриманням правил біоетичного поводження з тваринами.

Результати та обговорення. Як природні модулятори продукції ейкозаноїдів у сучасній медицині використовуються засоби на основі омега-3 (ω -3) поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Встановлено, що ω -3 ЖК мають терапевтичну ефективність при ревматоїдному артриті. Доведено захисну дію ω -3 ПНЖК щодо атеросклерозу, запобігання розриву бляшок та зниження, таким чином, смертності від серцево-судинних захворювань.

Дослідження у пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника (хвороба Крона та виразковий коліт) дають неоднозначні результати: деякі з

них показують переваги застосування препаратів ПНЖК, інші повідомляють про їх неефективність. Ймовірно, така різнорідність результатів пов'язана з використанням ПНЖК в різних дозах (від 2 г/добу до 7 г/добу).

Показано, що застосування ω -3 ПНЖК при вагітності може знизити ризик розвитку алергічних захворювань у дитинстві та дитинстві. Ці дослідження демонструють важливу роль жирних кислот на дозрівання імунної системи у ранньому розвитку дитини.

Враховуючи, що ПНЖК є важливими складовими фосфоліпідів всіх клітинних мембран, вони можуть впливати на запальні та імунні процеси шляхом впливу на структуру мембран клітин, залучених до запального процесу, їх функціонування, модифікацію профілю запальних медіаторів та зміни експресії генів. Як правило, виділяють три семейства ПНЖК: ω -3, ω -6 и ω -9. Найважливішими ПНЖК є есенціальні ЖК: лінолева (18:2 ω -6 ПНЖК) та α -ліноленова кислоти (18:3 ω -3 ПНЖК).

Прозапальні та протизапальні ефекти лінолевої кислоти (18:2 ω -6 ПНЖК) та α -ліноленової кислоти (18:3 ω -3 ПНЖК) відповідно обумовлені метаболізмом есенціальних ЖК. Поліненасичені жирні кислоти ω -6 і ω -3 метаболізуються двома різними шляхами, але використовують одні й самі ферменти з перевагою ω -3 > ω -6 > ω -9.

В процесі метаболізму лінолевої кислоти утворюється арахідонова кислота (20:4 ω -6), цикл якої проходить з утворенням прозапальних ейкозаноїдів: по циклооксигеназному шляху – простагландинів (PG2) і тромбоксанів 2 серії (TX2) і по ліпооксигеназному шляху – лейкотрієнів 4 серії. Таким чином, переважання у дієті арахідонової (ω -6) ЖК може забезпечувати прозапальний ефект, впливаючи на зменшення проліферації та активності лімфоцитів, зниження хемотаксису та фагоцитозу нейтрофілів, хемотаксису та проліферації моноцитів, зниження функції NK клітин та NK Т-лімоцитів, (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, PAF, TXB2, CRP, MCP-1, NFkB) та адгезію молекул (ICAM-1, CD11a, CD18, CD44), розвиток апоптозу.

Перетворення ліноленової кислоти (ω -3) на ейкозапентаєнову кислоту (і далі на докозагексаєнову кислоту) конкурує з перетворенням лінолевої кислоти на арахідонову кислоту, оскільки використовуються ті ж ферменти (десатурази). Метаболізм ейкозапентаєнової кислоти проходить з утворенням протизапальних ейкозаноїдів: по циклооксигеназному шляху утворюються простагландини тромбоксани 3 серії, по ліпооксигеназному шляху – лейкотрієни 5 серії, що забезпечують протизапальний ефект.

На фармацевтичному ринку України представлені препарати омега жирних кислот переважно у вигляді тригліцеридів, але на нашу думку найбільш доцільно використовувати ПНЖК у вигляді органічних кислот, які мають більшу біодоступність, оскільки мінують складний процес біосинтезу з тригліцеридів. Коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти (але не жирні кислоти із довгими ланцюгами, які занадто великі, щоб безпосередньо потрапити через малі отвори капілярів кишечника), потрапляючи в організм безпосередньо всмоктуються в кров через капіляри кишкового тракту, проходять через воротну вену, і разом із іншими поживними речовинами потрапляють в різні органи та тканини.

У зв'язку з вищенаведеним, співробітниками ТОВ НВП "СТАР ТРЕЙД КОМПАНІ УКРАЇНА" була розроблена технологія отримання концентрату ПНЖК тм «Біоіл» шляхом бідістіляції різних рослинних олій у співвідношенні ω -3: ω -6: ω -9 кислот – 1:2,5:3, відповідно.

Як показали наші власні дослідження за умови карагенінового набряку концентрат ПНЖК «Біоіл» виявляв протизапальну активність на рівні 20% при одноразовому нанесенні та 40% при багаторазовому нанесенні на лапу щурів, дещо поступаючись препарату порівняння диклофенаку натрію (55%).

Ректальне введення концентрату ПНЖК «БІОІЛ» щурам з модельованим проктитом сприяло посиленню трофіки тканин та поліпшенню загального стану тварин, про що свідчило зниження виразності клінічних ознак захворювання: статистично достовірне збільшення маси тіла та зниження температури тіла до рівня інтактних тварин. За застосування концентрату ПНЖК «БІОІЛ» знижувалася кількість лейкоцитів та відновлювався рівень гемоглобіну, що свідчить про протизапальні властивості досліджуваного засобу. Результати клінічних спостережень узгоджуються з макроскопічними даними. У тварин з групи контрольної патології при ростині виявлено значне ураження товстої кишки: площа ураження дорівнювала 415,80 мм², виразність запалення була оцінена у 6,4 балів. За застосування концентрату ПНЖК «БІОІЛ» слизова оболонка товстої кишки швидко приходила у норму, ознак некрозу, крововиливів або гіперемії не виявлено в жодній тварини з групи. Супозиторії «Реліф» чинили однаковий за виразністю з досліджуваним зразком ефект: слизова оболонка товстої кишки була у нормальному стані без гіперемії та набрякості.

Аналізуючи отримані дані та спираючись на дані літератури, можна припустити, що ефективність концентрату ПНЖК на моделях гострого запалення лапи у щурів та експериментального проктиту обумовлена зниженням продукції прозапальних ейкозаноїдів (PGE₂, LT B₄) з арахідонової кислоти, збільшенням продукції протизапальних ейкозаноїдів (PGE₃, LT B₅), зменшенням (за рахунок пригнічення синтезу LT B₄) синтезу фактора агрегації тромбоцитів, IL-1 і TNF – цитоїнів, які відіграють провідну роль у розвитку різних запальних захворювань і, зокрема, захворювань прямої кишки.

Таким чином, будучи важливими складовими фосфоліпідів всіх клітинних мембран, омега-3 ПНЖК впливають на запалення за допомогою різних механізмів; що є опосередкованими або пов'язаними зі змінами жирно-кислотного складу клітинних мембран. Зміни у співвідношенні ω -6/ ω -3 ЖК можуть модифікувати плинність мембран, клітинну сигналізацію, що призводить до зміни експресії генів, та характеру продукції ліпідних медіаторів. Клітини, що беруть участь у запальній реакції, зазвичай багаті на арахідонову кислоту ω -6 ЖК, але вміст арахідонової кислоти та ω -3 ЖК можна змінити при введенні/нанесенні ПНЖК. В результаті їх протизапальної дії ω -3 ПНЖК мають терапевтичну ефективність при ревматоїдному артриті, атеросклерозі, розриву бляшок та смертності від серцево-судинних захворювань та можуть бути потенційно ефективними при інших захворюваннях із запальним компонентом.

Ключові слова: запалення, ейкозаноїди, цитоїни, омега жирні кислоти, біоіл.