

УДК 577.352.2:577.125:577.114:582.232

ФОСФОЛИПИДЫ И НЕЙТРАЛЬНЫЕ ЛИПИДЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПОЛИСАХАРИДАМИ ИЗ МОРСКИХ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ

¹Крыжановский С.П., ¹Богданович Л.Н., ²Кушнерова Н.Ф., ³Шевченко Н.М.

¹ФГБУЗ «Медицинское объединение ДВО РАН», Владивосток;

²ФГБУН «Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева» ДВО РАН, Владивосток;

³ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН,
Владивосток, e-mail: lnbogd@mail.ru

Изучено влияние сульфатированных полисахаридов из морской бурой водоросли *Fucus evanescens* в виде препарата «Фуколам[®]», на динамику фосфо- и нейтральных липидов в плазме крови пациентов с дислипидемией в условиях клинического эксперимента. Введение фуколама в схему лечения пациентов с дислипидемией способствует восстановлению соотношения липопротеинов плазмы крови, что обуславливает увеличение возможности выведения холестерина из мембран липопротеинами высокой плотности. Снижение доли холестерина в мембранах способствует замещению его на фосфолипидные фракции, в частности фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин. Данный феномен позволяет использовать «Фуколам[®]» не только для коррекции липидного обмена у пациентов с дислипидемией, но и как эффективное средство для восстановления структуры клеточных мембран при различных патологических процессах, сопровождающихся их нарушением.

Ключевые слова: дислипидемия, морские бурые водоросли, полисахариды, фуколам, нейтральные липиды, фосфолипиды

PHOSPHOLIPIDS AND NEUTRAL LIPIDS IN DYSLIPIDEMIC PATIENTS AND CORRECTION OF LIPID METABOLISM POLYSACCHARIDES SEA KELP

¹Kryzhanovskiy S.P., ¹Bogdanovich L.N., ²Kushnerova N.F., ³Shevchenko N.M.

¹Federalnoe State Institution of Health Medical Association FEBRAS, Vladivostok;

²Institution of the Russian academy of sciences V.I. Il'ichev's
Pacific Oceanological institute FEBRAS, Vladivostok;

³Institution of the Russian academy of G.B. Elyakov's Pacific Institute of Bioorganic
Chemistry FEBRAS, Vladivostok, e-mail: lnbogd@mail.ru

The effect of sulphated polysaccharides of brown algae, in particular, on dynamics of phosphorylation fukolam and neutral lipids in patients with dyslipidemia in a clinical experiment. Introduction of polysaccharides of the brown alga *Fucus evanescens* (Fukolam) in the treatment regimen of patients with DLP helps to restore the ratio of blood plasma lipoproteins, resulting in an increase in the possibility of removing cholesterol from the membranes of high-density lipoproteins. Reducing the proportion of cholesterol in the membrane promotes the substitution on its phospholipid fraction, in particular PC and PE. This phenomenon can be used not only for Fukolam correction of lipid metabolism in patients with DLP, but also as an effective tool for the restoration of the structure of cell membranes under different pathological processes involving their violation.

Keywords: polysaccharides, seaweed, fukolam, dyslipidemia, neutral lipids, phospholipids

Нарушения параметров липидного обмена являются ведущим фактором в патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Это заболевание, характеризующееся аккумуляцией липидов и фиброзных элементов в субэндотелиальном пространстве, является одной из главных причин инфаркта миокарда, инсульта, гипертонической болезни [8]. Одним из самых частых и опасных предикторов этих болезней считается нарушение липидного профиля крови, в частности ее плазмы. Липиды в плазме крови присутствуют в составе липопротеинов в виде фосфолипидов (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, лизофосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, дифосфатидилглицерин) и нейтральных

липидов (триацилглицерина, холестерин и его эфиры, свободные жирные кислоты и их эфиры). Это транспортная форма для взаимобмена липидными фракциями между плазмой (в частности, липопротеинами) и мембранами эритроцитов, клеток органов и тканей, субклеточных структур, а также для выведения холестерина из их мембран в печень. Фосфолипиды относятся к легкообменивающимся компонентам, особенно фосфатидилхолин фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит и сфингомиелин [3]. Липопротеины очень низкой плотности являются главной транспортной формой триглицеридов (их еще называют триацилглицеринами) и холестерина. Эти липидные фракции очень атерогенны, способствуют образованию атеросклеротических бляшек в сосудах, а их повышенное содержание

в крови всегда свидетельствует о наличии у пациента атеросклероза. В клинической практике еще крайне редко используют показатели состава фосфо- и нейтральных липидов для анализа состояния липидного обмена, хотя это дает возможность проследить эффективность лечения пациентов, понять механизмы действия исследуемых препаратов и разработать схемы лечения в каждом конкретном случае. Коррекция дислипидемий (ДЛП) остается актуальной проблемой современной медицины. Одним из базисных средств для коррекции нарушений липидного обмена являются статины, представляющие собой ингибиторы ключевого фермента биосинтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы. Основным недостатком эффективных гиполипидемических препаратов является их высокая стоимость и наличие в ряде случаев неблагоприятных побочных эффектов и противопоказаний. В связи с этим актуальным является поиск их альтернативы или замены немедикаментозными гиполипидемическими средствами на основе природного сырья, в частности, биологически активными веществами из морских гидробрионтов. Значительный интерес в этом плане представляют сульфатированные полисахариды из морских бурых водорослей – фукоиданы, характеризующиеся отсутствием токсичности и обладающие широким спектром биологической активности, в том числе антидислипидемическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием [6, 13–15]. Ряд полезных эффектов на организм при ДЛП оказывают альгинаты из морских водорослей. Будучи пищевыми волокнами, они являются эффективными сорбентами холестерина [10].

В литературе мы не обнаружили работ, освещающих динамику фосфо- и нейтральных липидов у пациентов с ДЛП, получавших полисахариды из морских бурых водорослей в течение длительного времени в комплексе со стандартным лечением. В связи с этим целью настоящей работы было изучение влияния полисахаридов из морской бурой водоросли *Fucus evanescens* на динамику фосфо- и нейтральных липидов плазмы крови у пациентов с ДЛП, получавших эти соединения в виде препарата «Фуколам®» в составе базисной терапии *per se* и с аторвастатином.

«Фуколам®» – это первый отечественный препарат на основе полисахарида фукоидана, выделенного из водоросли *Fucus evanescens* (ТИ и ТУ 9284-065-02698170-2005, инструкция по применению). Центром гигиенической сертификации пищевой продукции при Институте питания

РАМН проведены соответствующие исследования и экспертиза представленных документов (заключение № 72/Э-6736/6-05 от 20.10.05), получено свидетельство Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.739.1.06 от 30.01.06. 7 июня 2006 г. на имя Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН (ТИБОХ ДВО РАН) зарегистрирован товарный знак Фуколам-Fucolam (свидетельство № 308197). Фуколам на основании экспертной оценки Минздрава России ГУ НИИ питания РАМН рекомендован в качестве дополнительного источника полисахаридов (фукоидан) и растворимых пищевых волокон (альгинат). Показатели безопасности фуколама не превышают допустимых уровней, регламентированных СанПин 2.3.2.1078-01. для препаратов из водорослей. Одна капсула содержит 100 мг фукоидана и 400 мг альгиновой кислоты. Промышленный выпуск фуколама осуществляется на экспериментальном производстве ТИБОХ ДВО РАН.

Материалы и методы исследования

В рандомизированном исследовании, обеспечивающем случайное распределение на 3 группы, принимали участие 114 пациентов с ДЛП в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст $60,0 \pm 1,3$ года). Все обследуемые были распределены на группы: 1 группа (контроль) – 20 практически здоровых людей (доноры); 2-я группа – 36 больных, которые на фоне базисной терапии принимали 10 мг аторвастатина внутрь один раз в день, 3-я группа – 39 больных, которые на фоне базисной терапии принимали фуколам по 1 капсуле внутрь один раз в день; 4-я группа – 39 больных, которые на фоне базисной терапии принимали 10 мг аторвастатина в комплексе с фуколамом по 1 капсуле внутрь один раз в день. Курс лечения составлял 30 дней. После выписки из стационара больные продолжали принимать препараты в течение 180 дней.

В исследование включали пациентов с ДЛП, не получавших ранее статинотерапию; принимавшие статины нерегулярно в малых дозах (5 мг); получавшие по показаниям базисную терапию (антиагреггационные препараты, метаболически нейтральные β-адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты кальция, а также нитраты по «требованию»). Пациенты участвовали в исследовании после подписания на добровольной основе письменного информированного согласия. Критериями исключения из исследования являлось наличие первичной ДЛП по данным анамнеза; хронических заболеваний внутренних органов в фазе обострения; гипотиреоза; сахарного диабета I или II типа; заболеваний печени и билиарного тракта; хронической почечной недостаточности; инфаркта миокарда, перенесенного менее чем за 3 месяца до начала исследования; хронической сердечной недостаточности III – IV ФК; артериальной гипертензии 3 ст.; индивидуальной непереносимости ингибиторов

ГМГ-КоА-редуктазы; наличие противопоказаний, нежелательных реакций, побочных эффектов и возможных взаимодействий гипOLIПЕМИЧЕСКИХ средств (БАВ, лекарственных средств) с другими медикаментами, указанные в инструкциях препаратов и по данным литературы. Эффективность применения фуколама у больных с ДЛП оценивали по лабораторным показателям в динамике через 30, 90 и 180 дней от начала исследования.

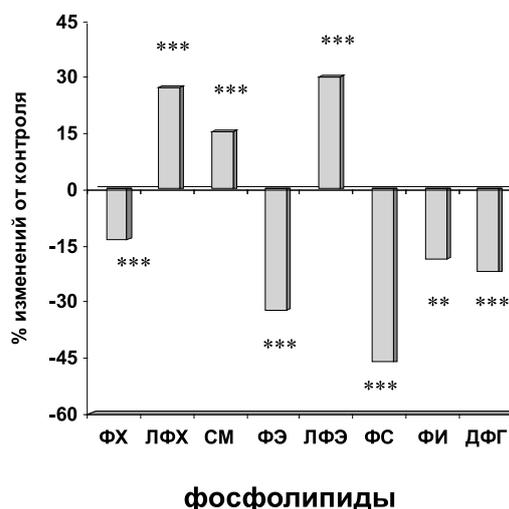
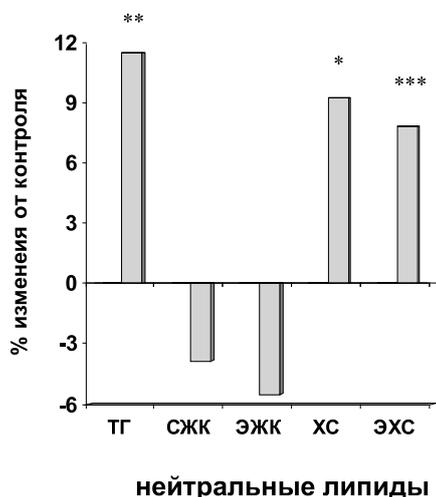
Экстракцию липидов из плазмы крови проводили общепринятым методом [12]. Фракционное разделение фосфолипидов осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле [17], а их количественное определение по методу [19]. Использовали следующие системы растворителей: в первом направлении – хлороформ:метанол:аммиак (28%-й) (65:25:5 или 65:35:5, по объему), во втором – хлороформ:ацетон:метанол:ледяная уксусная кислота:вода (30:40:10:10:5 или 50:20:10:10:5, по объему) [16]. Для обнаружения холинсодержащих фосфолипидов (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин) использовали реактив Драгендорфа [20]. Липиды проявлялись в виде оранжевых пятен на желтом фоне. Для обнаружения фосфолипидов, содержащих аминогруппу (фосфатидилэтаноламин, лизофосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин), пластинки опрыскивали 5%-м раствором нингидрина в ацетоне с последующим нагреванием в течение 2–3 минут над парами воды до появления розовых пятен на белом фоне [16]. Фосфолипиды, содержащие гидроксильную группу (фосфатидилинозит – ФИ), обнаруживали с помощью периодатного реактива Шиффа [4], пятна липидов имели розово-сиреневый цвет. Для проявления всех фосфолипидных фракций применяли молибдатный реактив [18] и реагент на основе малахитового зеленого [19]. Липиды проявлялись

в виде синих или зеленых пятен на белом фоне. Хроматографическое распределение нейтральных липидов и их количественное определение проводили методом одномерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле в системе растворителей гексан-серный эфир-уксусная кислота в соотношении 90:10:1 (по объему) [11]. Обнаружение пятен нейтральных липидов осуществляли с помощью паров йода. Количественное содержание отдельных фракций выражали в процентах от общей суммы нейтральных липидов и фосфолипидов, соответственно.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета программы «Statistica-7» со встроенной процедурой проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Исследование одобрено Комиссией по вопросам этики МО ДВО РАН (протоколы: № 6 от 14 июля 2009 г, № 9 от 1 ноября 2010 г. и № 12 от 15 октября 2012 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех обследованных пациентов с дислипидемией (n = 114) до лечения были выявлены нарушения липидного обмена. Как видно из рисунка при сравнении количественных характеристик фракций нейтральных липидов в плазме крови у больных с таковыми у здоровых доноров была обнаружена гипертриглицеринемия и гиперхолестеринемия.



*Изменения в содержании фракций нейтральных липидов и фосфолипидов в плазме крови больных пациентов с ДЛП до лечения. Достоверность различий: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001. Условные обозначения: ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, XC – холестерин, ЭКС – эфиры холестерина, ФХ – фосфатидилхолдин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, СМ – сфингомиелин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ЛФЭ – лизофосфатидилэтаноламин, ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозит, ДФГ – дифосфатидилглицерин*

Так, количество триглицеридов было выше, чем в контроле на 11,4% ($p < 0,01$). Количество неэтерифицированного холестерина превышало контрольный уровень на 9,2% ($p < 0,05$), а количество этерифицированного холестерина на 7,8% ($p < 0,001$). Общий холестерин плазмы крови складывается из двух фракций: неэтерифицированного холестерина или альфа-холестерина и эфиров холестерина. Эфиры холестерина в плазме крови в норме преимущественно находятся в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 50% и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до 20%. Этерификация холестерина происходит как в ЛПВП, так и в ЛПНП при участии фермента ЛХАТ (лецитин: холестерин-ацилтрансфераза) [5]. В плазме крови обследованных больных выявлено достоверное повышение эфиров холестерина. Известно, что изменения в интиме и меди артерий при развитии атеросклероза обусловлены массивным отложением эфиров холестерина, в составе так называемых «пенистых» клеток. При этом основная масса эфиров холестерина в бляшке при атеросклерозе происходит из циркулирующих в крови ЛПНП [9].

Сравнительный анализ состава фосфолипидных фракций плазмы крови обследованных пациентов с ДЛП ($n = 114$) (рисунок), с таковыми в контроле показал, что среди холинсодержащих фракций отмечалось достоверное снижение доли фосфатидилхолина на 13,3% ($p < 0,001$) при одновременном увеличении лизофосфатидилхолина на 27,2% ($p < 0,001$), что может быть обусловлено увеличением активности фосфолипазы А₂. Обращает на себя внимание увеличение сфингомиелина на 15,4% ($p < 0,001$), что является компенсаторной реакцией на изменения в соотношении холинсодержащих липидов. В составе этаноламиновых фракций фосфолипидов отмечалось уменьшение доли фосфатидилэтаноламина на 32,5% ($p < 0,001$) при одновременном увеличении лизофосфатидилэтаноламина на 30,2% ($p < 0,001$). Следует отметить снижение содержания метаболически активных фракций фосфолипидов. Так, доля фосфатидилсерина в плазме крови больных по сравнению с контролем была меньше на 46,2% ($p < 0,001$), фосфатидилинозита – на 18,7%, дифосфатидилглицерина – на 22,1% ($p < 0,001$). Снижение содержания фосфолипидных фракций в плазме крови, являющихся основными структурными компонентами клеточных мембран (фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин), предполагает нарушения в структуре мембран эритроцитов, интиме сосудов, которые проявляются увеличением доли холестерина в липидной составляющей

мембран [7]. Снижение содержания метаболически активных фракций, по-видимому, можно объяснить активацией фосфолипаз. Это является негативным фактором, поскольку эти фосфолипиды необходимы для функционирования Na⁺-K⁺-насоса, ферментов дыхательной цепи митохондрий при синтезе АТФ, моноаминоксидазы и других [1, 2]. Кроме того, так как в их составе преимущественно находятся полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая), то возможно, снижение количества этих фосфолипидов может быть связано и с дефицитом ненасыщенных жирных кислот.

При исследовании показателей нейтральных липидов в плазме крови пациентов с ДЛП в динамике лечения через 30, 90 и 180 дней с использованием различных схем лечения, а также их сравнения с таковыми величинами до лечения, отмечались статистически достоверные изменения (табл. 1).

Предложенные схемы лечения оказывали значительный эффект действия через 30 дней. Так, в плазме крови пациентов 2-й группы по сравнению с таковыми величинами до лечения отмечалось снижение триглицеридов на 5,2% ($p < 0,001$), неэтерифицированного холестерина на 7,9% ($p < 0,001$) и эфиров холестерина на 5,5% ($p < 0,001$). Причем все величины нейтральных липидов были на уровне контрольных значений. В 3-й группе количество триглицеридов снизилось на 10,8% ($p < 0,01$), неэтерифицированного холестерина на 11,4% ($p < 0,01$) при одновременном снижении эфиров холестерина на 13% ($p < 0,001$). У пациентов 4-й группы еще более значительно снизилось количество неэтерифицированного холестерина (на 12,9%, $p < 0,001$) и эфиров холестерина (на 17,6%, $p < 0,001$), при одновременном снижении уровня триглицеридов (на 9,3%, $p < 0,01$). То есть лечение в течение 30 дней по трем схемам в сравнении с таковыми величинами до лечения показало однонаправленность изменений во фракциях нейтральных липидов в плазме крови, но с разной степенью выраженности. Через 90 и 180 дней во 2-й группе было зарегистрировано сохранение величин триглицеридов, холестерина и его эфиров на уровне таковых показателей, которые были зарегистрированы на 30-й день лечения, а также на уровне контроля. В то же время наибольший эффект проявился при приеме фуколама (3 группа) и совместном приеме статина и фуколама (4 группа): эти величины были ниже контроля на 13–15%. То есть фуколам проявлял выраженный статино-подобный эффект.

Таблица 1

Изменение нейтральных липидов в плазме крови пациентов с ДЛП
в динамике лечения (в % от суммы всех фракций, М ± m)

Показатели	1 группа (контроль, n = 20)	Сроки обследования	2 группа БТ+А10 (n = 36)	3 группа БТ+Ф (n = 39)	4 группа БТ+А10+Ф (n = 39)
ТГ	16,00 ± 0,58	до лечения	***18,15 ± 0,17	*18,01 ± 0,35	***18,05 ± 0,36
		30 дней	17,21 ± 0,17 ³	16,06 ± 0,46 ²	16,37 ± 0,29 ³
		90 дней	16,73 ± 0,16 ³	16,65 ± 0,43 ¹	16,58 ± 0,35 ³
		180 дней	16,82 ± 0,08 ³	16,79 ± 0,39 ¹	16,25 ± 0,30 ³
СЖК	16,65 ± 0,40	до лечения	15,41 ± 0,21	16,99 ± 0,49	15,71 ± 0,56
		30 дней	15,88 ± 0,15	16,86 ± 0,45	16,29 ± 0,47
		90 дней	16,00 ± 0,21	16,24 ± 0,19	16,55 ± 0,27
		180 дней	16,80 ± 0,15	16,32 ± 0,35	16,30 ± 0,19
ЭЖК	15,65 ± 0,49	до лечения	14,75 ± 0,08	14,59 ± 0,53	15,15 ± 0,47
		30 дней	15,13 ± 0,09	16,00 ± 0,26 ¹	15,73 ± 0,44
		90 дней	15,74 ± 0,16	15,68 ± 0,49	16,27 ± 0,35
		180 дней	16,11 ± 0,14	16,37 ± 0,73 ¹	15,55 ± 0,30
ХС	17,63 ± 0,50	до лечения	*19,35 ± 0,50	**19,64 ± 0,55	*19,28 ± 0,50
		30 дней	17,82 ± 0,13 ³	17,41 ± 0,45 ²	16,80 ± 0,43 ³
		90 дней	17,00 ± 0,10 ³	16,36 ± 0,56 ³	***15,05 ± 0,23 ³
		180 дней	16,77 ± 0,14 ³	16,81 ± 0,49 ³	***15,43 ± 0,39 ³
ЭХС	28,75 ± 0,37	до лечения	***30,50 ± 0,43	***31,44 ± 0,53	***31,64 ± 0,38
		30 дней	28,83 ± 0,78 ³	**27,37 ± 0,53 ³	***26,07 ± 0,53 ³
		90 дней	28,17 ± 0,17 ³	**26,92 ± 0,56 ³	***26,84 ± 0,45 ³
		180 дней	28,20 ± 0,22 ³	**26,42 ± 0,76 ³	***26,87 ± 0,32 ³

Примечание. Различия статистически значимы при: звездочки слева * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – в сравнении с контрольной группой; цифры справа 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,01$; 3 – $p < 0,001$ – в сравнении с показателями до лечения. Условные обозначения: БТ – базовая терапия; БТ + А10 – пациенты принимали совместно с базовой терапией аторвастатин 10 мг; БТ + Ф – пациенты принимали с базовой терапией фуколам; БТ + А10 + Ф – пациенты принимали с базовой терапией аторвастатин 10 мг и фуколам одновременно. Условные обозначения: ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, ХС – холестерин, ЭХС – эфиры холестерина.

При исследовании влияния использованных схем лечения на динамику показателей фосфолипидных фракций в плазме крови больных ДЛП отмечались достоверные изменения (табл. 2). Так, во 2-й группе через 30 дней лечения количество фосфатидилхолина увеличилось на 4% ($p < 0,01$) при одновременном снижении лизофосфатидилхолина на 14,3% ($p < 0,001$) и сфингомиелина на 8,1% ($p < 0,001$). Увеличилось количество фосфатидилэтаноламина на 21,9% ($p < 0,001$) и снизилось количество лизофосфатидилэтаноламина на 15,7% ($p < 0,001$). Одновременно увеличилось количество метаболически активных фракций: фосфатидилсерин на 20,1% ($p < 0,001$) и фосфатидилинозит на 19,5% ($p < 0,05$). В то же время в 3-й группе количество фосфатидилхолина увеличилось на 9,2% ($p < 0,01$) при одновременном снижении лизофосфатидилхолина на 26,7% ($p < 0,001$) и сфингомиелина на 19,2% ($p < 0,001$). Количество фосфатидилэ-

таноламина возросло на 33,6% ($p < 0,001$), тогда как лизофосфатидилэтаноламина снизилось на 29,7% ($p < 0,001$). Уровень метаболически активных фракций увеличился: фосфатидилсерин на 84,2% ($p < 0,001$) и дифосфатидилглицерин на 15,2% ($p < 0,001$). В плазме крови пациентов 4-й группы через 30 дней лечения количество фосфатидилхолина увеличилось на 10,5% ($p < 0,001$).

Одновременно снижались величины лизофосфатидилхолина на 26,4% ($p < 0,001$) и сфингомиелина на 18,3% ($p < 0,001$). При этом количество фосфатидилэтаноламина возросло на 36,1% ($p < 0,001$), а содержание лизофосфатидилэтаноламина снизилось на 34% ($p < 0,001$).

Через 90 и 180 дней лечения величины фосфолипидных фракций в плазме крови пациентов всех групп сохранялись на уровне таковых, зарегистрированных через 30 дней лечения, а также на уровне контроля.

Таблица 2

Изменение фосфолипидных фракций в плазме крови пациентов с ДЛП
в динамике лечения (в % от суммы всех фракций, $M \pm m$)

Показатели	1 группа (контроль, n = 20)	Сроки обследования	2 группа БТ + А10 (n = 36)	3 группа БТ + Ф (n = 39)	4 группа БТ + А10 + Ф (n = 39)
ФХ	46,14 ± 0,76	до лечения	***41,11 ± 0,20	***40,27 ± 0,67	***40,82 ± 0,59
		30 дней	42,76 ± 0,43 ²	43,97 ± 0,75 ²	45,11 ± 0,71 ³
		90 дней	43,24 ± 0,14 ³	44,00 ± 0,63 ²	44,69 ± 0,48 ³
		180 дней	43,00 ± 0,20 ³	44,19 ± 0,65 ³	44,33 ± 0,56 ³
ЛФХ	11,00 ± 0,32	до лечения	***15,17 ± 0,09	***15,27 ± 0,41	***14,86 ± 0,43
		30 дней	13,00 ± 0,21 ³	11,19 ± 0,35 ³	10,94 ± 0,32 ³
		90 дней	13,36 ± 0,17 ³	11,62 ± 0,41 ³	11,00 ± 0,18 ³
		180 дней	13,00 ± 0,11 ³	11,10 ± 0,20 ³	11,21 ± 0,17 ³
СМ	13,00 ± 0,49	до лечения	***15,37 ± 0,16	***15,68 ± 0,26	***15,05 ± 0,17
		30 дней	14,13 ± 0,21 ³	12,67 ± 0,33 ³	12,29 ± 0,31 ³
		90 дней	13,87 ± 0,08 ³	12,63 ± 0,51 ³	13,48 ± 0,35 ³
		180 дней	13,91 ± 0,12 ³	12,92 ± 0,34 ³	13,50 ± 0,32 ³
ФЭ	8,44 ± 0,42	до лечения	***6,27 ± 0,09	**6,61 ± 0,33	***6,24 ± 0,41
		30 дней	7,64 ± 0,12 ³	8,83 ± 0,22 ³	8,49 ± 0,33 ³
		90 дней	7,82 ± 0,20 ³	8,47 ± 0,30 ³	8,50 ± 0,20 ³
		180 дней	7,83 ± 0,09 ³	8,62 ± 0,32 ³	7,81 ± 0,18 ²
ЛФЭ	6,13 ± 0,43	до лечения	***8,71 ± 0,09	***8,65 ± 0,27	***8,98 ± 0,15
		30 дней	7,34 ± 0,19 ³	6,08 ± 0,11 ³	5,93 ± 0,17 ³
		90 дней	6,46 ± 0,15 ³	6,10 ± 0,26 ³	5,69 ± 0,13 ³
		180 дней	6,31 ± 0,09 ³	6,11 ± 0,13 ³	5,97 ± 0,17 ³
ФС	5,00 ± 0,32	до лечения	***3,43 ± 0,09	***3,10 ± 0,35	**3,75 ± 0,26
		30 дней	4,12 ± 0,13 ³	5,71 ± 0,32 ³	5,51 ± 0,33 ³
		90 дней	4,48 ± 0,09 ³	5,10 ± 0,50 ²	4,99 ± 0,17 ³
		180 дней	4,60 ± 0,10 ³	5,23 ± 0,29 ³	5,10 ± 0,23 ³
ФИ	6,10 ± 0,11	до лечения	***4,83 ± 0,07	*5,37 ± 0,26	**5,24 ± 0,30
		30 дней	5,77 ± 0,36 ¹	5,73 ± 0,09	6,14 ± 0,22 ¹
		90 дней	5,29 ± 0,17 ¹	6,12 ± 0,25 ¹	5,64 ± 0,28 ¹
		180 дней	5,48 ± 0,14 ³	5,65 ± 0,26	5,92 ± 0,20 ¹
ДФГ	6,19 ± 0,24	до лечения	***5,11 ± 0,14	***5,05 ± 0,11	***5,05 ± 0,11
		30 дней	5,24 ± 0,05	5,82 ± 0,13 ³	5,59 ± 0,17 ¹
		90 дней	5,48 ± 0,13	5,96 ± 0,09 ³	6,01 ± 0,15 ³
		180 дней	5,87 ± 0,00 ³	6,20 ± 0,36 ²	6,17 ± 0,15 ³

Примечание. Различия статистически значимы при: звездочки слева * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – в сравнении с контрольной группой; цифры справа 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,01$; 3 – $p < 0,001$ – в сравнении с показателями до лечения. Условные обозначения: БТ – базовая терапия; БТ + А10 – пациенты принимали совместно с базовой терапией аторвастатин 10 мг; БТ + Ф – пациенты принимали с базовой терапией фуколам; БТ + А10 + Ф – пациенты принимали с базовой терапией аторвастатин 10 мг и фуколам одновременно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что используемые схемы лечения пациентов в 3-й и 4-й группах наиболее эффективно восстанавливали этерифицирующую функцию печени, что способствовало преобразованию триглицеридов в фосфолипиды. Кроме того, фуколам, входящий в состав обеих схем лечения, снижал активность фосфолипаз и этим предотвращал разрушение фосфолипидных фракций.

Заключение

Выяснение причин болезней, в том числе и атеросклероза, является в настоящее время одним из перспективных направлений в развитии современной медицины. Введение полисахаридов бурой водоросли *Fucus evanescens* в виде препарата «Фуколам®» в схему лечения пациентов с ДЛП способствует восстановлению

соотношения липидных фракций, входящих в липопротеины плазмы крови, что обуславливает увеличение возможности выведения холестерина из мембран липопротеинами высокой плотности. Кроме того, присутствие в фуколаме полиненасыщенных жирных кислот способствует синтезу фосфолипидных фракций из триглицеридов и, тем самым, снижению гипертриглицеринемии. Уменьшение доли холестерина в мембранах способствует замещению его на фосфолипидные фракции, в частности фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, а также метаболически активные фракции. Данный феномен позволяет использовать фуколам не только для коррекции липидного обмена у пациентов с ДЛП, но и как эффективное средство для восстановления структуры клеточных мембран при различных патологических процессах, сопровождающихся их нарушением.

Список литературы

1. Бурлакова Е.Б. Роль липидов мембран в процессе передачи информации // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. – М.: Наука, 1981. – С. 23–26.
2. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов и природные антиоксиданты // Успехи химии. – 1985. – Т. 54, № 9. – С. 1540–1558.
3. Грибанов Г.А. О метаболических взаимоотношениях липидов // Успехи современной биологии. – 1979. – Т. 87, № 1. – С. 16–33.
4. Кейтс М Техника липидологии: Выделение, анализ и идентификация липидов. – М.: Мир, 1975. – 322 с.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. -3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
6. Крыжановский С.П., Богданович Л.Н., Беседнова Н.Н., Иванушко Л.А., Головачева В.Д. Гиполипидемические и противовоспалительные эффекты полисахаридов морских бурых водорослей у пациентов с дислипидемией // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 1). – С. 93–100.
7. Курилович С.А., Кручинина М.В., Генералов В.М. Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 30–36.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 3–7.
9. Пичигин В.И. Структурно-молекулярные механизмы ремоделирования миокарда и пролиферативная активность кардиомиоцитов при хронической дислипидемии: дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2014. – 217 с.
10. Хотимченко М.Ю. Сорбционные свойства и фармакологическая активность некрахмальных полисахаридов: Автореф. дис. док. мед. наук. – Владивосток, 2011 – 46 с.
11. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid res. – 1964. – Vol. 5, № 2. – P. 270–272.
12. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226, № 1. – P. 497–509.
13. Marques C.T., deAzevedo T.C.G., Nascimento M.S., Medeiros V.P., Alves L.G., Rocha H.A.O., Leite E.L. Sulfated fucans extracted from algal Padina gymnospora have anti-inflammatory effect // Braz. J. Farmacogn. – 2012; Vol. 22(1) – P. 115–122.
14. Matloub A.A., El-Sherebini M., Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z., Aly H.F., Fouad G.I. Assessment of antihyperlipidemic effect and physic-chemical characterization of water soluble polysaccharides from Ulva fasciata Delile // J. Applied Sciences Research. – 2013. Vol. 9(4). – P. 2983–2993.
15. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings // Biotech. – 2012. – № 2. – P. 171–185.
16. Rouser G., Kritchevsky G., Yamamoto A. Column chromatographic and associated procedures for separation and determination of phosphatides and glycolipids // Lipid chromatogr. Anal. – N.Y.: Dekker. – 1967. – Vol. 1. – P. 99–162.
17. Svetachev, V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids // J. Chromatography. – 1972. – Vol. 67, № 2. – P. 376–378.
18. Vaskovsky V.E. Kostetsky E.Y., Vasenden I.M. A universal reagent fospholipid analysis // J. Chromatography. – 1975. – Vol. 114, № 1. – P. 129–141.
19. Vaskovsky V.E., Latyshev N.A. Modified Jungnickel reagent for detecting phospholipid and phosphorus compounds on TLC chromatograms // J. Chromatogr. – 1975. – Vol. 115. – P. 246–249.
20. Wagner H., Horhammer L., Wolff F. Thin-layer chromatography of phosphatides and glycolipides // Biochem. – 1961. Z. 334, 175–184.

References

1. Burlakova E.B. Biohimiya lipidov i ih rol v obmene veshchestv. M. Nauka, 1981. pp. 23–26.
2. Burlakova E.B., Hrapova N.G. Uspehi himii, 1985, Vol. 54, no. 9, pp. 1540–1558.
3. Gribanov G.A. Uspehi sovremennoi biologii, 1979, Vol. 87, no. 1, pp. 16–33.
4. Keits M Tehnika lipidologii Videlenie analiz i identifikatsiya lipidov M. Mir, 1975. 322 p.
5. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Obmen lipidov i lipo-proteidov i ego narusheniya. SPb. Piter Kom, 1999. 512 p.
6. Krijanovskii S.P., Bogdanovich L.N., Besednova N.N., Ivanushko L.A., Golovacheva V.D. Fundamentalnie issledovaniya. 2014, no. 10(1), pp. 93–100.
7. Kurilovich S.A., Kruchina M.V., Generalov V.M. Rossiiskii jurnal gastroenterologii- gepatologii- koloproktologii. 2009, Vol. 19, no. 2, pp. 30–36.
8. Oganov R.G. Maslennikova G.Ya. Profilakticheskaya medicina. 2009, Vol. 12, no. 8. pp. 3–7.
9. Pichigin V.I. Strukturno molekulyarnie mehanizmi remodelirovaniya miokarda i proliferativnaya aktivnost kardiomocitov pri hronicheskoi dislipidemii_ dis. kand. med. nauk. Novosibirsk. 2014. 217 p.
10. Hotimchenko M.Yu. Sorbcionnie svoistva i farmakologicheskaya aktivnost nekrakmalnih polisaharidov. Avtoref. dis. dok. med. nauk. Vladivostok, 2011. 46 p.
11. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid res. 1964. Vol. 5, no. 2. pp. 270–272.
12. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226, no. 1. pp. 497–509.
13. Marques C.T., deAzevedo T.C.G., Nascimento M.S., Medeiros V.P., Alves L.G., Rocha H.A.O., Leite E.L. Sulfated fucans extracted from algal Padina gymnospora have anti-inflammatory effect // Braz. J. Farmacogn. 2012. Vol. 22(1). pp. 115–122.

14. Matloub A.A., El-Sherebini M., Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z., Aly H.F., Fouad G.I. Assessment of antihyperlipidemic effect and physic-chemical characterization of water soluble polysaccharides from *Ulva fasciata* Delile // *J. Applied Sciences Research*. 2013. Vol. 9(4). pp. 2983–2993.
15. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings // *Biotech*. 2012. no. 2. pp. 171–185.
16. Rouser G., Kritchevsky G., Yamamoto A. Column chromatographic and associated procedures for separation and determination of phosphatides and glycol-ipids // *Lipid chromatogr. Anal.* N.Y.: Dekker. 1967. Vol. 1. pp. 99–162.
17. Svetachev, V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids // *J. Chromatography*. 1972. Vol. 67, no. 2. pp. 376–378.
18. Vaskovsky V.E. Kostetsky E.Y., Vasenden I.M. A universal reagent fospholipid analysis // *J. Chromatography*. 1975. Vol. 114, no. 1. pp. 129–141.
19. Vaskovsky V.E., Latyshev N.A. Modified Jungnickel reagent for detecting fospholipid and phosphorus compounds on TLC chromatograms // *J. Chromatogr.* 1975. Vol. 115. pp. 246–249.
20. Wagner H., Horhammer L., Wolff F. Thin-layer chromatography of phosphatides and glycolipides // *Biochem.* 1961. Z. 334, 175–184.

Рецензенты:

Федянина Л.Н., д.м.н., профессор кафедры биотехнологии и функционального питания, Школа биомедицины ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток;

Кузнецова Т.А., д.м.н., заведующая лабораторией иммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.