

УДК 616.53.922-008.61-085.324:593.953

## ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ ИЗ ИКРЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

С.П. Крыжановский<sup>1</sup>, Т.А. Кузнецова<sup>2</sup>, Т.С. Запорожец<sup>2</sup>, И.Д. Макаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 54),

<sup>2</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, обмен липидов и углеводов, биологически активные вещества.

На модели алиментарной гиперхолестеринемии у мышей изучено влияние биологически активной добавки к пище «Маристим», натурального продукта из икры морских ежей, на показатели липидного и углеводного обмена и на активность аминотрансфераз. Установлена способность препарата в условиях атерогенной нагрузки снижать уровень общего холестерина, увеличивать относительное содержание липопротеидов высокой плотности, обеспечивать снижение коэффициента атерогенности и уровня глюкозы в крови. Полученные результаты открывают перспективы применения этой биологически активной добавки для профилактики заболеваний, сопровождающихся нарушениями липидного и углеводного обмена.

Нарушения липидного и углеводного обмена лежат в основе патогенеза многих заболеваний и патологических процессов, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни, гипертония, диабет, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, холестаза, злоупотребление алкоголем и других [5, 13]. К настоящему времени получены доказательства патогенетической связи изменений обмена липидов и углеводов и системным воспалением, являющимся одним из важнейших и неотъемлемых компонентов вышеперечисленных патологий [10, 12, 13]. В этой связи эффективность профилактических и лечебных мероприятий здесь во многом связана с коррекцией дислипидемий, нормализацией углеводного обмена и функциональной активности печени в целом.

В норме в печени синтезируется и метаболизируется большая часть липопротеидов, в том числе – очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Их липидный состав образуют триглицериды, фосфолипиды, эфиры холестерина (ХС) и свободный ХС. Биосинтез и распад липидов в организме контролируется печенью с помощью механизма обратной связи: избыточное поступление в орган липидов тормозит их синтез, а недостаточное – усиливает. В норме около половины ЛПОНП в гепатоцитах превращаются в ЛПНП, которые, являясь основной транспортной формой ХС, регулируют его обмен. Считается, что именно ЛПНП и в меньшей степени ЛПОНП являются основными атерогенными фракциями ЛП [1, 4].

При нарушении жирового обмена печень является одним из главных органов-мишеней. Ей принадлежит ключевая роль в нарушении липидного обмена, так

как изменения липидного спектра крови и нарушение холестерина обмена начинаются на уровне гепатоцитов. Все анатомо-гистологические структуры этой клетки принимают участие в обмене липидов, а при определенных условиях сами становятся мишенью метаболических нарушений [9].

Коррекция дислипидемии занимает центральное место как в первичной, так и во вторичной профилактике ряда заболеваний. Терапия дислипидемии включает в себя как немедикаментозные мероприятия (назначение диеты, коррекция веса, повышение физической активности, прекращение курения), так и применение лекарственных средств (гиполипидемических препаратов). Основная цель этих воздействий – достижение оптимальных параметров липидного спектра пациента.

К основным гиполипидемическим средствам относятся статины (ингибиторы синтеза ХС), фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и др. Препаратами первой линии для коррекции нарушений липидного обмена являются статины. Вместе с тем регуляция уровня холестерина с помощью лекарственных препаратов имеет целый ряд противопоказаний и дает комплекс побочных реакций, ограничивающих их применение [3]. Это служит стимулом к поиску новых эффективных нелекарственных подходов к решению проблем коррекции гиперлипидемий. Перспективными для этой цели являются биологически активные вещества растительного происхождения, сочетающие гипохолестеринемическое действие и гепатопротекторную активность [6, 8, 11]. Гиполипидемическое действие оказывают ряд биологически активных веществ из водорослей. Так, гипохолестеринемические свойства выявлены у сине-зеленой водоросли *Spirulina*, морской водоросли *Dunaliella tertiolecta*, фукоиданов из бурых водорослей [2, 7]. Следует отметить, что исследований, посвященных биологически активным веществам и добавкам к пище на их основе, способных нормализовать липидный и углеводный обмен и оказывать гепатопротекторное действие, огромное множество.

Используемые в настоящее время гиполипидемические средства – статины, фибраты, секвестранты желчных кислот – производятся за рубежом и часто относятся к дорогостоящим препаратам. Кроме того, они способны при длительном применении вызывать

Таблица

Влияние биологически активной добавки к пище «Маристим» на показатели липидного, углеводного обмена и ферментативную активность печени у мышей с экспериментальной гиперхолестеринемией

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Общий ХС, ммоль/л	2,26±0,06	3,22±0,22 <sup>1</sup>	2,66±0,11 <sup>1,2</sup>	2,94±0,13 <sup>1</sup>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10±0,08	1,19±0,18	1,75±0,18 <sup>1,2</sup>	1,82±0,20 <sup>1,2</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,85±0,12	1,60±0,25 <sup>1</sup>	0,67±0,22 <sup>2</sup>	0,78±0,23
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,32±0,01	0,43±0,03 <sup>1</sup>	0,26±0,01 <sup>1,2</sup>	0,33±0,01 <sup>2</sup>
Триглицериды, ммоль/л	0,70±0,03	0,95±0,06 <sup>1</sup>	0,58±0,02 <sup>1,2</sup>	0,74±0,03 <sup>2</sup>
Коэффициент атерогенности	1,23±0,25	2,09±0,44	0,75±0,29 <sup>2</sup>	0,91±0,27 <sup>2</sup>
Глюкоза, ммоль/л	3,27±0,26	5,08±0,45 <sup>1</sup>	3,89±0,18 <sup>2</sup>	4,68±0,30 <sup>1</sup>
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	25,60±3,04	29,20±4,78	26,50±3,46	28,90±2,26
Аспарагинаминотрансфераза, Ед/л	12,40±1,46	20,90±1,89 <sup>1</sup>	18,80±1,86 <sup>1</sup>	21,10±2,89 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Разница с 1-й группой статистически значима.

<sup>2</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

ряд побочных эффектов. То же можно сказать и о препаратах, нормализующих углеводный обмен. В связи с этим поиск новых безвредных, эффективных и доступных биологически активных веществ с соответствующим спектром действия является актуальной задачей.

Вышеизложенное послужило основой для проведения настоящего исследования, целью которого является изучение влияния биологически активной добавки «Маристим» на показатели липидного, углеводного обмена, а также активность ферментов аминотрансфераз.

**Материал и методы.** Объект исследования – биологически активная добавка к пище «Маристим» – натуральный продукт из икры морских ежей, содержит уникальный комплекс биологически активных веществ. Он на 20 % состоит из жиров (триглицериды – 60–75 %, фосфолипиды – 22–36 %), содержит сиалогликолипиды, каротиноиды, витамины (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, РР, К<sub>1</sub> и др.), макро- и микроэлементы (йод, железо, медь, кобальт и др.) в легкоусвояемой форме, а также незаменимые аминокислоты и нуклеиновые кислоты. В составе фосфолипидов преобладают лецитин (61–67 %) и ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты (более 20 %).

Экспериментальные исследования выполнены на 60 неинбредных белых мышах с массой тела 18–20 г (по 15 животных в группе), полученных из питомника РАМН «Столбовая», находившихся на стандартной диете в боксированных помещениях. Работа выполнена с соблюдением всех правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах. Разброс по массе тела мышей в группе не превышал 10 %. Животные контрольных и опытных групп одного пола и возраста были получены из питомника одновременно. Мышей выводили из опыта с использованием эфирного наркоза.

Животные 1-й группы (интактный контроль) содержались на стандартном рационе вивария. Животные 2-й группы в течение 28 дней получали атерогенную диету (модель алиментарной гиперхолестеринемии):

пшеничную кашу, сливочное масло и свиное сало (5 и 25 % от веса пищи соответственно), а также эмульсию холестерина в растительном масле (через зонд) из расчета 0,4 г/кг массы тела животного. Животные 3-й группы с первого дня получали атерогенную диету и «Маристим» 250 мг/кг массы животного (5 мг/мышь). Животные 4-й группы получали «Маристим» в той же дозе в течение 1 месяца после атерогенной диеты. Доза «Маристима» была установлена в предварительных экспериментах.

В сыворотке крови, полученной при пункции сердца под эфирным наркозом, биохимическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией определяли содержание общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. Суммарную фракцию (ХС ЛПНП и ЛОНП) вычисляли из разницы концентраций общего ХС и ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности рассчитывали как отношение разности суммарной фракции ХС и ХС ЛПВП к ХС ЛПВП. Исследовали также уровень глюкозы, аспарагинаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы Statistica 6. Для оценки значимости различий при нормальном распределении количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента.

**Результаты исследования.** У мышей 2-й группы наблюдались изменения, характерные для гиперхолестеринемического процесса. Так, в сыворотке их крови статистически значимо увеличивалось содержание общего холестерина, повышались уровни ХС в атерогенных классах (ЛПНП, ЛПОНП) и триглицеридов, а также увеличивался коэффициент атерогенности. У мышей 3-й группы в сыворотке крови снижался уровень общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПОНП, увеличивалось относительное содержание ЛПВП, что обеспечивало снижение коэффициента атерогенности. У мышей 4-й группы по сравнению с животными 2-й группы в сыворотке крови не выявлено статистически значимого

снижения концентрации общего ХС, однако снижение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности было статистически значимым. Также статистически значимым было повышение уровня ХС ЛПВП (табл.).

Содержание глюкозы в сыворотке крови мышей 2-й группы повышалось. У животных 3-й группы выявлено снижение уровня глюкозы по сравнению со 2-й группой и отмечена тенденция к нормализации этого показателя. В 4-й группе нормализующего влияния «Маристима» на уровень глюкозы не отмечено. Во 2-й группе также наблюдалось повышение концентрации аспарагинаминотрансферазы, а изменение уровня аланинаминотрансферазы не являлось статистически значимым. У мышей 3-й и 4-й групп по сравнению со 2-й группой в сыворотке крови значимого снижения уровня трансаминаз не выявлено (табл.). Следует отметить, что показатели липидного и углеводного обмена, а также ферментативной активности печени в сыворотке крови животных 4-й группы восстанавливались в меньшей мере по сравнению с таковыми в 3 группе.

**Обсуждение полученных данных.** Итак, под влиянием «Маристима» наблюдалась нормализация показателей липидного обмена: снижение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Важно отметить, что одновременно повышался уровень ХС ЛПВП. При этом показатели холестерина обмена у животных, получавших препарат на фоне атерогенной диеты, восстанавливались в большей мере, чем у животных, получавших препарат после моделирования гиперхолестеринемии.

В то же время у мышей, получавших «Маристим» в течение 4 недель на фоне и после атерогенной диеты, по сравнению со 2-й группой в сыворотке крови не выявлено значимого снижения уровней трансаминаз, т.е., назначение препарата, имеющего в составе витамины группы В и другие, фосфолипиды (среди которых преобладает лецитин), при данной схеме применения оказывает слабое мембранопротективное и мембраностабилизирующее действие. Вероятно, с целью гепатопротекции (усиления способности ограничивать структурно-метаболические нарушения печени) необходимо увеличение длительности приема «Маристима» или включение в схему лечения других препаратов гепатопротекторного действия.

Таким образом, «Маристим» вызывает достоверный гиполипидемический эффект при экспериментальной гиперхолестеринемии со снижением общего ХС и атерогенных липидов и повышением уровня ЛПВП. Применение этого препарата на фоне алиментарной гиперхолестеринемии оказывает более выраженное действие, чем его прием после курса атерогенной диеты. «Маристим» оказывает нормализующее влияние на экспериментальную гипергликемию, вызванную атерогенной диетой при одновременном его применении, после же месячного курса этой диеты действие его недостаточно. Гепатопротекторный

эффект «Маристима» также более выражен при его одновременном приеме с атерогенной диетой. Нормализующее влияние препарата на липидный и углеводный обмен позволяют рекомендовать его к дальнейшему изучению в клинических условиях.

#### Литература

1. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // РМЖ. 2000. Т. 8, № 7. С. 269–276.
2. Добродеева Л.К. Лечебные препараты водорослевого происхождения. Архангельск, 1997. 24 с.
3. Климов А.Н. Опасно ли иметь в крови низкий холестерин или снижать его до низкого уровня? // Кардиология. 1997. № 9. С. 4–9.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер, 1995. 298 с.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: ПитерКом, 1999. 512 с.
6. Кулакова С.Н., Поздняков А.Л., Корф И.И. и др. Масло амаранта: особенности химического состава и влияние на показатели липидного обмена у крыс // Вопросы питания. 2006. Т. 73, № 3. С. 36–41.
7. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н. и др. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурьих водорослей *Fucus evanescens* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 103–105.
8. Погожева А.В., Дербенева С.А. Диетологическая коррекция гиперхолестеринемии // Лечащий врач. 2009. № 2. С. 22–26.
9. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 768 с.
10. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Биохимия. 2000. № 4. С. 3–10.
11. Чучалин В.С., Теплякова Е.М. Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством // Бюл. сибирской медицины. 2007. № 4. С. 52–57.
12. Nakashima Y., Fujii H., Sumiyoshi S. et al. Early human atherosclerosis. Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007. Vol. 27. P. 1159–1165.
13. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115–121.

Поступила в редакцию 20.10.2010.

#### EFFECTS OF DIETARY SUPPLEMENT DERIVED FROM SEA URCHIN ROE ON BIOCHEMICAL INDICES OF MICE BLOOD IN CASE OF ALIMENTARY HYPERCHOLESTEROLEMIA

S.P. Kryzhanovsky<sup>1</sup>, T.A. Kuznetsova<sup>2</sup>, T.S. Zaporozhets<sup>2</sup>, I.D. Makarenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Association of the FEB RAS (54 Kirova St. Vladivostok 690022 Russia), <sup>2</sup> Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russia)

**Summary** – The simulated alimentary hypercholesterolemia in mice allowed to study effects from dietary supplement 'Maristim' being a natural product made of the sea urchin roe on the indices of lipid and carbohydrate metabolisms and activity of aminotransferase. There was a capability of this medication under the conditions of atherogenic load to decrease the level of the total cholesterol, increase the relative content of the high-density lipoproteins, and ensure the lowering of the atherogenic ratio and glucose level in blood. The findings open up promising prospects to apply this dietary supplement for preventing diseases associated with disorders in the lipid and carbohydrate metabolisms.

**Key words:** hypercholesterolemia, lipid and carbohydrate metabolisms, biologically active substances.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 62–64.