

УДК 616.13-004.6-097-092.4

ВЛИЯНИЕ 1,6-А-D-ГЛЮКАНА ИЗ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЙ МИДИИ «CRENOMYTILUS GRAYANUS» (МИТИЛАНА) НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

¹Турмова Е.П., ¹Маркелова Е.В., ¹Красников В.Е., ¹Бычков Е.А.,
²Лукьянов П.А., ²Чикаловец И.В., ¹Григорюк А.А.

¹ГБОУ ВПО ВГМУ Минздрава России, Владивосток,
e-mail: patphis-vl@mail.ru;

²Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток,
e-mail: science@pibc.dvo.ru

Оценивали влияние 1,6- α -D-глюкана из мидии «Crenomytilus grayanus» (Митилана) на цитокиновый профиль (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-10), содержание металлопротеиназы-9 (MMP-9) и липидный спектр у 30 крыс линии Вистар на 6 месяце, в модели экспериментального атеросклероза. Митилан обладает иммуномодулирующим, ранозаживляющим, гиполлипидемическим, противовоспалительным и радиопротекторным эффектами. Определение цитокинов в сыворотке крови производили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов: Rat «R&D Diagnostics Inc.», USA. Липидный спектр крови исследовали с помощью стандартного колориметрического метода. В крови крыс с экспериментальным атеросклерозом без назначения Митилана отмечалось повышение содержания общего холестерина, β -липопротеинов, холестерина липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности, увеличение уровней IFN- γ , IL-1, TNF- α и IL-10. При назначении Митилана зарегистрировано снижение содержания IFN- γ , IL-1, повышение уровня IL-10 и нормализация липидного спектра крови.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперлипидемия, цитокины, крысы

INFLUENCE OF 1,6-A-D-GLUCAN FROM MUSSEL «CRENOMYTILUS GRAYANUS» (MITILAN) ON LIPOID SPECTRUM AND CYTOKINE'S PROFILE AT EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS

¹Turmova E.P., ¹Markelova E.V., ¹Krasnikov V.E., ¹Bichkov E.A.,
²Lukyanov P.A., ²Chikalovec I.V., ¹Grigorjuk A.A.

¹Vladivostok State Medical University, Vladivostok, *e-mail: patphis-vl@mail.ru;*

²Pacific institute of bioorganic chemistry. Far Eastern district of the Russian Academy of Science,
Vladivostok, *e-mail: science@pibc.dvo.ru*

Influence of 1,6- α -D-glucan from mussel «Crenomytilus grayanus» (Mitilan) on cytokines profile IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-10, content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and lipid spectrum on 6 months investigation was made at 30 rats «Vistar» in model experimental atherosclerosis. Mitilan has immunomodulatory, wound healing, hypolipidemic, anti-inflammatory, ultraviolet and radio protected effects. Material of research was the blood serum. The cytokines was made by the method solid-phase not competitive immune-enzyme analysis with the use of sets: Rat «R&D Diagnostics Inc.», USA. The content of the general cholesterol; triglycerides; low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, atherogenic index were investigated by the method of standard colorimetric analysis. At rats without used of Mitilan the increasing of the general cholesterol, cholesterol of LDL, atherogenic index, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α and IL-10 in blood was revealed. At application of Mitilan the decreasing of IL-1, IFN- γ , increasing of IL-10 and normalization of lipid spectrum was established.

Keywords: atherosclerosis, hyperlipoidemia, cytokines, rats

Согласно современным представлениям о патогенезе атеросклероза большое значение отводится иммуноопосредованному воспалению в артериальной стенке [2, 7, 8, 11]. Гипертензия и гиперхолестеринемия коррелируют с развитием атеросклеротического процесса [2, 7, 9, 14]. Являясь промоторными факторами, они усиливают пролиферацию гладкомышечных клеток и стимулируют образование атеросклеротических бляшек [1]. Однако нередко атеросклеротический процесс развивается у лиц с нормальным содержанием холестерина и даже при низких его концентрациях [7, 8]. Изменения реагирования эндотелия с клетками

иммунной системы на уровне цитокинов являются ранним проявлением атерогенеза [2, 8]. Цитокиновый дисбаланс влияет на образование, рост атеросклеротической бляшки и вносит свой вклад в ее дестабилизацию с дальнейшим тромбообразованием. При этом известно, что в физиологических концентрациях IL-6, IL-1 β и TNF- α играют важную роль в регуляции иммунного ответа и тканевого гомеостаза, а в высоких концентрациях эти интерлейкины обладают эффектами, способствующими прогрессированию атеросклеротического процесса [8]. TNF α и IL-1 β достоверно усиливают адгезию эндотелиальных клеток, при этом

IL-1 β только в высоких концентрациях достоверно стимулирует миграцию эндотелиальных клеток [1].

Подтверждена связь изменений уровней провоспалительных цитокинов с разной степенью стеноза, распространенностью, локализацией поражений, нестабильностью атеросклеротических бляшек [2, 8]. Однако аспекты цитокиновой регуляции атерогенеза остаются еще до конца не выясненными и часто противоречиво трактуются разными авторами [2, 8, 11]. Экспериментальная оценка воспалительного повреждения артериальной стенки с позиций местного и системного цитокинового дисбаланса, влияющего на процессы миграции, активации и пролиферации Т-лимфоцитов, макрофагов и гладкомышечных клеток, позволит выявить и обосновать применение иммуномодулирующей терапии в регуляции иммунного воспаления при атеросклерозе.

Крысы часто используются в моделировании гиперлипидемии (ГЛ) и артериальной гипертензии (АГ) как факторов риска атеросклероза [4, 5, 6, 9, 14]. Их приобретение и содержание относительно недорого, животные просты в обращении, хорошо размножаются в неволе. Из всех экспериментальных животных у них лучше всего изучен метаболизм [5, 14]. Разработка адекватной экспериментальной модели повреждения эндотелия является необходимым шагом в целях диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. Учитывая особенности обменных процессов крыс, способствующие формированию их резистентности к жировой нагрузке, нами применено сочетание экзогенной гиперлипидемии, угнетение обменных процессов и артериальной гипертензии для создания наиболее выраженного атеросклеротического повреждения [4, 5, 6, 9].

Митилан – полисахаридный гликогеносподобный 1,4; 1,6- α -D-глюкан, выделенный из мидии *Srenomytilus grayanus*, производства ТИБОХ ДВО РАН. Обладает иммуномодулирующим, ранозаживляющим, гиполлипидемическим, противовоспалительным, УФ- и радиопротекторным эффектами, не токсичен. Производство биогликанов из мидии является экологически безопасным процессом, не требующим дорогостоящего оборудования и материалов. Мидийный отвар, необходимый для производства Митилана является отходом производства рыбоперерабатывающей промышленности. Физико-химические и биологические свойства Митилана подробно изучены в области косметологии. Долгое время этот биогликан применялся в составе косметических кремов, выпускаемых рядом предприятий

России. В экспериментальных исследованиях доказано, что преинкубация лимфоцитов с Митиланом способствует подавлению апоптоза клеток, существенно снижает уровень метаболитов NO [3, 10]. Препарат «Митилан» проявляет дозозависимое действие, в концентрации 10 мг/кг его противовоспалительная активность сравнима с действием нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака (ортофена) в дозе 5 мг/кг. Митилан способен стимулировать перитонеальные макрофаги мышей, что выражается в увеличении лизосомальной активности клеток и в усилении формирования активных форм кислорода в них. Эти этапы предшествуют и сопутствуют процессу фагоцитоза макрофагами. Все это свидетельствует в пользу того, что исследуемый биогликан оказывает иммуномодулирующее воздействие на клеточное звено иммунитета [10].

Целью работы явилось: изучить влияние препарата «Митилан» на цитокиновый профиль и липидный спектр сыворотки крови крыс в модели экспериментального атеросклероза.

Материалом и методы исследования

Материалом исследования явились крысы линии Vistar – 30 голов, массой 350 г. Поставка крыс осуществлялась из вивария Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток. Опытная группа крыс – 20 голов, в течение 6 месяцев (180 суток), находились на диете с добавлением в корм холестерина, мерказолила – 1 мг/кг и витамина Д в количестве 2,5 МЕ на кг массы тела крыс (моделирование ГЛ) [4]. В целях создания АГ за 15 дней перед началом кормления животным была произведена операция: наложение лигатуры на почечную ножку правой почки нерассасывающимся шовным материалом и прошивание верхнего полюса левой почки (моделирование симптоматической реноваскулярной артериальной гипертензии), в модификации [13]. Животные опытной группы I – 10 крыс перед выведением из эксперимента получали препарат «Митилан» – per os в количестве – 10 мг, через день, в течение 1 месяца. Опытная группа II – 10 крыс не получали иммуномодулирующей терапии. Контролем являлись 10 здоровых крыс со стандартным рационом. Эвтаназию животных проводили путем декапитации под эфирным наркозом на 6 месяце эксперимента в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 [12]. Содержание общего холестерина (ОХС); триглицеридов (ТГ); β -липопротеинов; липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) сыворотки крови исследовали с помощью стандартного колориметрического метода с использованием реагентов: «Ольвекс диагностикум» (Россия). Вычисляли индекс атерогенности (ИА) по формуле: общий холестерин – ЛПВП/ЛПВП. Определение цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-10) и MMP-9 в сыворотке крови крыс производили методом твердофазного иммуно-

ферментного анализа с использованием наборов: Rat «R&D Diagnostics Inc.», USA.

Развитие атеросклероза подтверждали с помощью метода магниторезонансной томографии (МРТ) (томограф «PharmaScan US 70/16» (Bruker, Германия)). Гистологические препараты аорты и бедренных артерий окрашивали гематоксилином/эозином и суданом-4 (метод Окамото). Для математической обработки полученных данных использовали программу StatPlus 2009. Сравнение средних значений в выборках осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В опытных группах крыс с помощью метода МРТ выявлено сужение просвета аорты, подвздошных и бедренных артерий, их неравномерное контрастирование. Гистоло-

гически в сосудах определялось изменение архитектоники эластических волокон, смещение ядер миоцитов на периферию, клеточная инфильтрация стенки, утолщение эндотелия, отложение в стенке жировых включений. Отмечена хорошая переносимость «Митилана» у животных. В группе крыс с применением Митилана изменения сосудов были менее выраженными.

У крыс ГЛ и АГ выявлено увеличение ОХС, β -липопротеинов, ЛПНП, ЛПОНП и ИА. Отмечена хорошая переносимость препарата Митилан у крыс. Применение иммуномодулятора способствовало достоверному снижению уровней ОХС, β -липопротеинов, ЛПНП и ИА, что подтверждает его гиполипидемические свойства [10] (табл. 1).

Таблица 1

Липидный спектр сыворотки крови крыс

Группы	ОХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ЛПВП ммоль/л	ЛПНП ммоль/л	ЛПОНП ммоль/л	β -липопротеины	ИА у.е.
Опытная группа I	2,6 (2,44–4,79) p1-p2 = 0,02	0,8 (0,8–1,4) p1-p2 = 0,14	1,1 (1,0–1,5) p1-p2 = 0,62	1,1 (0,7–2,1) p1-p2 = 0,01	0,4 (0,3–0,64) p1-p2 = 0,14	24,5 (22–37,2) p1-p2 = 0,02	1,3 (1,3–1,6) p1-p2 = 0,01
Опытная группа II	6,1 (5,5–7,22) p2-p3 = 0,009	0,6 (0,5–0,9) p2-p3 = 0,29	1,12 (1,0–2,1) p2-p3 = 0,17	4,2 (3,8–5,4) p2-p3 = 0,009	0,3 (0,2–0,4) p2-p3 = 0,29	54 (46,5–69,2) p2-p3 = 0,009	3,1 (2,7–4,4) p2-p3 = 0,009
Контрольная группа	2,2 (2,0–3,1) p1-p3 = 0,32	0,5 (0,4–0,7) p1-p3 = 0,02	1,5 (1,4–1,9) p1-p3 = 0,62	0,9(0,7–1,4) p1-p3 = 0,62	0,2 (0,2–0,3) p1-p3 = 0,02	12 (11,2–12,7) p1-p3 = 0,01	1,1 (0,9–1,2) p1-p3 = 0,62

Примечание. Данные представлены в виде Медианы, верхнего и нижнего квартилей. p1-p2 – достоверность различий между I и II опытными группами; p2-p3 – достоверность различий между II опытной группой (ГЛ + АГ) и контрольной группой крыс; p1-p3 – достоверность различий между I опытной группой (Митилан) и контрольной группой.

Выявлено увеличение уровня TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и IL-10 в сыворотке крови крыс II группы, что согласуется с данными литературы о повышении содержания этих цитокинов при АГ и ГЛ (табл. 2) [2, 6, 8, 11]. Известно, что TNF- α , IL-1 β и IFN- γ индуцируют активацию макрофагов, способствуют формированию дефектов функции рецепторов к ЛПНП и стимулируют прогрессирование атеросклероза [4, 8, 10, 12]. IFN- γ способен существенно влиять на соотношение ХС и эфиров холестерина в сторону накопления последних, тормозит захват и удаление ХС из клеток с помощью ЛПВП, что приводит к трансформации макрофагов в пенистые клетки [11]. Увеличение значений IL-10 у крыс с ГЛ и АГ объясняет компенсаторное противовоспалительное действие цитокина в условиях повышенной жировой нагрузки и циркуляторной гипоксии при артериальной гипертензии. Данными литературы установлено, что IL-10 по принципу отрицательной обратной связи

вызывает замедление продукции провоспалительных цитокинов, подавляет экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 в IL-1 β -активированных эндотелиальных клетках, снижает выработку IL-8 и IL-6, ингибирует TNF- α и TGF- β -индуцированную пролиферацию гладкомышечных клеток аорты человека [8, 11]. Другие источники подтверждают, что IL-10 подавляет активность макрофагов, стимуляцию эндотелия модифицированными липопротеинами и высвобождение металлопротеиназ из макрофагов (ответственных за нестабильность бляшки). Он также стимулирует синтез тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами [11].

При применении Митилана зафиксировано снижение уровней IFN- γ , IL-1 β и увеличение IL-10 (см. табл. 2). Не выявлено достоверных отличий между группами по содержанию MMP-9, изменения носили характер тенденции к увеличению ее уровня в группе с применением Митилана (см. табл. 2).

Таблица 2

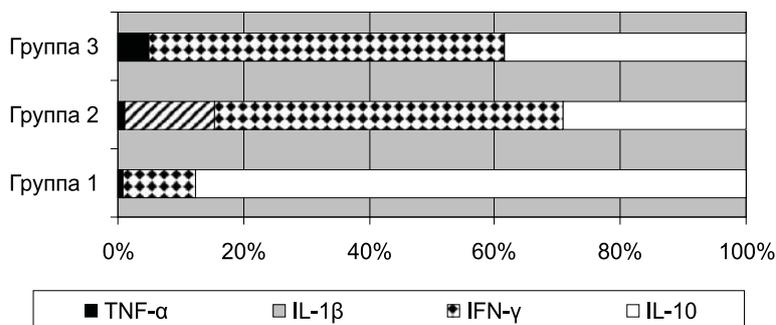
Содержание цитокинов (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-10) и MMP-9 в сыворотке крови крыс

Группы	№ п/п	TNF- α , пг/мл	IL-1 β , пг/мл	IFN- γ , пг/мл	IL-10, пг/мл	MMP-9, нг/мл
Опытная группа I	1	0,4 (0,3–0,6) p1-p2 = 0,64	0,01 (0,01–1,8) p1-p2 = 0,08	4,4 (2,5–10,1) p1-p2 = 0,04	34,7 (22,4–106,8) p1-p2 = 0,06	32,1 (24,3–130,4) p1-p2 = 0,20
Опытная группа II	2	0,35 (0,3–0,5) p2-p3 = 0,01	4,3 (0,6–29,5) p2-p3 = 0,01	16,3 (13,9–23,9) p2-p3 = 0,08	8,7 (2,4–26,4) p2-p3 = 0,05	8,7 (8,1–93,5) p2-p3 = 1
Контрольная группа	3	0,27 (0,26–0,29) p1-p3 = 0,06	0,01 (0,01–0,01) p1-p3 = 0,32	3,2 (1,9–13,12) p1-p3 = 1	2,2 (2,1–2,7) p1-p3 = 0,01	13,9 (10,3–32,7) p1-p3 = 0,14

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. p1-p2 – достоверность различий между I и II опытными группами; p2-p3 – достоверность различий между II опытной группой (ГЛ + АГ) и контрольной группой крыс; p1-p3 – достоверность различий между I опытной группой (митилан) и контрольной группой.

Корреляционный анализ показал прямую зависимость между TNF- α и ЛПНП ($r = 0,9$; $p < 0,04$), IL-1 и ИА ($r = 1,0$; $p < 0,05$) и обратную связь между концентрацией IL-10 и ИА ($r = -0,9$; $p < 0,03$). В каждой группе животных рассчитывали цитокиновый профиль – удельный вес средних значений исследуемых цитокинов в их общей сумме, которую принимали за 100%. В профиле контрольной группы процент IFN- γ преобладал и составлял 56,6; 38,2% занимало содержание IL-10, при этом соотношение IL-10 к IFN- γ было равно 0,67; 4,8% приходилось на наличие TNF- α , тогда как процент IL-1 β был менее 0,5%. После 6-месячной жировой нагрузки и артериальной гипертензии в цитокиновом профиле происходило нарастание IL-1 β практически в 15 раз, его процентное содержание

стало составлять 14,6%, при этом отмечалось достоверное снижение доли TNF- α , показатель IFN- γ практически не менялся, а отношение IL-10 к IFN- γ снизилось и стало составлять 0,53 в связи с уменьшением уровня IL-10. Под воздействием Митилана значительно возрос процент противовоспалительного цитокина – IL-10 – до 88%, причем его доля стала в 2,3 раза выше, чем у контрольных крыс, и в 3 раза выше, чем в группе животных без Митилана. Соотношение IL-10 к IFN- γ при этом значительно увеличилось и стало составлять 7,5. Снизилось содержание TNF- α – в 4 раза по сравнению с контролем. Процентный показатель IFN- γ стал в 5 раз, чем у контрольных крыс и животных без назначения Митилана, а процент IL-1 β приблизился к 0 уровню (рисунки).



Цитокиновый профиль крови крыс с экспериментальным атеросклерозом и у контрольных животных

Заключение

Результаты исследования показали, что Митилан снижает степень выраженности воспалительного процесса при экспериментальном атеросклерозе и обладает способностью нормализовать показатели липидного обмена. Сочетание противовоспалительных и гиполипидемических свойств Митилана патогенетически обоснованны и позволяют использовать этот препарат для профилактики и комплексной

терапии атеросклероза. Необходимы дальнейшие исследования по изучению патогенетических свойств Митилана, разработке адекватных схем и режима его назначения для коррекции иммунных механизмов воспалительного процесса при атеросклерозе.

Список литературы

1. Амчиславский Е.И., Фрейдлин И.С. Влияние цитокинов на адгезионную и миграционную активность эндотелиальных клеток // Медицинская иммунология . – 2005. – Т. 7. – № 2–3. – С. 109.

2. Реакция цитокиновой сети больных с критической ишемией нижних конечностей на некоторые виды лечебно-воздействия / Н.В. Буркова, Ю.А. Эйнсмонт, С.П. Нохрин, С.В. Яковлев и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 394–395.

3. Кипрюшина Ю.О., Одинцова Н.А. Лукьянов П.А. Влияние митилана на устойчивость к ультрафиолетовому облучению личинок морских беспозвоночных и лимфоцитов человека // Биология моря. – 2010. – Т. 36, № 4. – С. 297–302.

4. Кропотов А.В. Влияние цимикуги даурской и калужницы лесной на некоторые показатели обмена липидов и половую систему (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1975. – 19 с.

5. Куликов В.А., Чиркин А.А. Особенности метаболизма липопротеинов у крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 1. – С. 26–27.

6. Лобанова Е.Г., Караман Ю.К. Взаимосвязь липидных и иммунных нарушений на различных этапах развития экспериментальной гиперлипидемии // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 61–66.

7. Коррекция липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей сульфатированным полисахаридом из бурой водоросли *Fucus Evanasceus* / К.В. Майстровский, Т.С. Запорожец, В.Г. Раповка, Т.Н. Звягинцева, Н.М. Шевченко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 47–50.

8. Рагино Ю.И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 31–35.

9. Санникова А.А., Чучкова Н.Н., Гайсина Э.Ш. Иммуномодулирующее действие глюкозаминилдипептида при измененном липидном обмене и атеросклерозе // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 1. – С. 64–66.

10. Биологически активные вещества из отходов переработки пищевой мидии / О.В. Черников, В.И. Молчанова, И.В. Чикаловец, П.А. Лукьянов, Г.К. Кондратьева // сб. матер. III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, (Челябинск, 11 дек. 2009 г.). – Челябинск, 2009. – С. 1–3.

11. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза / А.П. Шаврин, Я.Б. Хомаева, В.А. Черешнев, Б.В. Головской // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 13–15.

12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 51 p.

13. Helle F., Vagnes O.B. Iversen B.M. Angiotensin II-induced calcium signaling in the afferent arteriole from rats with two-kidney, one clip hypertension // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2006. V. 291. – P. 140–147.

14. Oyedemi S.O., Yakubu M.T. Afolayan A.J. Effect of aqueous extract of *Leonotis leonurus* (L.) R. Br. leaves in male Wistar rats // Human and Experimental Toxicology. – 2010. – № 29. – P. 377–384.

References

1. Amchislavskij E.I., Frejdlin I.S. Vlijanie citokinov na adgezionnuju i migracionnuju aktivnost' jendotelialnyh kletok // Medicinskaja immunologija. 2005. T. 7. no. 2–3. pp. 109.

2. Burkova N.V., Jejsmont Ju.A., Nohrin S.P., Jakovlev S.V. i dr. Reakcija citokinovoj seti bol'nyh s kriticheskoj ishe-

miej nizhnih konechnostej na nekotorye vidy lechebnogo vozdejstvija // Medicinskaja immunologija. 2006. T. 8, no. 2–3. pp. 394–395.

3. Kiprjushina Ju.O., Odincova N.A. Lukjanov P.A. Vlijanie mitilana na ustojchivost' k ul'traioletovomu oblucheniju lichinok morskih bespozvonocnyh i limfocitov cheloveka // Biologija morja. 2010. T. 36, no. 4. pp. 297–302.

4. Kropotov A.V. Vlijanie cimifugi daurskoj i kaluzhnicy lesnoj na nekotorye pokazateli obmena lipidov i polovuju sistemu (jeksperimental'noe issledovanie): Avtoref. dis. kand. med. Nauk. Vladivostok, 1975. 19 p.

5. Kulikov V.A., Chirkin A.A. Osobennosti metabolizma lipoproteinov u krys // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2004. no. 1. pp. 26–27.

6. Lobanova E.G., Karaman Ju.K. Vzaimosvjaz lipidnyh i immunnyh narushenij na razlichnyh jetapah razvittija jeksperimental'noj giperlipidemii // Medicinskaja immunologija. 2011. T.13, no. 1. pp. 61–66.

7. Majstrovskij K.V., Zaporozhec T.S., Rapovka V.G., Zvjaginцева T.N., Shevchenko N.M. Korrekcija lipidnogo obmena u pacientov s obliterirujuvim aterosklerozom osudov nizhnih konechnostej sulfatirovannym polisaharidom iz buroj vodorosli *Fucus Evanasceus* // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2010. no. 4. pp. 47–50.

8. Ragino Ju.I. Urovni lipidnyh i nelipidnyh biomarkerov v krovi u muzhchin s koronarnym aterosklerozom v Novosibirsk // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2009. no. 2. pp. 31–35.

9. Sannikova A.A., Chuchkova N.N., Gajsina Je.Sh. Immunomodulirujuwee dejstvie gljukozaminildipeptida pri izmenennom lipidnom obmene i ateroskleroze // Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki. 2008. no. 1. pp. 64–66.

10. Chernikov O.V., Molchanova V.I., Chikalovec I.V., Lukjanov P.A., Kondrat'eva G.K. Biologicheski aktivnyje vevstva iz othodov pererabotki piwevoj midii // sb. mater. III Vserossijskoj nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, (Cheljabinsk, 11 dek. 2009 g.). Cheljabinsk, 2009. pp. 1–3.

11. Shavrin A.P., Hovaeva Ja.B. Chereshev V.A., Golovskoj B.V. Markery vospalenija v processe razvittija ateroskleroza // Kardiologicheskaja terapija i profilaktika 2009. T 8, no. 3. pp. 13–15.

12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. 51 p.

13. Helle F., Vagnes O.B. Iversen B.M. Angiotensin II-induced calcium signaling in the afferent arteriole from rats with two-kidney, one clip hypertension // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2006. Vol. 291. pp. 140–147.

14. Oyedemi S.O., Yakubu M.T. Afolayan A.J. Effect of aqueous extract of *Leonotis leonurus* (L.) R. Br. leaves in male Wistar rats // Human and Experimental Toxicology. 2010. no. 29. pp. 377–384.

Рецензенты:

Кулаков Ю.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО ВГМУ, г. Владивосток;

Просекова Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии, клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ГБОУ ВПО ВГМУ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 09.08.2012.