Н.Н. Ковалев, С.П. Крыжановский, Т.А. Кузнецова,
Э.Я. Костецкий, Н.Н. Беседнова

МОРСКИЕ ЕЖИ:
БИОМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Владивосток
Дальнаука

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Г.П. СОМОВА
МЕДОБЪЕДИНЕНИЕ ДВО РАН
ООО «ФАРМОУШН ЛАБ»

**Н.Н. Ковалев, С.П. Крыжановский, Т.А. Кузнецова,
Э.Я. Костецкий, Н.Н. Беседнова**

МОРСКИЕ ЕЖИ:
БИОМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Владивосток
Дальнаука
2016

УДК 593.95:57.089(571.6)

Ковалев, Н.Н. Морские ежи: биомедицинские аспекты практического применения / Н.Н. Ковалев, С.П. Крыжановский, Т.А. Кузнецова, Э.Я. Костецкий, Н.Н. Беседнова. – Владивосток: Дальнаука, 2016. – 128 с.

Монография посвящена исследованию биологической активности экстрактов и различных соединений, полученных из морских ежей. Интерес к этим веществам в настоящее время чрезвычайно высок в силу их разнообразной биологической активности. Авторы являются специалистами по исследованию биологически активных веществ, богатейшим источником которых являются морские ежи. В монографии обобщены литературные материалы, а также исследования самих авторов в данной области. Большой интерес представляют результаты исследования эффективности БАД к пище, полученных из гонад морских ежей, в качестве средства сопровождения базисной терапии пациентов с дислипидемиями, а также материалы, касающиеся других биологически активных добавок к пище, выпускаемых как ООО «ФармОушн Лаб» (г. Партизанск), так и готовящихся к выпуску в ТИБОХ ДВО РАН. Проведенные авторами исследования открывают перспективы применения в будущем биологически активных компонентов ежей при разработке БАД, функциональных продуктов питания, лекарственных средств.

Монография предназначена для врачей различных специальностей, биотехнологов, фармакологов, биохимиков, биологов широкого профиля.

Издано по решению Ученых советов ДВФУ и Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Ответственный редактор
академик РАН, д.м.н. *Н.Н. Беседнова*

Рецензент
д.б.н. *Н.М. Санина*

Работа выполнена при финансовой поддержке
Российского научного фонда (проект № 14-50-00034).

© Ковалев Н.Н., Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Костецкий Э.Я., Беседнова Н.Н., 2016
© Редакционно-издательское оформление, Дальнаука, 2016

ISBN 978-5-8044-1590-8

ПРЕДИСЛОВИЕ

Океаны занимают более 70% земной поверхности и характеризуются большим биоразнообразием ресурсов. Морская фауна и флора в процессе эволюции адаптировалась к экстремальным экологическим условиям обитания. Часто морские гидробионты содержат вещества, которые не встречаются в наземных организмах.

В силу особенностей условий обитания гидробионты являются новым источником химических соединений, потенциальных лекарственных и косметических средств, биологически активных добавок и функциональных продуктов питания.

К сожалению, существует лишь небольшое количество исследований в этой области, доведенных до получения конечных продуктов. Поэтому расширение работ по морской фармакологии может обеспечить фундамент эксплуатации и развития технологий ценных натуральных продуктов, которые приносят пользу человеку.

В последние 30–40 лет морские беспозвоночные были привлекательной темой исследований для ученых всего мира. Сравнительно небольшое число морских обитателей стало источниками более 14000 природных продуктов, многие из которых показали широкий потенциал фармакологической активности. Некоторые из них уже выпускаются, другие находятся на стадии клинических испытаний.

С незапамятных времен человек использовал разнообразные морские организмы с лечебно-профилактическими целями.

Исторически наиболее эксплуатируемыми прибрежными беспозвоночными являются морские ежи. Некоторые из них используются в качестве средства народной медицины в Японии, Корее, Китае. Благодаря вкусовым качествам гонады морских ежей считаются деликатесом у населения Азиатско-Тихоокеанского региона, а также издавна применяются как средство для поднятия общего жизненного тонуса и лечения ряда заболеваний. Продолжительность жизни в Японии – одна из самых высоких в мире, и связывают это именно с потреблением икры морского ежа.

Учитывая большое видовое разнообразие морских ежей (около 1000 видов), разработка новых технологий биологически активных и фармацевтических субстанций открывает широкие горизонты для их потенциального практического использования.

В представленном обзоре обобщены данные отечественных и зарубежных ученых о составе биологически активных компонентов морских ежей и направлений их практического использования как средств сопровождения при лечении ряда заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00034).

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БАВ – биологически активные вещества
БАД – биологически активная добавка к пище
БМЕ – биологически активная добавка на основе сублимированной икры морских ежей
БПС – биологически активная добавка на основе полисахарида фукоидана, выделенного из водоросли *Fucus evanescens*
ГБ – гипертоническая болезнь
ГПО – глутатионпероксидаза
ДЛП – дислипидемия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коэффициент атерогенности
МС – метаболический синдром
ОАА – общая антиоксидантная активность
ПОА – пероксидазная активность
ПОЛ-АОЗ – перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита
СРБ – С-реактивный белок
СПС – сульфатированные полисахариды
СР – свободные радикалы
ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ХС-ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ЭМ – биологически активная добавка на основе икры морских ежей

ЭХА – эхинохром А

IL – интерлейкины: IL-1β, IL-8, IL-2, IL-6, IL-4, IL-10

IFN-γ – интерферон γ

sICAM, sVCAM, sP-selectin, sE-selectin, Big Endothelin-1 – молекулы эндотелиальной дисфункции

TLR – толл-подобные рецепторы

TNF-α – фактор некроза опухоли α

1 КРАТКИЙ ОЧЕРК БИОЛОГИИ МОРСКИХ ЕЖЕЙ

Рациональное использование биоресурсов Мирового океана представляет собой актуальную научно-практическую задачу. Морские гидробионты являются ценным возобновляемым пищевым ресурсом. В то же время они могут служить уникальным источником для производства различных по химическому строению и биологической активности природных соединений, которые являются основой для создания эффективных лекарственных и парафармацевтических препаратов, а также продуктов функционального питания. Добыча океанического сырья, включающего гидробионтов различных систематических групп, в настоящее время достигает нескольких миллионов тонн.

Морские ежи – представители большинства биоценозов дальневосточных морей – донные животные, относятся к классу иглокожих *Echinoidea* (Явнов, 2010) и обитают практически во всех морях и океанах. Нет их только в малосоленых Каспийском, Черном и частично в Балтийском морях, т.к. ежи очень чувствительны к солености воды. Это очень древние животные, населявшие землю еще 139 млн лет назад. В прошлом их было более 2000 видов, сейчас насчитывается около 800 (Дайронас, Зилфикаров, 2011).

По форме тела и другим признакам морские ежи подразделяются на правильных (*Regularia)* и неправильных (*Irregularia*). У правильных ежей форма тела почти круглая и построены они по строго радиальной лучевой симметрии. У неправильных ежей форма тела уплощенная, различимы передний и задний концы тела. Размеры морских ежей от 2–3 до 30 см, тело покрыто рядами известковых пластинок, образующих прочный панцирь, с которым соединены иглы разнообразной длины (от 1–2 до 25–30 см), необходимые животным для передвижения, питания и защиты. У некоторых видов ежей, распространенных преимущественно в тропических и субтропических районах Индийского, Тихого и Атлантического океанов, иглы ядовиты.

Рот у этих иглокожих расположен в центре нижней стороны тела, анальное и половые отверстия – в центре верхней стороны. Жева-

тельный аппарат (аристотелев фонарь) есть только у правильных ежей, он служит для переработки пищи, а также для передвижения и рытья нор. У неправильных ежей жевательный аппарат отсутствует, так как они питаются детритом.

Кишечник морских ежей представляет собой трубку, идущую от ротового отверстия по спирали внутри полости тела. Органами дыхания служат наружные кожные жабры, расположенные возле рта, а также ножки и придаточная кишка. Органы чувств и нервная система развиты слабо. Передвигаются морские ежи при помощи амбулакральных ножек и игл.

Самым распространенным родом морских ежей, обитающих в морях России, является род *Strongylocentrotus*. Эти гидробионты образуют массовые скопления вдоль побережья Дальнего Востока, в прибрежных водах Приморья, Сахалина, Курильских островов, Камчатки, а также в Баренцевом море (Бажин, Степанов, 2012).

В Приморском крае встречаются два вида правильных морских ежей: *Strongylocentrotus intermedius* и *Strongilocentrotus nudus*. Серый морской еж входит в число объектов промышленного промысла. В год его вылавливают по нескольку тысяч тонн. Обитает серый морской еж на Тихоокеанском мелководье от южной части Охотского до Японского моря.

Уколы игл морского ежа болезненны, оставшиеся в теле кончики игл часто вызывают нагноение. Морской еж, относящийся к роду *Toxopneustespileolus,* может вызвать даже гибель человека, столкнувшегося с ним. Яд этого ежа поражает нервную систему. Встречается он в Юго-Восточной Азии.

2 ГОНАДЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ

Морские ежи разнополы. Половые продукты выводятся наружу в морскую воду, где происходит оплодотворение и развитие яиц. Традиционно для ихтиофауны и многих других морских организмов к понятию «икра» относят только гонады самки, у морских ежей – яичники самки и гонады самца. В период размножения масса гонад составляет 6–20% от живой массы ежей (Левин, Коробков, 2003).

Морской еж относится к «потенциально бессмертным» организмам с высокой скоростью регенерации и способностью к воспроизводству в любом возрасте. Ранее считали, что морские ежи живут примерно до 15 лет. Однако определение возраста красного морского ежа из Британской Колумбии двумя независимыми методами – биохимическим и ядерным – показало, что возраст этих животных может достигать 100–200 лет (Ebert, Southon, 2003). Многие виды ежей считаются практически бессмертными. Крупные ежи (диаметр панциря около 8 см, масса примерно 160 г) не обнаруживают признаков старения или возрастной дисфункции. Плодовитость с возрастом увеличивается, менопаузы отсутствуют. Погибают морские ежи только от нападения хищников или становятся случайными жертвами рыболовства.

Благодаря вкусовым качествам гонады морских ежей считаются деликатесом у населения Азиатско-Тихоокеанского региона, а также издавна применяются как средство для поднятия общего жизненного тонуса и лечения ряда заболеваний. Гонады морского ежа широко используются в современной медицине или в виде нативного продукта, или в составе различных биологически активных добавок к пище (БАД). Известно, что содержащиеся в икре морских ежей биологически активные вещества (БАВ) способны оказывать терапевтическое действие при нарушении половой сферы у людей, преимущественно у мужчин, увеличивая синтез тестостерона и усиливая регенерацию половых желез (Юрьева и др., 2000, 2003).

Для жителей Японии гонады серого морского ежа – традиционное национальное лакомство. Японцы покупают серого морского ежа, добытого в Приморье, у берегов Сахалина и во многих других странах. Ежегодно они употребляют в пищу около 5000 тонн икры морских ежей в чистом виде и в виде добавок к различным блюдам. Именно с потреблением икры морского ежа связывают в этой стране одну из самых высоких в мире продолжительность жизни – 89 лет. Икру морских ежей японцы называют «морским женьшенем». Местные жители уверены, что икра позволяет продлить молодость и работоспособность. Многие японцы, пережившие ядерную американскую бомбардировку, восстановили свое здоровье, питаясь этим продуктом.

Объем японского рынка составляет около 80% мирового улова морских ежей и только на 15–20% обеспечивается национальными ресурсами. При этом четыре пятых объема рынка составляют поставки свежего ежа и пятую часть – импорт продуктов его первичной переработки. Стоимость поставок остальных экспортеров на 95% состоит из стоимости поставляемой на рынок икры в свежем, мороженом и соленом виде. Японский импорт икры морских ежей характеризуется следующим соотношением весовых объемов по способам приготовления: свежая охлажденная икра – 45% (главные экспортеры США, Канада и Чили), мороженая – более 38% (крупнейший экспортер – Чили) и соленая икра – около 4% (основные поставщики Южная Корея и КНДР). Мировой рынок морского ежа и продуктов его переработки достаточно стабилен в последнее десятилетие, но, как показывает анализ динамики уловов в основных районах промысла, очевидно, будет неустойчив в ближайшем будущем (Жариков, 2004).

В Японии на рынке присутствует икра морских ежей в свежем, соленом и сушеном виде. Согласно древним традициям ежегодно в Японии проводится интересный праздник. В этот день каждый житель страны обязательно должен купить морского ежа, разделать его, выпить целомическую жидкость, которая находится в полости тела животного, и съесть его икру. Японцы верят, что такой ритуал защитит их от всяких болезней в течение года.

В Японии выпускается также мороженая икра морских ежей как для непосредственной продажи населению, так и для промышленной переработки. К сожалению, в процессе хранения в икре морских ежей происходит накопление ряда химических соединений (пирови-

ноградная, изовалериановая, кетоизокапроновая, фенилпировиноградная, щавелево-уксусная кислоты, альдегиды), обусловливающих неприятный горький привкус дефростированной икры (Сафронова и др., 2013). Однако использование методов низкотемпературной консервации в инертной среде позволяет получать продукт с допустимыми санитарными нормами и характеристиками качества (Балыкова и др., 2008).

Промысел морских ежей в России развит в прибрежных зонах Дальневосточного региона, расположенных в непосредственной близости от Японии. Именно близость емкого рынка сбыта обусловливает поставку в Японию неразделанного сырья – живых морских ежей.

В России икра морских ежей не является традиционным продуктом питания. Однако, учитывая высокую биологическую ценность гонад ежей, предпринимаются попытки разработки пищевых продуктов на основе данного вида сырья. Так, разработана рецептура приготовления пастеризованного кулинарного продукта из икры морских ежей. Композиция содержит 69,0–76,0% икры морских ежей (Швидкая и др., 2014).

Гонады ежей используют и для приготовления водки «Особой» (Стратович и др., 2005). Водно-спиртовый экстракт икры морского ежа получают настаиванием водно-спиртовой жидкости крепостью 40% при соотношении 1:10, при температуре 4–8 °С в течение 5–7 дней. Предлагаемое изобретение обеспечивает улучшение органолептических свойств готового продукта, снижение его токсичности и расширение ассортимента водок.

Одним из способов заготовки икры, обеспечивающих сохранение нативных свойств биологически активных веществ и органолептических качеств, является сублимирование. Такой способ был реализован при разработке технологий получения БАД к пище на основе икры морских ежей (Биологически активная добавка..., 2001; Пищевая... добавка, 2002).

В Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН разработана эффективная технология комплексной переработки морских ежей (Артюков, 2012).

Уже более 100 лет морские ежи играют важную роль в качестве экспериментальной модели в исследовании различных аспектов биологии раннего развития. Этому способствуют возможность получения больших партий зрелых гамет, синхронность развития зародышей, легкость инкубирования эмбрионов (Варешин, 2008). Благо-

даря секвенированию полного генома морского ежа *Strongylocentrotus purpuratus* морские ежи стали удобным объектом для проведения молекулярно-генетических исследований. Так, показано, что биосинтез ценных пигментов морских ежей зависит от содержания предшественников их биосинтеза и экспрессии гена поликетид синтазы (pks). Установлено, что воздействие морских бактерий на эмбрионы морского ежа приводит к значительному увеличению экспрессии гена pks и увеличивает содержание нафтохиноновых пигментов, что указывает на участие нафтохинонов ежей в защите против патогенных морских бактерий (Киселев, 2014).

Эмбрионы морских ежей в настоящее время широко используют для тестирования различных фармакологических препаратов, для исследования влияния на эмбриональное развитие различных токсикантов, находящихся во внешней среде и оказывающих вредное воздействие на организм (Кобаяси и др., 1994; Рассказов и др., 2008).

2.1. Химический состав

Икра морских ежей содержит большой набор биологически активных веществ (Лебская, Шаповалова, 2008; Kalogeropoulos et al., 2012). Химический состав икры морских ежей представлен водой (76,9%), белком (13,4%), липидами (5,1%), углеводами (2,5%) и золой (2,1%) (Балыкова и др., 2008). В течение года состав гонад морских ежей изменяется. Преднерестовые гонады содержат от 8 до 14% белка и от 3 до 5% липидов, в летне-осенний период наблюдается увеличение содержания липидов до 8–10%, а белка от 9% до 16%. Икра морских ежей является высокоэнергетическим продуктом (105–145 ккал на 100 г продукта).

2.2. Белки икры морских ежей

Белок гонад морских ежей содержит все аминокислоты в количествах, соответствующих полноценному белку (табл. 1).

В составе белков гонад морских ежей *S. nudus* и *S. intermedius* идентифицированы 17 аминокислот, процентное содержание которых характеризуется небольшими видовыми особенностями (Щепин, 1985). Аминокислоты белков гонад *S. nudus* по количественному признаку можно условно разделить на три группы. В состав первой группы входят глицин и глютаминовая кислота, содержание которых в гонадах высокое (10–20%); вторую составляют кислоты, содержание которых умеренное (3–9% – треонин, серин, пролин, аланин, ва-

ТАБЛИЦА 1. Аминокислотный состав икры *Strongylocentrotus droebachiensis* (Балыкова и др., 2008)

Аминокислота	Содержание, %	Аминокислота	Содержание, %
Аспарагиновая кислота	11,05	Гистидин	9,31
Изолейцин	4,49	Глицин	3,43
Треонин	6,27	Лизин	6,78
Лейцин	6,57	Аланин	5,40
Серин	5,00	Аргинин	5,49
Тирозин	3,66	Валин	5,60
Глютаминовая кислота	14,23	Триптофан	1,05
Фенилаланин	4,49	Метионин	3,09
Пролин	2,56	Цистин	1,20

лин, лейцин, тирозин, фенилаланин, лизин, аргинин); третья группа представлена аминокислотами, с содержанием менее 3% – цистеин, метионин и изолейцин. Показано, что в течение года содержание аминокислот в белках гонад этого вида ежей не изменяется. Наблюдаемые от месяца к месяцу колебания статистически недостоверны (Хотимченко, 1987). В белках гонад *S. intermedius* нет аминокислот, количество которых достигало бы 15–20%. Содержание цистеина и метионина не превышает 1,5%. Количественное соотношение аминокислот на всех стадиях репродуктивного цикла одинаково (Хотимченко, 1987). Общее содержание свободных аминокислот в гонадах *S. nudus* практически не изменяется. Постоянным остаётся и относительное содержание каждой из них в составе свободных аминокислот.

В семенниках ежа *S. nudus* отмечается сравнительно высокий уровень аланина, глютаминовой кислоты и таурина, а в яичниках – лизина, треонина, аргинина и изолейцина. В семенниках значительно больше аланина, серина, цистатионина, таурина, глютаминовой кислоты, глютамина и очень высокое содержание аргинина и глицина. В яичниках больше лейцина, изолейцина, треонина, лизина, аргинина, фенилаланина. И в семенниках, и в яичниках очень высокое содержание аргинина и глицина. Только эти два вещества занимают по массе азота 40% массы небелковых оснований азота. Остальную массу небелковых оснований азота (около 60%) составляют лизин, аланин, глютамин (Hirano et al., 1978).

Содержание свободных аминокислот составляет в семенниках 85,2%, в яичниках 82,8% от суммы аминокислот. Отмечается незначительное межвидовое отличие по содержанию аминокислот: в гона-

дах *S. nudus*, по сравнению с *S. intermedius,* больше валина, лейцина, тирозина, метионина, лизина и аргинина. Особенностью состава гонад этих видов ежей является сравнительно большое количество цистатионина (около 130 мг/100 г ткани).

Получение регуляторных пептидов из беспозвоночных, в том числе из морских ежей, может стать альтернативой использования для этой цели наземных животных. В икре морских ежей обнаружен кальцийсвязывающий одноцепочечный белок – кальмодулин, играющий ведущую роль в формировании панциря на ранних стадиях развития ежа и присутствующий во всех организмах животного и растительного мира. Он состоит из 148 аминокислолотных остатков, 25% которых составляют остатки глутамина и аспарагина, а 10% – остатки лизина и аргинина. Предполагается, что деградация кальмодулина на протеосомах приводит к образованию пула эндогенных регуляторных ди-, три- и тетрапептидов, входящих изначально в состав кальмодулина в форме заряженных блоков и кластеров (Соловьев и др., 2010). Это явилось основанием для поиска и выделения из икры морских ежей регуляторных пептидов. Экспериментальное выделение низкомолекулярных пептидов из икры морских ежей *Strongylocentrotus pallidus* было проведено с использованием методов микрофильтрации и твёрдофазной экстракции с последующей гель-хроматографией. Показано, что выделенные пептиды имеют молекулярную массу 360–1200 Da и разделяются на 2 фракции: кислые пептиды содержат в своей структуре преобладающее количество остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот, а также остатки ароматических аминокислот; щелочные пептиды содержат преобладающее количество остатков лизина и аргинина и не содержат ароматических аминокислот. Оценка биологической активности полученных препаратов обнаружила их высокую способность к стимуляции развития эксплантатов в органотипической культуре различных тканей. Наиболее выраженное действие щелочных пептидов было на кору головного мозга, а щелочных пептидов – на ткани репродуктивной системы (Соловьев и др., 2010).

2.3. Полисахариды икры морских ежей

По-видимому, свой вклад в проявление разных видов биологической активности икры морских ежей вносят сульфатированные полисахариды (СПС), которые покрывают ее желеобразной оболочкой (Cinelli et al., 2009). Авторы сообщают об обнаружении СПС

в комплексе с белком у морского ежа *Lytechinus variegatus*. Эти полисахариды состояли из трех фракций, которые отличались по соотношению углевод/протеин. Все фракции имели похожий углеводный состав, представленный в большей степени галактозой, глюкозамином и маннозой. В другой работе (Cinelli et al., 2010) эти авторы показали, что 2,6-сульфатированный галактан первоначально образуется в яичнике морского ежа, но по мере созревания икры перемещается в наружную желеобразную оболочку, т.е. является предшественником 6-сульфатированного эфира оболочки.

2.4. Витаминный и микроэлементный состав

Икра морских ежей содержит жирорастворимые витамины А, Д, Е и водорастворимые витамины С, B_1, B_2, B_6, B_{12} (Rodriguez-Bernaldo et al., 2002). Обращает на себя внимание тот факт, что содержание витамина А в икре морского ежа превышает в 20 раз его количество в корне женьшеня.

Исследования химического состава сухой икры морского ежа *S. intermedius* выявили в ней витамины группы В: B_1 – 6,6 мкг/г; B_2 – 1,51 мкг/1г; B_6 – 4,6 мг/г. Кроме того, в икре установлено присутствие витаминов С и РР, а также витамина K_1 (филлохинон). Физиологическое значение витамина К очень важно для организма в связи с участием его в процессах свертывания крови, в перистальтической активности желудка и кишечника, во внутриклеточном дыхании, в поддержании функций печени и сердца.

Икра ежей содержит ряд физиологически важных макроэлементов (мг/г сухого веса): Fe (0,18–0,52), Zn (0,44–0,49), K (32,0–50,8), Na (32,4–51,8), Mg (5,2–6,5), Ca (3,8–8,3); а также микроэлементы – Cu, Cr, Mn, Se и J в количестве 0,022% сухой массы.

Количество микроэлементов в тканях и икре иглокожих в 10 раз выше, чем у рыб, и более чем в 50–100 раз выше, чем у наземных животных. В иглокожих обнаружено более 36 микроэлементов, в том числе медь (2,18 мг/кг), цинк (29,42 мг/кг), кобальт (0,25 мг/кг), железо (8,18 мг/кг), никель (0,49 мг/кг), хром (0,25 мг/кг), марганец (0,28 мг/кг), натрий (4,1 г/кг), калий (3,85 мг/кг), магний (1016 мг/кг).

2.5. Липиды

В икре морских ежей, в зависимости от вида животного, сезона и стадии зрелости гонад, по данным разных авторов, значительно варьирует содержание полярных липидов – от 17 до 37% (от общих

липидов) (Костецкий и др., 1978; 2012; Васьковский, Ромашина, 1983; Юрьева и др., 2000; 2003; Лебская, Шаповалова, 2008; Балыкова и др., 2008).

В составе липидов икры серого ежа *S. intermedius* преобладают триглицериды (60–75%). На долю стеринов приходится 1,3–3,5% (Лебская, Шаповалова, 2008). Среди фосфолипидов выделяются фосфатидилхолин – 61–67%, фосфатидилэтаноламин – 10–17% и фосфатидилинозит – 6–13%. В минорных количествах присутствуют дифосфатидилглицерин, лизофосфатидилхолин, лизофосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, фосфатидилсерин и фосфатидная кислота. Количество фосфолипидов и холестерина может варьировать в широких пределах. Стерины морских ежей на 94–97% состоят из холестерина, содержание которого варьирует у различных видов от 3 до 12%. В табл. 2 и 3 приведены данные по содержанию липидов и фосфолипидов в гонадах черного ежа *S. nudus*.

ТАБЛИЦА 2. Содержание липидов в гонадах черного ежа *S. nudus* на разных стадиях полового цикла (Костецкий и др., 1978)

Стадия	Общие липиды, % на сухой вес гонад	Фосфолипиды, % от общих липидов	Холестерин, % от общих липидов	Вес гонад, г
Половая инертность	12,52	16,93	4,3	2,6
Начало развития	20,32	21,31	4,5	3,67
Активный гаметогенез	15,69	20,54	4,5	18,50
Преднерестовая	16,60	26,85	4,1	25,30
Нерестовая	24,94	20,86	3,1	26,30

ТАБЛИЦА 3. Содержание отдельных классов фосфолипидов в нерестовых гонадах черного ежа *S. nudus* (Костецкий и др., 1978)

Фосфолипиды	% от суммы фосфолипидов	Фосфолипиды	% от суммы фосфолипидов
ФХ	63,9	ДФГ	2,21
ЛФХ	1,65	ФИ	4,73
ФЭ	16,63	ФС	3,50
ЛФЭ	4,01	ФК	0,15
СМ	0,35		

Определенного внимания заслуживают ганглиозиды или гликосфинголипиды – вещества, в состав которых входят один или несколько остатков сиаловых кислот. Эти соединения встречаются среди беспозвоночных только у представителей типа Иглокожие. Наибольшее содержание ганглиозидов характерно для нервной ткани, а точнее, мембран нервных клеток (Ledeen, Wu, 2008). Ганглиозиды морских ежей представляют собой глюкозилцерамид – остаток сиаловой кислоты, соединенный с глюкозой α-2–6-связью и имеющий в качестве сфингозинового основания фитосфингозин (Sugita, 1994). Так, из гонад морского ежа *S. nudus* с помощью ионнообменной хроматографии на ДЭАЭ и ТЭАЭ-целлюлозе были выделены моно- и дисиалоганглиозиды (Кочетков и др., 1970). Ганглиозиды морских ежей обладают защитным действием против некоторых цитотоксических соединений и являются антигенами клеточной поверхности.

В настоящее время установлено, что полярным липидам присуща важная функция: они составляют жидкокристаллический матрикс всех биологических мембран, а их физико-химические свойства определяют функциональную активность ферментативных, рецепторных и транспортных систем этих мембран.

Исследование состава жирных кислот гонад морских ежей показало, что сумма мононенасыщенных жирных кислот в икре серого ежа *S.intermedius* составляет от 28 до 37%, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – не менее 30%, на долю омега-3-ПНЖК приходится более 25% (Юрьева и др., 2000, 2003). Состав жирных кислот икры зеленого ежа *S. droebachinensis* несколько отличается и состоит из 15,8% насыщенных, 20,7% мононенасыщенных, 57,7% полиненасыщенных жирных кислот. При этом на долю омега-3-ПНЖК приходится 38,6%. Доля эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот составляет 36,3% (Балыкова, 2008).

Среди жирных кислот главными для всех видов ежей являются пальмитиновая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая и арахидоновая кислоты (табл. 4).

Липидный комплекс икры морских ежей включает насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, количество которых существенно смещено в сторону незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Среди последних доминируют эйкозопентаеновая (ЭПК) (20:5n-3), докозагексаеновая (ДГК) (22:6n-3), эйкозотетраеновая (ЭТК) (20:4n-3) и арахидоно-

ТАБЛИЦА 4. Жирнокислотный состав липидов гонад морских ежей *S. droebachiensis* в преднерестовый период (Балыкова, 2008)

Жирные кислоты		% от общих липидов	Жирные кислоты		% от общих липидов
Сумма насыщенных		15,8	Сумма полиненасыщенных		57,7
Пентадекановая	15:0	1,3	Линолевая	18:2 w-6	0,4
Пальмитиновая	16:0	7,8	Линоленовая	18:3 w-6	1,5
Гептадекановая	17:0	2,2	α-линолевая	18:3 w-3	0,3
Стеариновая	18:0	3,0	Эйкозадиеновая	20:2 w-6	1,6
Арахидоновая	20:0	1,5	Эйкозатриеновая	20:3 w-6	0,8
Мононенасыщенные		20,7	Арахидоновая	20:4 w-6	12,5
Миристолеиновая	14:1	1,0	Эйкозапентаеновая	20:5 w-3	21
Пентадеценовая	15:3	0,4	Докозадиеновая	22:2 w-6	1,8
Пальмитолеиновая	16:1	4,5	Докозатетраеновая	22:4 w-6	1,8
Гептадеценовая	17:1	1,2	Докозатриеновая	22:4 w-3	1,0
Олеиновая	18:1	5,8	Докозапентаеновая	22:5 w-3	1,0
Эйкозеновая	20:1	7,8	Докозагексаеновая	22:6 w-3	15,3

вая (20:4n-6) кислоты. Их состав и соотношение могут существенно меняться в зависимости от среды обитания, питания, полового цикла: насыщенные жирные кислоты могут варьировать от 16% до 30% (от суммы жирных кислот), мононенасыщенные – от 21% до 37%, полиненасыщенные – от 20% до 58% (Васьковский, Ромашина, 1983; Юрьева и др., 2000, 2003; Soumaya Arafat et al. 2012; Angioni, Addis, 2014). Особую роль играют омега-3 ПНЖК, превалирующие среди ПНЖК. Они могут способствовать нормализации липидного обмена (Kalogeropoulos et al., 2012; Rahman et al., 2014), снижать высокий уровень триглицеридов в организме, способный привести к ишемической болезни сердца или инсульту. Есть экспериментальные доказательства того, что омега-3 ЭПК и ДГК способствуют снижению уровня триглицеридов и артериального давления (Bousquet et al., 2008), эффективны при сердечно-сосудистых заболеваниях. ЭПК может снизить риск развития ишемической болезни сердца, а также аритмий (Calo et al., 2005), которые могут привести к внезапной остановке сердца. Это соединение может также снизить уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уменьшить скорость роста атеросклеротических бляшек и тромбов, каждый из которых может

привести к закупорке артерии (Frenoux et al., 2001; Reiffel, McDonald, 2006; Teres et al., 2008).

Омега-3 жирные кислоты помогают при ревматоидном артрите, аутоиммунных процессах, сахарном диабете 2-го типа, депрессии, снижают риск развития пневмонии, тормозят развитие раковой опухоли простаты, обладают антиоксидантным, противовоспалительным и инсулин-сенсибилизирующим действием (Gil, 2002; Grimm et al., 2002). Считается, что омега-3 жирные кислоты, в частности ЭПК, могут оказывать благотворное влияние при психических состояниях, таких как шизофрения (Rees et al., 2006; Song, Zhao, 2007).

Эйкозапентаеновая кислота выступает в качестве предшественника простагландина-3, тромбоксана-3, лейкотриена-5 и докозагексаеновой кислоты (Schonberg et al., 2006; Cunnane et al., 2009).

2.6. Биохимическая оценка сухой икры морских ежей

Следует отметить, что при общем содержании липидов в сухой икре серого ежа, составляющем около 16 г/100 г, фосфолипиды составляют 13,5%. Содержание сиалогликолипидов (ганглиозидов) в сушеной икре серого ежа – 1,5–2,6 мг/г сухого веса, при исходном содержании на единицу сырого веса 500–750 мкг сиаловой кислоты ганглиозидов. В нервной ткани и ткани кишечника их в 2,5 раза меньше. В табл. 5–7 приведен состав липидов, фосфолипидов и жирных кислот сушеной икры серого морского ежа *S.intermedius*.

ТАБЛИЦА 5. Состав сушеной икры серого морского ежа

Липиды, %					
	Триглицериды	Свободные жирные кислоты	Стерины/эфиры стеринов	Полярные липиды, включая гликолипиды	Фосфолипиды
	% от общего содержания липидов				
10,1	25,2	56,9	2,5	23,5	11,8

ТАБЛИЦА 6. Состав фосфолипидов икры серого морского ежа, % от суммы липидов

ФС	ФИ	ФЭ	ФХ	ЛФЭ	ЛФХ
3,9	3,0	7,8	52,2	8,3	24,8

Примечание. ФС – фосфатидилсерин; ФИ – фосфатидилинозит; ФЭ – фосфатидилэтаноламин; ФХ – фосфатидилхолин; ЛФЭ – лизофосфатидилэтаноламин; ЛФХ – лизофосфатидилхолин.

ТАБЛИЦА 7. Состав жирных кислот сушеных гонад морского серого ежа

Жирные кислоты	% от общей суммы	Жирные кислоты	% от общей суммы
Сумма насыщенных	27,5	Сумма ПНЖК	48,0
12:0	0,2	18:2n-6	0,8
14:0	4,6	18:3n-3	1,1
15:0	0,7	18:4n-3	3,1
16:0	16,0	20:4n-6	7,2
18:0	6,0	20:4n-3	1,4
Сумма мононенасыщенных	24,8	20:5n-3	14,8
14:1	0,5	20:2 NMI	2,8
18:1n-9	6,3	22:1n-11	2,4
18:1n-7	3,4	22:1n-9	0,3
18:1n-5	0,5	22:5n-3	0,7
20:1n-11	6,1	22:6n-3	1,5
20:1n-9	3,3	другие	11,9
20:1n-7	4,7		

Примечание. 20:2 NMI – 10-гидрокси-2-деценовая кислота.

Биологическую активность полярных липидов морских ежей обоснованно связывают как со структурой полярной головы, так и с присутствием большого количества ПНЖК. Основная биологическая роль ПНЖК – структурно-функциональная организация клеточных мембран, биосинтез оксилипинов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов) – медиаторов реакций метаболизма. Роль и активность последних настолько высока, что их стали относить к витаминам группы F. О других функциях ПНЖК было подробно изложено выше.

В последнее время особое внимание привлекают к себе дополнительные источники ПНЖК, выпускаемых в виде БАД к пище. Это обусловлено, с одной стороны, постоянным дефицитом омега-3 ПНЖК в питании при высоком уровне омега-6 ПНЖК и, с другой – их исключительной эффективностью как в профилактике, так и в лечении нарушений липидного обмена, в частности, атеросклероза и сахарного диабета. Необходимо отметить, что ПНЖК относят к эссенциальным факторам питания и их содержание должно пос-

тоянно составлять около 4–6% его энергетической ценности. Поэтому очень важно чтобы соотношение ПНЖК семейств ω-6/ω-3 в рационе здорового человека составляло 5:1, а в случаях патологии липидного обмена – 1:1. Анализ же результатов мониторинга за фактическим питанием населения свидетельствует о том, что реально эти ПНЖК поступают в организм в соотношении 50:1 или 30:1. Иными словами, мы постоянно испытываем дефицит ПНЖК семейства ω-3 – α-линолевой, эйкозопентаеновой, докозогексаеновой, биологическая роль которых, как и ПНЖК семейства ω-6, обусловлена участием в структурно-функциональной организации клеточных мембран, в частности, в обеспечении белок-липидных взаимодействий (Calder, 2012).

ПНЖК семейств ω-3 и ω-6 также выступают в качестве предшественников в биосинтезе значительной группы медиаторов – оксилипинов (простациклинов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и др.). К сожалению, природные источники ПНЖК семейства ω-3 недостаточно используются в питании населения России. Единственным выходом в этой ситуации является постоянное и широкое применение БАД, являющихся концентратами ПНЖК ω-3 (соотношение ПНЖК ω-6/ω-3 – 0,05–0,08). При этом следует иметь в виду, что при ряде патологических состояний в существенной степени ингибируется процесс ω-6-десатурации поступающих с пищей линолевой и α-линолевой ПНЖК и тем самым уменьшается образование присущих мембранным липидам докозогексаеновой и эйкозопентаеновой кислот (Calder, 2012; Mirmiran, Hosseinpour-Niazis, 2012).

Таким образом, накоплен достаточно обширный материал, свидетельствующий о высокой эффективности БАД к пище, содержащих полярные липиды. Обогащение рациона полярными липидами в значительной степени способствует усилению активности антиоксидантных систем организма, нормализации процессов транспорта липидов в кровотоке, репарации клеточных мембран, активации иммунокомпетентных клеток и усилению процессов всасывания жиров в кишечнике.

3 ПИГМЕНТЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ

Огромный интерес представляют исследования биологической активности пигментов морских ежей, которые подразделяются на три класса – каротиноиды, нафтохиноны и меланин. Также в икре ежей может присутствовать липофусцин. Основными пигментами гонад съедобных морских ежей являются β-каротин и β-эхиненон.

3.1. Каротиноиды

В составе сухой икры содержание каротиноидов составляет от 20 до 52 мкг на 1 г, при этом содержание β-каротина составляет 11–16 мкг/г. Основным каротиноидом стенок кишечника морских ежей является фукоксантинол; гонад, панциря и игл – α-эхиненон и β-каротин (Задорожный, 2003). Показано, например, что каротиноиды морского ежа *S. droebachiensis* в основном сосредоточены в ткани гонад.

Общее содержание каротиноидов (по сухому весу) в гонадах зеленого морского ежа *S. droebachiensis* составляет 23,2 мг на 100 г. Хроматографическое исследование показало наличие 7 пиков каротиноидов, представленных β-каротином, моноэфиром астаксантина, зеаксантином, кантаксантином и свободным астаксантином. Кроме того, во 2-й фракции экстракта гонад был определен эхиненон. Его содержание составляло примерно 64%, в то время как содержание каротина было равно 24% (Liyana-Pathirana et al., 2002).

D. Garama et al. (2012) идентифицировали в гонадах морского ежа *Evechinus chloroticus* семь каротиноидов, доминирующим из которых и в женских, и в мужских гонадах был эхиненон (88 мкг/1 г сырого веса). Он составил более 80% от общего количества экстрагированных каротиноидов. Содержание остальных каротиноидов было значительно ниже: фукоксантина – 2 мкг/1 г, каротина, кантаксантина и астаксантина – 1 мкг/ 1 г.

Несмотря на малые количества других каротиноидов в морских ежах, эти минорные соединения, по-видимому, в составе биопрепа-

ратов, используемых в медицине, могут играть определенную роль в защите организма человека от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, например, что астаксантин (содержание в гонадах – 1 мкг/1 г сырой массы) может снижать систолическое и диастолическое артериальное давление у спонтанно гипертензивных крыс, что объясняется «фиксацией» пути оксида азота (Hussein et al., 2006; Yanai et al., 2008). В качестве сильного антиоксиданта и противовоспалительного агента астаксантин действует на клетки эндотелия, дисфункция которых способствует проатерогенным состояниям (Tak et al., 2001). У лиц с избыточной массой тела, употреблявших 20 мг астаксантина в сутки в течение 12 недель, наблюдалось снижение ЛПНП на 10,4% и АпоВ – на 7,59% (Meachem et al., 2001). Астаксантин также снижает уровень глюкозы в крови (Manabe et al., 2008).

Фукоксантинол, содержащийся в гонадах морских ежей в количестве 2 мкг/1 г сырой массы, обусловливает снижение веса, а также дает хорошие результаты при использовании в комплексе лечения пациентов с сахарным диабетом. Этот пигмент снижает содержание холестерина в крови и обладает противоопухолевым действием.

G.Q. Chen et al. (2010) установили, что основным каротиноидом икры ежей *Anthocidaris crassispina, Diadema setosum и Salmacis sphaeroides* является эхиненон, содержание которого составляет соответственно 81,7%, 56,7% и 68,5% от общего содержания каротиноидов.

Состав каротиноидов икры у разных видов ежей различается и мало зависит от их состава в пищевом субстрате, т.к. эти пигменты в организме ежа синтезируются *de novo*. Проведенные G.Q. Chen et al. (2010) исследования показали, что монодиета на одном виде бурой водоросли приводит к формированию различного композиционного состава каротиноидов у различных видов ежей. Превалирующим каротиноидом икры этих ежей являлся эхиненон, отсутствующий в водоросли (табл. 8).

Известно, что пурпурогаллин является эффективным стабилизатором масел от окисления, может быть эффективным цитопротектором для клеток печени, почек, кардиомиоцитов, защищает эритроциты человека от лизиса пероксид-радикалами. Пурпурогаллин ингибирует синтез ДНК некоторых опухолевых клеток, обладает антибактериальной активностью. Селективность пурпурогаллина как антиоксиданта определяется тем, что он является ловушкой для супероксиданионов пероксида водорода или гидроксил-радикалов.

ТАБЛИЦА 8. Каротиноиды икры некоторых видов морских ежей и водоросли *S. hemiphyllum* (Chen et al., 2010)

Carotenoid (% of total carotenoids)	*A. crassispina*	*D. setosum*	*S. sphaeroides*	*S. hemiphyllum*
Fucoxanthin	0,1	1,4	Н.о.	92,6
Violaxanthin	0,2	2,6	Н.о.	Н.о.
Lutein	0,3	2,7	0,5	Н.о.
trans-Zeaxanthin	0,3	2,6	0,7	Н.о.
cis-Zeaxanthin	2,7	13,6	4,3	Н.о.
Canthaxanthin	1,8	Н.о.	Н.о.	Н.о.
β-Cryptoxanthin	7,9	14,3	12,0	Н.о.
Echinenone	81,7	56,7	68,5	Н.о.
α-Carotene	0,9	2,7	3,8	Н.о.
β-Carotene	4,2	3,5	10,3	7,4
Total carotenoids (μg/g)	47,9	30,6	81,2	466,0

Пурпурогаллин нетоксичен, устойчив в кровотоке в нативном состоянии в течение нескольких недель. На его основе могут быть созданы препараты для лечения заболеваний, сопровождающихся оксидативным стрессом (Артюков и др., 2012).

А.А. Артюков и др. (Способ получения..., 2010) предложили метод получения пурпурогаллина из морских ежей *Scaphechinus mirabilis*, позволяющий увеличить выход продукта.

3.2. Нафтохиноны

Пигменты морских ежей, выделенные из панциря и игл, относятся к нафтохинонам. В структурном отношении они являются высокозамещенными, сильнооксигенированными производными нафтазарина. Помимо иглокожих гидроксилированные нафтазарины продуцируются некоторыми видами морских звезд (класс *Asteroidea*), голотуриями (класс *Holothuroidea*), офиурами (класс *Ophiuroidea*). От нафтохинонов других морских животных они отличаются присутствием в молекуле хинона большого числа свободных гидроксильных групп и ярко выраженными антиоксидантными свойствами (Kuwahara et al., 2009; Shankarlal et al., 2011). В отличие от каротиноидов, которые найдены только во внутренних органах иглокожих, нафтохиноны присутствуют как в мягких, так и в скелетных отделах морских ежей.

Из морских ежей были выделены различные пигменты, названные спинохромами, которые относятся по своему строению к полигидроксилированным 1,4-нафтохинонам. Они являются специфичными вторичными метаболитами морских ежей. Из спинохромов наибольшее внимание по спектру фармакологической активности привлекает 7-этил-2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинон, получивший ранее тривиальное название эхинохром А (ЭХА). Все эхинохромы, известные к настоящему времени, по химической структуре являются нафтохинонами. Обычно их определяют как производные юглона (5-гидрокси-1,4-нафтохинон) или нафтазарина (5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинон) (Мищенко и др., 2004). Эхинохром из панцирей и перивисцеральной жидкости морских ежей был впервые получен в 1883 году Мак Мунном. Строение молекулы этого пигмента было установлено в 1939 году. Синтезирован эхинохром был только в 1943 году. Немецкие химики установили его структуру, подтвердив ее неэффективным синтезом (Ануфриев, 2000), поскольку при первых опытах выход эхинохрома не превышал 1%. В последующие годы из панцирей и игл морских ежей, половых продуктов и эмбрионов было выделено много других пигментов (спинохромов), но главными являются эхинохром и пять спинохромов.

Впервые состав пигментов морских ежей дальневосточного бассейна был исследован учеными ТИБОХ ДВО РАН (Кольцова и др., 1977). Было установлено, что состав хиноидных пигментов покровных тканей ежей значительно меняется в зависимости от сезона, половой принадлежности и вида животных. Молярное соотношение экстрагируемых полигидроксинафтохинонов: спинохром D: спинохром С: эхинохром А: спинохром А: спинохром В – 1:2,1:2,9:14,3:21,7 (Кольцова, 1983). Единственный вид ежей, содержащий только эхинохром А в количестве 0,05% от сухой массы ежа, – это плоский еж *Scaphechinus mirabilis* (Новиков, 2000).

Рациональная схема (рис. 1) технологических процессов комплексной переработки различных представителей семейства иглокожих разработана учеными ТИБОХ ДВО РАН (Артюков, 2012).

Если раньше хиноидными пигментами в основном занимались ученые только в ТИБОХ ДВО РАН, то к настоящему времени такие исследования проводятся в Японии, Китае, Вьетнаме, Корее.

Антиоксидантные свойства спинохромов изучены на моделях инициированного окисления алкилбензолов, термического окисления метиленолеата и окисления минеральных и растительных масел.

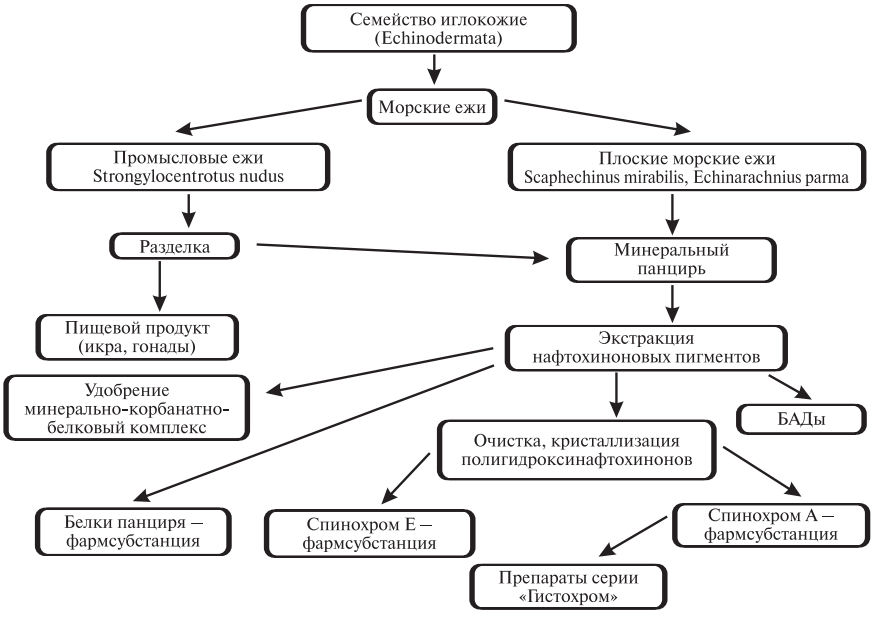


Рис. 1. Комплексная схема переработки морских ежей (Артюков, 2012)

Антирадикальная активность спинохромов характеризуется константой взаимодействия с перекисными радикалами, сравнимой с константой ионола (Лебедев и др., 1999).

Разные виды морских ежей могут содержать разный набор пигментов. Так, по данным D-M. Li et al. (2013) из морского ежа *Glyptocidoris crenularis* удалось выделить спинохромы E, D и B, в то время как из ежа *S.intermedius* – только спинохром B.

В икре ежа *S. nudus* были идентифицированы шесть новых компонентов, включая спинохром E, 2,7-дегидроксинафтазарин, спинохром B, спинохром C, спинохром A и эхиненон A, а также два новых компонента – аминопентагидроксинафтохинон и ацетиламинотригид.

Полигидрокси-1,4-нафтохиноны (ПГНХ) отличает присутствие лабильной хиноидной структуры, подверженной окислительно-восстановительным превращениям, и наличие гидроксильных заместителей нафтазаринового цикла, которые определяют их антиоксидантные свойства. Эхинохром способен нейтрализовать основные инициаторы неферментативного процесса оксисления мембранных

липидов – катионы железа, накапливающиеся в зоне ишемического повреждения ткани. Он ценен тем, что может прекращать цепные реакции перекисного окисления липидов в клетках. На рис. 2 приведены структурные формулы полигидрокси-1,4-нафтохинонов.

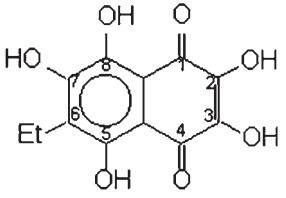
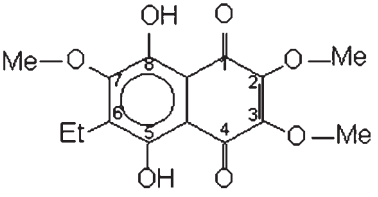
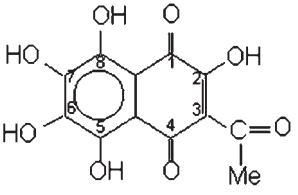
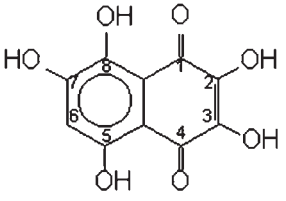
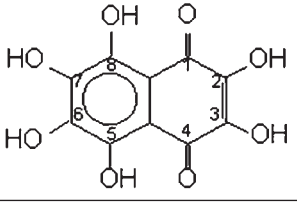
ПГНХ	Структурная формула
Эхинохром А	
Триметоксиэхинохром А	
Спинохром С	
Спинохром D	
Спинохром Е	

Рис. 2. Структурные формулы полигидрокси-1,4-нафтохинонов

Полигидрокси-1,4-нафтохиноны при физиологических значениях pH являются одно- или двухвалентными анионами, что может существенно влиять на их реакции с ионами и радикалами. Очевидно, что автоокисление 1,4-нафтохинонов сопровождается образованием семихинонов и супероксидного анион-радикала. Ниже приведена предполагаемая двустадийная схема реакций супероксида с ЭХА, промежуточным продуктом которого является семихинон ЭХА, а конечными продуктами – тетракетон и перекись водорода (рис. 3).

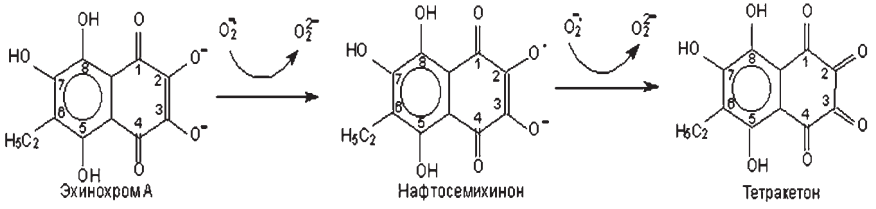


Рис. 3. Схема окисления эхинохрома А

Подобная схема окисления ЭХА может реализоваться не только при его взаимодействии с O_2, но и в редокс-реакциях с другими радикалами и при автоокислении. Особенностью ЭХА является его относительно высокая растворимость в воде (~1 мМ) по сравнению с другими липидорастворимыми антиоксидантами, что делает вероятным перехват водорастворимых ион-радикалов, в частности, супероксид анион-радикала. ЭХА не только перехватывает пероксидрадикалы, но и уменьшает концентрацию инициатора окисления путем хелатирования ионов Fe^{2+}. Ключевую роль в проявлении антирадикальной и хелатирующей активности ЭХА, впрочем, как и в его редокс-превращениях и автоокислении, играют гидроксильные группы во 2-, 3- и 7-м положениях. В целом можно представить следующую схему автоокисления ЭХА:

(1) $H_5Nq + O_2 \leftrightarrow H_4Nq + O_2 + H^+$;
(2) $H_4Nq + O_2 \leftrightarrow H3Nq + O_2 + H^+$;
(3) $H_5Nq + O_2 + H^+ \leftrightarrow H_4Nq + H_2O_2$;
(4) $H_4Nq + O_2 + H^+ \leftrightarrow H_3Nq + H_2O_2$;
(5) $2H_4Nq \leftrightarrow H_5Nq + H_3Nq$,

где H_5Nq – эхинохром А, H_4Nq– нафтосемихинон эхинохрома А, H_3Nq – тетракетон.

Отсутствие автоокисления ЭХА в анаэробных условиях показывает, что реакции (1) и (2) – сброс электрона на кислород – являются

ключевыми в процессе автоокисления. Ингибирование автоокисления ЭХА супероксиддисмутазой указывает на то, что цепные реакции взаимодействия с супероксидом – реакции (3) и (4) – вносят заметный вклад в процесс его автоокисления (Лебедев и др., 2001).

Природные соединения, имеющие нафтохиноновую структуру, являются перспективным источником для получения препаратов с различной фармакологической активностью (Lebedev et al., 2005).

Эхинохром А является витаминоподобным природным веществом, сходным по химическому строению как с витаминами группы К, так и с витамином С (El'kin et al., 2011). В отличие от витамина K_2 эхинохром А является сильно гидроксилированным природным нафтохиноном, что уменьшает его способность, как и других нафтохинонов, свертывать кровь от 10 до 500 раз в зависимости от степени и места замещения. Установлено, что ЭХА в отличие от витаминов группы К не обладает способностью коагулировать кровь и останавливать кровотечение (Артюков, 2012). Другие функции соединений группы витаминов К (например, участие в процессах, связанных с транспортом электронов) у ЭХА сохранены.

Эхинохром А близок по физиологическому действию с аскорбиновой кислотой в связи с наличием в его структуре редуктоновой группировки (Артюков, 2012). Он может проникать в клетку теми же транспортными путями, что и витамин С. Ферментативная модификация ЭХА в клетке сопровождается снижением уровня O_2 и образованием перекиси водорода. Образовавшаяся H_2O_2 выполняет роль вторичного месенджера индуцирующих выработку пероксисомами транкрипционных факторов (PPAR , PPAR и PPAR), играющих ключевую роль в регуляции метаболизма клетки и снижении воспаления.

Выполняя в клетке функции витаминов группы К и антиоксидантов (витамина С, убихинона Q_{10}), ЭХА может быть отнесен к лекарственным препаратам, которые можно объединить по физиологическому действию в группу корректоров метаболизма, применяемых для профилактики и лечения серьезной, широко распространенной патологии XXI века – метаболического синдрома и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений липидного и углеводного обмена, старения (Krivoshapko et al., 2011).

Активные молекулы ЭХА обладают способностью проникать непосредственно к мишеням действия, что дает возможность использовать его при целом ряде заболеваний, в частности при ишемической болезни сердца и остром инфаркте миокарда.

На основе природного липофильного эхинохрома, переведенного в растворимое состояние, были созданы новые эффективные лекарственные препараты «Гистохром для кардиологии» и «Гистохром для офтальмологии», которые широко применяются в лечебной практике (Лебедев и др., 1999; Лебедев и др., 2001; Попов, 2003; Мищенко и др., 2005; Козлов и др., 2011). С 2011 г. лекарственный препарат с торговым названием «Гистохром» и его активная субстанция с торговым названием «Эхинохром» внесены в Государственный реестр лекарственных средств под группировочным названием пентегидроксиэтилнафтохинон (ПГЭН). Это название внесено и в Инструкцию по применению препарата.

Выраженные терапевтические свойства ЭХА при офтальмологических и сердечно-сосудистых заболеваниях, которые авторы объясняли его высокой антиоксидатной активностью, обеспечили возможность внедрения этого препарата в клинику под коммерческой маркой «Гистохром».

Интерес к изучению природных антиоксидантов определяется тем, что целый ряд патологических процессов человека связан с нарушением естественного уровня свободных радикалов кислорода в организме. Это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету, процессу старения, воспалительным явлениям и ожогам, инфекционным процессам, патологии печени, онкологическим заболеваниям.

Механизм действия гистохрома связан с его способностью стабилизировать клеточные мембраны, взаимодействовать с активными формами кислорода, свободными радикалами, проявлять свойства хелатора металлов переменной валентности. Гистохром оказывает защитное действие в первые 10–20 минут окислительного стресса в период массированного образования кислородных радикалов. При этом гистохром не только помогает стабилизировать концентрацию ионов Ca^{2+}, но и сохраняет активность рецепторов наружной мембраны и рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума как при самостоятельном применении, так и во время экспериментального окислительного стресса (Белостоцкая и др., 2008).

Более глубокие механизмы действия ЭХА исследованы Н.П. Мищенко и др. (2014). Авторы показали, что ЭХА нормализует уровень экспрессии гена p53 в клетках костного мозга мышей SHK в модели хронического стресса. Совместными исследованиями ученых ТИБОХ ДВО РАН и Центра кардиоваскулярных и метаболических заболева-

ний (г. Пусан, Ю. Корея) на изолированных кардиомиоцитах и кардиомиобластах H9c2 крысы показано, что ЭХА увеличивает массу митохондрий, повышает активность окислительного фосфорилирования в митохондриях, поддерживает экспрессию гена митохондриальных белков, нарушение которой, например активными формами кислорода, приводит к снижению функции митохондрий. Важным свойством гистохрома является его способность защищать митохондриальные функции (окислительное фосфорилирование) от токсического действия инициаторов АФК (перекиси tBHP, противоопухолевые антибиотики, антигипертензивные препараты) и сохранять уровень АТФ. Авторы установили, что кардиопротективный эффект гистохрома осуществляется через активацию сигнального механизма экспрессии коактиватора ядерного рецептора PCG-1 – основного регулятора метаболической функции митохондрий. Включение гистохрома в курс лечения пациентов, получающих кардиотоксические средства, купирует их эффект на окислительное фосфорилирование митохондрий и уровень аденозинтрифосфата (Jeong et al., 2014).

Установлено, что полигидроксинафтохинон ЭХА, выделенный из плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis*, обладая высокой антиоксидантной активностью, уменьшает накопление в ишемизированной мышечной ткани токсических пероксидов, стабилизирует мембраны эритроцитов, обладает антиагрегантными свойствами, снижает уровень холестерина в крови и проявляет антимикробное и антивирусное действие (Lebedev et al., 2008).

Аналогичную активность могут проявлять и другие полигидроксинафтохиноны, входящие в состав оболочных клеток панцирей и игл морских ежей, которые изучены в меньшей степени, чем ЭХА, в частности, спинохром А (Chang, Moore, 1973).

Особый интерес представляют белки панцирей и игл иглокожих, взаимодействующие с нафтохиноновыми пигментами, в частности, DT- диафораза, являющаяся составной частью другого фермента – синтазы оксида азота (NOS). Как известно, NO-синтаза в организме участвует в продукции эндотелиального фактора релаксации сосудов, предотвращающего ишемическую болезнь сердца за счет улучшения снабжения периферийных тканей кислородом, который транспортируется по всей кровеносной системе эритроцитами. Кроме того, NO препятствует прилипанию лейкоцитов и кровяных пластинок к эндотелию сосудов и агрегации тромбоцитов. Это может иметь большое значение на стадиях формирования тромбов не только в генезе ате-

росклеротических повреждений стенки сосудов, но и являться фактором активации антиоксидантной и иммунной систем организма.

Нафтохиноны в живых системах выполняют функции субстратов различных ферментов. При взаимодействии с ферментами (DT-диафоразой и NO-синтазой) они участвуют в синтезе H_2O_2, NO и переносе электронов в окислительно-восстановительных реакциях при непосредственном использовании NADP (H^+) и флавиновых коферментов. Это способствует улучшению снабжения периферийной ткани кислородом, снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта и инсульта.

Эхинохром А нашел применение не только в медицине (более подробно эти материалы изложены ниже), но и в сельском хозяйстве для замены синтетического антиоксиданта ионола при криоконсервации семени сельскохозяйственных животных. При замораживании жидким азотом возникает проблема «холодового удара», в результате чего семя животного теряет свою активность, одной из причин чего является окислительная дезактивация. Для сохранности семени к замороженным сперматозоидам заранее добавляют антиоксидантные смеси для предупреждения окислительной дезактивации. Обращает на себя внимание тот факт, что эхинохром А может использоваться для этого в концентрации в 10 раз более низкой, чем ионол. Длительность хранения спермы при использовании ЭХА выше, чем при применении ионола (Милованов и др., 1983).

Большую ценность для сельского хозяйства представляют и отходы переработки морского ежа, из которых получают кормовые добавки в рацион сельскохозяйственных и домашних животных. Так, по данным КамчатНИРО, панцирь ежа включает 83–99% карбоната кальция, 3–14% карбоната магния, до 9% белка, до 8% жиров, до 1% углеводов. В виде микроэлементов присутствуют железо, магний, стронций, барий, медь, цинк.

К сожалению, широкое применение гистохрома затруднено вследствие малой доступности исходного сырья, сложностей, связанных с его добычей, транспортировкой, обработкой, и высоких экономических затрат, связанных с выделением эхинохрома фармакологической чистоты. Однако высокая эффективность эхинохрома А и разнообразные эффекты его в клинической практике делают перспективным поиск новых малотоксичных водорастворимых антиоксидантов – структурных аналогов эхинохрома. Одним из перспективных направлений создания новых лекарственных препаратов яв-

ляется модификация биологически активных природных соединений и синтез на их основе новых веществ с фрагментами, повторяющими структуру биологически активного фармакофора. К настоящему времени учеными ТИБОХ ДВО РАН разработаны препаративные способы полного синтеза эхинохрома, с высоким выходом целевого соединения (Стоник, Толстиков, 2008; Сабуцкий, 2014).

Описан короткий способ получения спинохрома Е – 2,3,5,6,7,8-гексагидрокси-1,4-нафтохинона (Shestak et al., 2014), который был получен как из различных видов морских ежей, так и коммерчески доступных 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов или 2,3-дигидро-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов. Выход конечного продукта составил от 41% до 46% (Сабуцкий, 2014). В ТИБОХ ДВО РАН создан новый гибкий метод синтеза как эхаминов А и В и родственных 3-амино-2-гидроксинафтазаринов, так и 6,7-замещенных 2,3-дигидроксинафтазаринов (Полоник, 2012).

Интересные и перспективные результаты получены Н.В. Агеенко и др. (2014). Авторы разработали технологию направленной дифференцировки пигментных клеток эмбрионов морских ежей, способных продуцировать БАВ с терапевтическим потенциалом в условиях культуры. Показано увеличение уровня экспрессии генов, ассоциированных с индукцией пигментной дифференцировки в клетках, культивируемых в присутствии шикимовой кислоты, являющейся предшественником нафтохиноновых пигментов. В результате было отмечено присутствие эхинохрома и спинохромов D и E в культуре клеток морских ежей.

4 БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОНАД И ПИГМЕНТОВ МОРСКИХ ЕЖЕЙ

4.1. Антиоксидантный потенциал

Как следует из приведенных выше данных, икра и пигменты морских ежей содержат большое число компонентов, обусловливающих многочисленные положительные эффекты их на различные системы организма, в числе которых одно из главных мест занимает антиоксидантный потенциал (Кривошапко, Попов, 2011; Qin et al., 2011). Интерес к изучению природных оксидантов определяется тем, что целый ряд патологических состояний человека (сердечно-сосудистые заболевания, процесс старения организма, воспалительные процессы, ожоги, нарушения функций печени и пр.) связан с нарушением естественного уровня свободных радикалов кислорода в организме.

Функционирование живых систем в кислородосодержащей среде невозможно без существования защитных систем, основу которых составляют антиоксиданты различной природы, в том числе ферментные системы. Для поддержания гомеостаза организма необходимо сбалансированное функционирование системы проантиоксиданты–антиоксиданты. Сбой этой системы сопровождается развитием окислительного стресса, следствием чего являются различные патологические процессы в организме.

В настоящее время общепринятой номенклатуры антиоксидантов не существует. Понятию «антиоксидант» соответствует «любое вещество, которое, присутствуя в низких по сравнению с окисляемым субстратом концентрациях, существенно задерживает или ингибирует его окисление» (Halliwell, Gutteridge, 1990).

В организме млекопитающих существует множество ферментативных и неферментативных путей одноэлектронного восстановления кислорода (Skulachev, 1998; Зенков и др., 2001; Halliwell, Gutteridge, 1990; Halliwell, 1989). Каждый живой организм постоянно и целенаправленно продуцирует активные формы кислорода (АФК),

которые являются важнейшими модуляторами и регуляторами практически всех процессов жизнедеятельности. Поэтому свободнорадикальное окисление относится к нормальным метаболическим процессам.

В нормальных физиологических условиях перекисное окисление липидов (ПОЛ) непрерывно протекает во всех тканях живых организмов на определенном стационарном уровне благодаря наличию взаимосвязанных систем, осуществляющих его регуляцию, и при низкой интенсивности является нормальным метаболическим процессом (Зенков и др., 2001). Важными функциями ПОЛ являются обновление фосфолипидного состава мембран, индукция биоэнергетических процессов, активация ряда ферментов, регулирующих переключение метаболических путей клетки. Продукты ПОЛ участвуют в биосинтезе простагландинов, стероидных гормонов, тромбоксанов и ряда других активных веществ, в реакциях окислительного фосфорилирования, в процессах распространения возбуждения и торможения, в регуляции адреналовой системы. Интенсивность ПОЛ является важнейшим фактором, регулирующим работу иммунной системы. Длительная активация процессов свободнорадикального окисления приводит к развитию синдрома липидной пероксидации, включающего повреждение мембранных липидов и нарушение ресинтеза АТФ (Ланкин, 2004).

Активные формы кислорода обеспечивают дифференцировку злокачественных клеток (блокируют их неконтролируемое деление), участвуют в модуляции основных информационных потоков при эмбриогенезе. Супероксидный анион-радикал и пероксид водорода активируют гуанилатциклазу, чем способствуют увеличению синтеза цГМФ. Одни и те же или разные АФК в зависимости от условий могут и стимулировать, и подавлять клеточное деление, способствовать дифференцировке или апоптозу.

Липидные радикалы и АФК могут повреждать белки и нуклеиновые кислоты (Пескин, 1997; Ланкин, 2004; Starke-Reed, Oliver, 1989; Esterbauer et al., 1991). Свободнорадикальное повреждение молекул ДНК может провоцировать возникновение соматических мутаций и наследуемых нарушений ядерного аппарата (Toyokuni, 1999). Преимущественным субстратом, подвергающимся повреждающему действию АФК, являются фосфолипиды, образующие бислойную липидную мембрану (Мид, 1979; Ланкин, 2004). Несмотря на важную роль O_2 в индукции свободнорадикальных процессов в клетке, этот

радикал сравнительно мало активен, и основным повреждающим агентом в биологических системах является весьма реакционно способный гидроксид-радикал (Halliwell, 1989). В процессе перекисного окисления липидов последовательно образуется широкий спектр продуктов: свободнорадикальные интермедиаты, продукты начального этапа окисления липидов (гидроперекиси, диеновые и триеновые конъюгаты, эндоперекиси), промежуточные или вторичные соединения (альдегиды и кетоны) и конечные продукты – основания Шиффа (Ланкин, 2004; Chen, Yu, 1994).

Постепенное накопление клеточных повреждений, вызванных действием АФК, и прежде всего гидроксид-радикалов, приводит к преждевременной гибели клеток и ускоренному старению организма (Канунго, 1982; Скулачев, 1998; Harman, 1994). Сегодня признано более 100 болезней, возникновению которых способствуют свободные радикалы. Среди них диабет, атеросклероз, рак, ревматоидный артрит и др.

Ингибирование радикалов осуществляется системой антиоксидантов. Начальную стадию автоокисления в мембранах угнетают ферменты – супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионнезависимые пероксидазы и трансферазы, удаляющие органические перекиси (Зенков и др., 2001; Менщикова и др., 2006;). Радикалы токоферола, полифенолов регенерируются под влиянием аскорбиновой кислоты, находящейся в гидрофильном слое мембран. Окисленные формы аскорбиновой кислоты восстанавливаются глутатионом или эрготионеином, которые, в свою очередь, получают атомы водорода от $НАДФН_2$. В плазме крови активно действует церулоплазмин. Вся эта система поддерживает свободнорадикальное окисление липидов на мембранах на чрезвычайно низком уровне.

В настоящее время огромный интерес исследователей и практической медицины привлекают экзогенные антиоксиданты – молекулы, которые способны блокировать реакции свободнорадикального окисления, восстанавливая окисленные соединения (Даниленко, 2012).

Механизмы действия антиоксидантов можно разделить на следующие:

– прямое взаимодействие со свободными радикалами кислорода;

– связывание ионов железа и меди, катализирующих свободнорадикальные реакции;

– изменение структуры клеточной мембраны (препятствие взаимодействию окислителей с субстратами);

– повышение активности эндогенных антиоксидантных систем (глутатионредуктазы, каталазы).

Важную роль в инактивации свободных радикалов отводят внутриклеточным и внеклеточным ловушкам, обеспечивающим обрыв цепи свободнорадикального окисления. Эффективными перехватчиками радикалов являются фенольные антиоксиданты, в частности, простые фенолы, нафтолы и окси-производные других ароматических соединений. К настоящему времени выделено несколько тысяч фенольных соединений, среди которых выраженным антиоксидантным эффектом обладают витамины Е и К, убихиноны, триптофан и фенилаланин, а также большинство растительных и животных пигментов, в частности каротиноиды, флавоноиды, фенокарбоксильные кислоты (Дайронас, Зилфикаров, 2011). Фенольные антиоксиданты (ликопен, каротины, билирубин и α-токоферол) служат ингибиторами супероксидного анион-радикала, синглетного кислорода, гидроксильного радикала (Ляхович и др., 2005).

Значение неферментных низкомолекулярных антиоксидантов трудно переоценить, особенно в условиях окислительного стресса, когда возникает быстрое истощение конститутивного пула ферментов свободными радикалами и необходимо значительное время для их синтеза *de novo* (Гуляева и др., 2000; Зенков и др., 2001). Большое значение для человека имеет антиоксидант – жирорастворимый α-токоферол. Его основная локализация – гидрофобный слой биологических мембран, главным образом он инактивирует радикалы жирных кислот.

Недостаток витамина Е способствует деструкции мембран и экскреции креатинина с мочой. Витамин Е – мощный антимутаген, в физиологических концентрациях является регулятором тканевого дыхания, а антиоксидантные свойства его проявляются при 10–15-кратном повышении этих доз (Уклистая и др., 1998). Кроме α-токоферола в клетках содержатся водорастворимые антиоксиданты, в том числе аскорбат, которые реагируют с более широким спектром свободных радикалов и поддерживают содержание токоферола.

Аскорбиновая кислота может выступать в качестве донора и акцептора ионов водорода благодаря наличию в структуре двух фенольных групп, ее антиоксидантные свойства характеризуются широким спектром инактивирующего действия на различные свободные радикалы. Аскорбиновая кислота превосходит другие антиоксиданты

плазмы крови в защите липидов от перекисного окисления. Следует отметить тот факт, что в присутствии ионов железа или меди аскорбиновая кислота становится мощным прооксидантом. Аскорбат играет важную роль среди водорастворимых антиоксидантов в защите липопротеидов крови. Ведущая роль в защите клеток от радикала OH принадлежит SH-соединениям.

Из биофлавоноидов наиболее изучены антиоксидантные свойства кверцитина и рутина, способных за счет ортогидроксилов фенольного кольца С быть донорами водорода. Биофлавоноиды гасят супероксидный анион-радикал, проявляют антиатерогенное и гипохолестеринемическое действие.

К низкомолекулярным антиоксидантам относятся мочевина и мочевая кислота. Антиоксидантный эффект мочевины связан со стабилизацией мембран и модификацией ферментов, что сокращает число железосодержащих центров перекисного окисления липидов (Гершенович и др., 1970).

В целостном макроорганизме находятся в динамическом равновесии системы генерации свободных радикалов, в частности свободных форм кислорода и антирадикальной антиоксидантной защиты. Нарушение этого взаимодействия нередко приводит к дестабилизации биологических мембран, активации процессов липопероксидации, расстройствам гемостаза, фибринолиза, активации каликреиновой системы, системы комплемента, нарушению васкуляризации, оксигенации и трофики тканей, потенцированию специфических цитопатогенных эффектов воздействия бактериальных токсинов. Антиоксиданты блокируют активацию протоонкогенов, нормализуют иммунный статус. Поэтому важной и актуальной задачей современной науки является поиск и внедрение в клиническую практику новых антиоксидантов с максимально широким действием на свободнорадикальное окисление.

В этом плане большое внимание в настоящее время уделяется биологически активным веществам с антиоксидантным потенциалом, получаемым из морских гидробионтов – водорослей, беспозвоночных животных, рыб.

Морские ежи уже давно признаны источниками антиоксидантов, что обусловлено наличием в их составе большого числа биологически активных веществ, которые могут прекращать цепные реакции перекисного окисления в клетках несколькими способами: перехватывать свободные радикалы, хелатировать металлы – катализаторы перок-

сидации, ингибировать ферменты липоксигеназы, а также способны синергически активироваться фосфолипидами плазматических мембран.

Гонады морских ежей известны как мощный антиоксидант (Mamelona et al., 2010, 2011). Следует отметить, что антиоксидантными свойствами обладают и ткани внутренних органов морских ежей, в частности кишечного тракта, а также панциря и игл. Так, экстракты тканей кишечного тракта и гонад зеленого ежа обладают высокой способностью связывать кислородные радикалы. Авторы предлагают заготавливать не только гонады, но и ткани внутренних органов в качестве источника антиоксидантов для использования их в качестве чрезвычайно полезной добавки к пище.

В работе P. Sheean et al. (2007) исследовано влияние метода экстракции на антиоксидантную активность экстрактов из гонад самцов морского ежа *Heliocedaris erythrogramma*. Антиоксидантной активностью обладал только водный экстракт. Экстракция метанолом и дихлорметаном не позволила обнаружить антиоксидантный эффект. Водный экстракт связывал активные формы кислорода, перекись водорода (H_2O_2), но не взаимодействовал с гидроксил-радикалом (OH) или с устойчивым свободным радикалом 2,2-дифенил1-1пикрилгидрозилом (DPPH).

В экстрактах из гонад и внутренних органов морских ежей присутствуют каротиноиды, которые, как указано выше, обладают антиоксидантными свойствами (Bandaranayake, 2006; Garama et al., 2012). По своей химической природе каротиноиды относятся к сильноненасыщенным соединениям терпенового ряда преимущественно с 40 углеродными атомами в молекуле, построенной по единому структурному принципу. Присутствие большого количества (11 и более) двойных связей придает каротиноидам высокую биологическую активность, которая проявляется в торможении процессов перекисного окисления липидов и определяет такие их биологические функции, как предотвращение предраковых и возрастных повреждений, радиационных поражений, сердечно-сосудистых заболеваний. Регуляторные эффекты каротиноидов обусловлены их способностью встраиваться в мембранные фосфолипид-белковые структуры, изменять текучесть мембран в жидкокристаллическом состоянии. Это сопровождается модификацией контактов взаимодействия липидов, белков и может быть существенным фактором проявления антиоксидантной активности каротиноидов (Matsuno et al., 2001).

Среди пигментов, которые выделяют из морских ежей, наиболее выраженной антиоксидантной активностью обладает эхинохром А, который является доминирующим пигментом (более 90% от общего содержания ПГНХ) в плоском морском еже *S. mirabilis*. В составе хиноидных пигментов его панциря и игл также присутствуют спинохромы B, C, D и E.

Бактерицидное действие на некоторые виды морских микроорганизмов и высокая антиоксидантная активность ЭХА позволяют использовать его для стабилизации жиров и масел от окисления. Антиоксидантную активность обеспечивают гидроксильные заместители во 2-, 3- и 7-м положениях молекул. Замена этих гидроксилов в ЭХА на метокси-группы сводит антиоксидантную активность этих аналогов ЭХА к нулю (Лебедев и др., 1999).

Важную роль в инактивации свободных радикалов отводят внутриклеточным ловушкам, обеспечивающим обрыв цепи свободнорадикального окисления. Эффективными перехватчиками радикалов являются фенольные антиоксиданты, в частности, простые фенолы, нафтолы и окси-производные других ароматических соединений. К настоящему времени выделено несколько тысяч фенолов, среди которых выраженным антиоксидантным эффектом обладают витамины Е и К, убихиноны, триптофан и фенилаланин, а также большинство растительных и животных пигментов, в частности, каротиноиды, флавоноиды, оксифенилкарбоновые кислоты.

Антиоксидантная активность экстрактов и их фракций зависит от молекулярной массы действующего начала. Так, ферментативные гидролизаты гонад морского ежа *S. nudus*, полученные воздействием пепсина, трипсина и папаина и подвергнутые ультрафильтрации через серию мембран (10 кDa, 3–5 кDa и 1 кDa), обладали способностью улавливать свободные радикалы. Наиболее высокая антиоксидантная активность была зарегистрирована для фракций с молекулярной массой 1 кDa, полученных путем воздействия папаином и пепсином, и фракция 1–3 кDa, полученная воздействием трипсина (Qin et al., 2011).

Таким образом, гонады и пигменты морских ежей обладают ярко выраженными антиоксидантными свойствами, которые могут учитываться в случае создания лекарств, биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания на основе этого биологического материала.

Комплексное исследование полезных свойств БАВ из органов и тканей морского ежа *S. droebachiensis* представили A.N. Shikov et al. (2015). Авторы показали, что иглы, целомическая жидкость, органы и ткани кишечного тракта, а также гонады этого гидробионта являются богатым источником ценнейших БАВ, которые могут быть использованы в медицине и фармацевтике. Так, полигидрокси-1,4-нафтохиноновые пигменты из игл ежа проявляют антирадикальную активность, в 10 раз превышающую таковую аскорбиновой кислоты. Пигмент значимо уменьшал гистамин-индуцированное сокращение изолированной толстой кишки морской свинки с $ID_{50} = 172$ мкг/мл, оказывал противовоспалительное действие на модели аллергического воспаления глаза кролика, превосходя по эффекту референсный препарат олопатадин, проявлял гипогликемическое действие на модели STZ-индуцированного диабета 2-го типа у мышей. Комплекс пептидов с аминокислотами из целомической жидкости обладал антивоспалительной активностью у крыс и дозозависимо подавлял DPP-4. Липофильный экстракт из гонад снижал концентрацию глюкозы в крови и уровень гликозилированного гемоглобина, превышая по эффекту референсный препарат метформин. На модели метаболического синдрома у крыс экстракт оказывал гипотензивное действие. Экстракт из тканей ЖКТ оказывал противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, селективно ингибируя COX-2 и подавляя активацию MAPKp38. Далее рассмотрим каждый из этих эффектов БАВ из морских ежей более подробно.

4.2. Противовоспалительное действие БАВ из морских ежей

Водный экстракт гонад морского ежа *Heliocidaris erythrogramma* проявлял противовоспалительное действие при адъювантном артрите и зимозан-индуцированном отеке лапы крыс. Дихлорметановый экстракт снижал интенсивность симптомов артрита на 55%. Более высокий показатель отмечен при действии более концентрированного дихлорметанового экстракта (75%). Все экстракты значительно снижали уровень изоформ циклооксигеназы – COX-1 и COX-2 и липоксигеназы – LOX, участвующих в каскаде арахидоновой кислоты. Экстракты не оказывали токсического действия на гепатоциты крыс (Sheean et al., 2007).

Получены данные о принципиально новом противовоспалительном комплексе БАВ из внутренностей зеленого морского ежа *S. droebachiensis*, который является ингибитором циклооксигеназы-2

и оказывает противовоспалительное и иммунотропное действие (Пожарицкая и др., 2015). Противовоспалительное действие авторы определяли на модели экспериментального острого риносинусита у крыс, индуцированного формалином. Количество бокаловидных клеток в слизистой оболочке значимо отличалось от показателей в интактной и контрольной группах животных. Кроме того, было показано, что БАВ обладает дозозависимым ингибирующим действием в отношении СОХ-2. Ингибирование фермента в концентрациях БАВ 100 и 200 мкг/мл составило 43% и 55% соответственно. Этот комплекс соединений из внутренностей морского ежа в два раза снижал уровень реакции гиперчувствительности замедленного типа (в контроле – $6{,}9 \pm 0{,}9$, в опыте – $3{,}3 \pm 1{,}3$). Комплекс содержит 10–15% пептидов, 35–45% аминокислот, 4–8% фосфолипидов, а также микроэлементы.

В более поздней работе авторы последовательно извлекали из гонад следующие фракции: ESD1 – 95%-ным хлороформом, ESD2 – 95%-ным EtOH, ESD3 – 70%-ным EtOH. Фракции ESD1 и ESD2 ингибировали Cox-2 на 62% и 39%, соответственно. Все три экстракта защищали от потери веса мышей со стрептозотацин- никотинамид-индуцированным диабетом. Фракция ESD2 значимо снижала уровень глюкозы в крови мышей после 5-дневного применения, а также уменьшала уровень дипептидилпептидазы IV. Авторы предлагают использовать гонады морского ежа в качестве продуктов функционального питания при воспалительных заболеваниях и диабете.

М.А. Ковалева (2015) исследовала комплекс минеральных соединений и полигидроксинафтохиноновых пигментов из панциря морских ежей на модели стрептозотацинового диабета. Применение этого комплекса в дозе 1,8 мг/кг при внутрибрюшинном введении в течение 10 суток способствовало снижению концентрации глюкозы в крови, повышению синтеза фосфолипидов печени и усиливало антиоксидантные свойства. Комплексу исследований потенций соединений, полученных из гонад морских ежей, особую значимость придает тот факт, что в последние три десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в большинстве экономически развитых стран, в связи с чем разработка новых безвредных и эффективных лекарственных средств, БАД к пище и продуктов функционального питания для коррекции нарушений в организме становится весьма актуальной.

Механизм противовоспалительного действия эхинохрома А по разным внутриклеточным биохимическим путям описан О.А. Кривошапко и А.М. Поповым (Кривошапко, Попов, 2011; Кривошапко, 2012). Авторы показали, что противовоспалительный потенциал этого лекарственного средства определяют следующие факторы: 1. ЭХА является мощным детоксикантом супероксид-аниона и перекисных радикалов, образуя с ними нейтральные нетоксичные комплексы; 2. ЭХА в результате аутоокисления и взаимодействия в организме с ДТ-диафоразой эндотелиальных клеток сосудов продуцирует в физиологических концентрациях H_2O_2, которая является сильным внутриклеточным медиатором синтеза ферментов антиоксидантной защиты организма (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и пр.); 3. Перекись водорода, связываясь с рецептором инсулина, усиливает метаболизм глюкозы, снижая ее количество в крови; 4. Перекись водорода обладает сосудорасширяющим действием, уменьшая проявления гипертонии; 5. В условиях ишемии и гипоксии перекись водорода является дополнительным источником получения кислорода клетками за счет разложения перекиси при действии каталазы; 6. Перекись водорода выступает в роли плейотропной сигнальной молекулы и вызывает резкое усиление синтеза разных видов PPAR – главных регуляторов углеводного и липидного обмена. PPAR ингибируют образование ферментов (фосфолипазы А2, циклооксигеназы, липоксигеназы), участвующих в образовании эйкозаноидов, вследствие чего уменьшается содержание лейкотриенов, простагландинов, обладающих провоспалительными свойствами, ингибируют факторы активации транскрипции, модулирующие экспрессию провоспалительных генов (циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтазы, фактора некроза опухоли-α и интерлейкинов 1β и IL-6).

M. Mueller et al. (2008) показали, что при гиперлипидемии и сахарном диабете имеют место признаки воспаления. Поэтому, как считают О.А. Кривошапко и А. Н. Попов (2011), изменяя соотношение в рационе питания количество ПНЖК семейств омега-3 и омега-6, полученных из морских гидробионтов, в частности из морских ежей, можно значительно уменьшить воспалительные явления при этой патологии. Одновременно, поскольку морские ежи являются источниками антиоксидантов, путем использования этих БАВ можно ингибировать пути индукции воспалительных процессов в организме, нейтрализовать активные формы кислорода и блокировать цепные реакции.

Интересные результаты изучения противовоспалительной активности гистохрома на разных стадиях воспалительного процесса в эксперименте получили О.С. Талалаева и др. (2012). Было установлено, что профилактическое использование этого препарата в дозе 10 мг/кг подавляет формирование воспалительного отека лапы крыс на 58,5% уже через час после введения каррагинана. При этом антиэкссудативное действие гистохрома сохранялось на высоком уровне в течение двух часов, затем постепенно ослабевало.

Известно, что процесс формирования каррагинанового отека в течение первого часа связан с дегрануляцией тучных клеток и высвобождением гистамина и серотонина. В последующие 60 минут флогогенный эффект поддерживается накапливающимся в очаге воспаления брадикинином, а после этого – простагландинами типа Е (Дыгай, Клименко, 1992). Учитывая, что гистохром эффективен в период интенсивного нарастания отека, авторы предполагают его вмешательство в пусковые механизмы воспалительного процесса. Кроме того, нельзя исключить, что гистохром не только угнетает сосудистый компонент воспаления, но и стабилизирует мембраны тучных клеток и препятствует их дегрануляции. Действие гистохрома было сопоставимо с эффектом классических нестероидных препаратов – диклофенака и ацетилсалициловой кислоты. Однако в данных условиях эксперимента авторы не наблюдали действия гистохрома на пролиферативную фазу воспаления, что позволило предположить, что он не оказывает влияния на течение хронического воспалительного процесса. По мнению авторов, превентивное применение гистохрома может быть полезным в процессе фармакологической подготовки больных перед хирургическим вмешательством для профилактики послеоперационного асептического воспаления. Это будет более целесообразно, чем использование нестероидных противовоспалительных препаратов с этой целью, поскольку они обладают многочисленными побочными эффектами.

4.3. Антибактериальное действие БАВ из морских ежей

Когда-то изобретение антибиотиков во всем мире считалось прорывом. Однако почти сразу же стали появляться микроорганизмы, не чувствительные к действию этих лекарств. В настоящее время антибиотикоустойчивость микробов начинает приобретать масштабы катастрофы. По прогнозу ВОЗ, уже через 10–20 лет практически все существующие микроорганизмы станут устойчивыми к существующим

антибиотикам, поскольку темпы создания новых препаратов отстают от появления нечувствительных штаммов, а для создания одного антибиотика необходимы большие финансовые затраты и длительный период времени для клинических исследований.

В связи с этим огромное значение приобретают исследования ученых, связанные с получением антимикробных (антибактериальных и антигрибковых) БАВ из морских гидробионтов, в том числе из морских ежей. Поскольку морские ежи живут в прибрежной зоне, они постоянно подвергаются воздействию различных микроорганизмов, в том числе патогенных для человека. В связи с этим у них выработались эффективные стратегии обороны против различных патогенов, основным из которых является образование коротких антимикробных пептидов, которые являются факторами врожденного иммунитета этих иглокожих (Schillaci, Arizza, 2013). Эти пептиды хорошо растворимы в воде и в то же время могут взаимодействовать с гидрофобным слоем внешней мембраны микроорганизмов.

В литературе достаточно много работ, посвященных антимикробным свойствам БАВ из морских ежей. Приведем лишь несколько примеров разработок, посвященных этому вопросу. Так, установлена антибактериальная активность метанольного экстракта из панцирей морских ежей *Temnopleurus alexandri* (Uma, Parvathavarthini, 2010). В качестве тест-микробов были взяты *S. aureus, Bac. subtilis, E. faecalis* (грамположительные микроорганизмы) и *E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, P. vulgaris* (грамотрицательные микроорганизмы). Все микроорганизмы были чувствительны к экстракту, причем зона подавления роста увеличивалась с увеличением концентрации экстракта. Наиболее чувствительными микроорганизмами были *Bac. subtilis, E. faecalis, P. aeruginosa и P. vulgaris*. Концентрация экстракта составляла 5000 ppm (parts per million by volume – единица концентрации в миллионных долях по объему). В экстракте было установлено присутствие следующих компонентов: пентадекан, гептадекан, эйкозан, хенэйкозан, докозан. Каждый из компонентов может представлять интерес для дальнейшего изучения в качестве противомикробного соединения.

Показана антибактериальная активность лизата целомоцитов и бесклеточной целомической жидкости морского ежа. Бактерицидный эффект наступал через 5 минут после воздействия на тест-микробы. Максимальная активность отмечена через 30 мин. Моле-

кулярная масса антибактериального полипептида составила 60 кДа (Stabili et al., 1996).

В качестве нового антибиотика представлены целомическая жидкость и экстракт целомоцитов морского ежа *S. droebachiensis* (Haug et al., 2002). Ткани морских ежей также содержат антибактериальные вещества. Экстракты, полученные из кишечника, гонад, шипов и ротового аппарата, обладали высокой антибактериальной активностью. Экстрагирование проводили метанолом и хлороформом. В качестве тест-микробов использовали *S. typhi, E. coli, S. sonnei, P. aeruginosa* и гриб *Penicillium spp*. Одновременно экстракты испытывали на гемолитическую активность против эритроцитов человека. Бактерии были чувствительны к метанольному и хлороформному экстрактам, полученным из гонад и кишечника морских ежей (Abubakar et al., 2012).

Образование биопленок при различных патологических процессах имеет большое значение в развитии различных патологических процессов. К биопленкам могут быть отнесены любые однородные или смешанные сообщества микроорганизмов, имеющие способность прикрепляться к плотным, в том числе питательным субстратам. С помощью биопленок микроорганизмы колонизируют разнообразные твердые органические субстраты, включая ткани макроорганизма. В связи с широким применением медицинских имплантатов (катетеров, различных протезов и пр.) инфекции, вызываемые биопленочными формами бактерий, становятся все более опасными. Биопленки являются причиной многих хронических инфекционных болезней. В ветеринарии биопленки, образованные *S. aureus, P. aeruginosa*, бывают причиной заболеваний молочного скота (Clutterbuck et al., 2007), в частности при пневмонии, абсцессах печени, мастите и пр. Антибиотики могут быть эффективными против планктонных микроорганизмов, однако, как правило, оказываются бессильными против биопленок, образованных этими бактериями, поскольку в биопленках устойчивость их возрастает примерно в 1000 раз (Obst et al., 2006).

В составе биопленок микробы отличаются медленным ростом и сниженным уровнем метаболизма. Борьба с биопленками, представляющими собой основу для развития рецидивирующих хронических инфекций – новая ветвь профилактической и терапевтической медицины, для которой необходима разработка фармацевтических и нефармацевтических методов предупреждения образования био-

пленок или разрушения уже образовавшихся (Голуб, 2012). Открытие антимикробных пептидов из морских ежей представляет собой хорошую отправную точку для разработки новых синтетических производных с измененными физико-химическими свойствами с целью улучшения их антимикробной активности по отношению к антибиотикоустойчивым бактериальным пленкам и повышения их фармацевтического потенциала.

D. Schillaci et al. (2009) показали антибактериальное действие пептидной фракции, выделенной из лизата эффекторных клеток морского ежа *Paracentrotus lividus*, которая препятствовала образованию пленки *S. epidermidis* DSM3269 и *S. aureus* ATCC 2913. Известно, что целомоциты морского ежа *P. lividus* обладают рядом полезных иммунологических функций, таких как клеточное распознавание, фагоцитоз, цитотоксичность (Arizza et al., 2013). Пептидная фракция из целомоцитов 5-CC характеризовалась низкой молекулярной массой (10 kDa) и широкой антибактериальной активностью. Авторы исследовали ее действие в концентрациях 126,8 и 7,9 мг/мл$^{-1}$, во-первых, на начальный этап формирования биопленки и, во-вторых, на сформировавшуюся биопленку (24-часовую). Процент ингибирования образования пленки стафилококком составил 85% и 50% соответственно. Активность 5-CC в концентрациях 126,8 и 15,8 мг/мл$^{-1}$ против 24-часовой биопленки, образованной референсным штаммом стафилококка, составила 61,8% и 37,4%. Во фракции 5-CC было обнаружено 3 коротких пептида, относящихся к сегментам 9–41 тимозина из *P. lividus* (9–14, 12–31 и 24–41). β-тимозины относятся к семейству высококонсервативных полярных пептидов с м.м. 5kDa. Первоначально β-тимозины относили только к продуктам тимуса. Однако было установлено их присутствие в высокой концентрации во всех клетках позвоночных и беспозвоночных, где они выполняют ряд важных биологических функций. Так, тимозин-β ускоряет восстановление мышц (включая сердечную мышцу), связок, суставов и кожи, обладает выраженным репаративным потенциалом на многие ткани, оказывает противовоспалительное действие, стимулирует ангиогенез, секрецию лютеинизирующего гормона и как следствие – тестостерона (Riley, Smart, 2009; Crockford, Turjman, 2010). Молекулярная масса пептидов, входивших в состав 5-CC, составляла 1257,7; 2088,1 и 2292,2 Da, т.е. они были (9–19), (12–31) и (24–41) фрагментами β-тимозина *P. lividus.*

Наиболее короткий из этих пептидов, названный парацентрином-1, состоял из 11 аминокислот. Он был высокоактивен по отношению к пленке, образованной стафилококком.

Чувствительность биопленки к 5-СС зависела от ее возраста. Менее чувствительной была уже сформировавшаяся 24-часовая пленка. Авторы обращают внимание на тот факт, что пептидная фракция 5-СС обладала как профилактическим действием, препятствуя образованию биопленки, так и подавляла уже сформировавшуюся биопленку.

Антимикробные пептиды способны к образованию пор в цитоплазматической мембране микроорганизмов и могут оказывать губительное действие на микробные клетки, не оказывая при этом токсического действия на эукариотические клетки. Практически важно, что эти соединения действуют с разным механизмом на пленки на разных этапах их формирования (Schilacci, Arizza, 2013). На начальном этапе они способны минимизировать адгезию к поверхностям или препятствовать начальному этапу созревания пленки путем ингибирования сообщества микроорганизмов.

В более поздней работе (Shillaci et al., 2014) авторы определяли антибактериальный и антипленочный эффект химически синтезированного парацентрина-1 (SP1) против группы эталонных штаммов *S. aureus* и изолятов *P. aeruginosa* ATCC15442. SP1 является катионным пептидом длиной 11 аминокислот. Он был активен против планктонных форм стафилококка (как референс-штаммов, так и изолятов) и *P. aeruginosa* ATCC 15442 в концентрации 12,5 и 6,2 мг/мл. Подавление формирования пленки, образованной стафилококком и синегнойной палочкой, наблюдалось при концентрации соединения от 3,1 до 0,75 мг/мл (Shillaci et al., 2014). Положительным качеством пептида является отсутствие у него гемолитических свойств (небольшая гемолитическая активность – 11,8% – отмечена только при действии пептида в дозе 50 мг/мл).

4.4. Противоопухолевая активность гонад и пигментов морских ежей и полученных из них соединений

Экстракты гонад и полученные из них соединения обладают значительной противоопухолевой активностью (Liu et al., 2007). Так, дихлорметановый экстракт гонад морского ежа *S. nudus* подавлял рост мышиных лейкемических фибробластов (Sheean et al., 2007). Китайские ученые (интернет-ресурс: http://www.tumorres.com/tumor-

stem-cell/699.htm) получили из гонад морского ежа *Hemicentrotus pulcherrimus* сульфатированные полисахариды. Эти соединения содержатся в покрывающей гонады желеобразной оболочке (Cinelli et al., 2009; Pomin, 2009). Содержание сульфата во фракциях составляло 57,7%. Полисахариды ХВ-1 и ХВ-3 обладали противоопухолевой активностью. ХВ-1 дозозависимо ингибировал рост клеточных культур A549, MCF-7 и HeLa (63,2%, 18,2%, и 42,08% соответственно) в дозе 50 мкг/мл. Фракция ХВ-3 в такой же дозе подавляла рост только клеток HeLa (35,15%). Ранее (Cumashi et al., 2007) было показано значительное противоопухолевое действие сульфатированных полисахаридов бурых водорослей. По-видимому, в составе икры эти биополимеры тоже проявляют свои многочисленные полезные свойства (Liu et al., 2007). При этом авторы доказали, что противоопухолевые эффекты обусловлены их влиянием на иммунную систему. Они получили растворимый полисахарид из икры морского ежа *S. nudus* путем горячей экстракции водой. Соединение представляло собой $\alpha(1\rightarrow4)$-D-глюкан с единичной глюкозой в 6-м положении каждого девятого остатка. Молекулярная масса глюкана составляла $1{,}95 \cdot 10^6$Da. Полисахарид, вводимый мышам внутрибрюшинно, значительно подавлял рост саркомы S-180 *in vivo*, стимулировал пролиферацию лимфоцитов селезенки у мышей с опухолью. Противоопухолевое действие авторы связывают с иммуномодулирующим действием глюкана (Liu et al., 2008): биополимер, не оказывая прямого токсического действия на клетки опухоли, значительно повышал индексы тимуса и селезенки у мышей с опухолью S 180 и стимулировал ConA-индуцированную пролиферацию спленоцитов селезенки. В экспериментах *in vitro* был подтвержден дозозависимый характер пролиферации спленоцитов. Отмечена также значительная комитогенная и адъювантная активность соединения. Влияние полисахарида на В-лимфоциты было менее выраженным, чем на Т-клетки. Биополимер снижал экспрессию IL-2, TNFα и мРНК IFNγ на спленоцитах, повышал продукцию NO, а также дозозависимо усиливал экспрессию мРНК индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в перитонеальных макрофагах. Полученные результаты были бесспорным доказательством роли иммунной системы в противоопухолевом действии полисахарида.

Антиопухолевый эффект полисахаридов, полученных из морского ежа *S. nudus*, представлен в работе M. Ke et al. (2014). Авторы подчеркивают, что в основе этого действия лежат иммунные процессы.

Полисахарид ингибировал опухолевые клетки *in vitro*, усиливал цитотоксичность NK клеток селезенки мышей с экспериментальными опухолями (рак легких Левиса и немелкоклеточный рак легких человека), увеличивал число CD3-NK1.1 клеток. В первой модели он не только ингибировал рост опухоли, но и повышал уровень секреции IL-2 и IFNγ NK клетками. Блокада TLR2 и TLR4 отменяла секрецию IFNγ и усиление цитотоксичности NK клеток, т.е. противоопухолевое действие полисахарида икры морского ежа осуществлялось через TLR2 и TLR4.

Рост солидных опухолей эффективно подавлял 3'-сульфоновиновозил-1'-моноацилглицерол (А-5), выделенный из кишечника морского ежа (Sahara et al., 2002). Несмотря на то что большая часть жирных кислот А-5 была насыщенной С (16), присутствовали другие 5 жирных кислот – 14:0, 18:0, 14:1, 16:1 и 18:1, которые составляли минорный компонент А-5. Было неясно, которая из этих 6 кислот А-5 оказывала противоопухолевый эффект. Чтобы ответить на этот вопрос, авторы синтезировали сульфолипиды, каждый из которых содержал только одну кислоту, и проверяли на клетках опухоли *in vitro* (клеточная линия А-549) и на мышах nude *in vivo* антиопухолевый эффект против солидной опухоли аденокарциномы легких человека. Все образцы обладали противоопухолевой активностью в экспериментах *in vitro*. В опытах *in vivo* противоопухолевый эффект наблюдался при использовании образцов, включающих 14:1 и 18:1 кислоты.

Стероидные компоненты, полученные из съедобного морского ежа *Diadema savignyi michelin*, индуцировали апоптоз в злокачественных клетках человека *in vitro*. Эксперименты были проведены на трех линиях клеток рака человека: HL-60 (промиелоцитарный лейкоз человека), PC-3 (аденокарцинома простаты человека) и SNU-C5 (карцинома желудка человека). Методом направленного фракционирования и очистки из экстракта морского ежа были выделены 12 стероидов (1–12). Экстракт и соединения 2 (IC_{50} – от $5{,}29 \pm 0{,}11$ до $6{,}80 \pm 0{,}67$ mM) и 11 (IC_{50} – от $4{,}95 \pm 0{,}07$ до $6{,}99 \pm 0{,}28$ mM) обладали цитотоксическим эффектом по отношению ко всем трем клеточным линиям. Показатель IC_{50} положительного контроля, в качестве которого был использован митоксантрон, составил $4{,}40 \pm 0{,}13$. Кроме того, экстракт и соединения 2 и 11 индуцировали апоптоз. Индукция апоптоза сопровождалась изменением экспрессии белков, связанных с апоптозом, инактивацией передачи сигнала ERK1/2 митогенакти-

вированной протеинкиназой и снижением экспрессии c-Myc. Эти результаты свидетельствуют о противоопухолевом потенциале исследованных стероидов и в дальнейшем, возможно, могут стать основой для создания лекарственных препаратов для лечения рака простаты, желудка, а также промиелоцитарного лейкоза человека (Thao et al., 2015).

Пигменты морских ежей, в частности эхинохром, тоже обладают противоопухолевой активностью (Дерягина и др., 2005). В экспериментах на мышах-гибридах F1 (C57BlxCBA), получавших это соединение, авторы установили торможение перевитой животным карциномы Эрлиха (к 15-му дню торможение составило 60% при внутрибрюшинном введении). Введение эхинохрома вызывает подавление гиперпродукции активных форм кислорода нейтрофилами крови мышей с опухолью, приближая их уровень к таковому у здоровых животных, при этом одновременно снижается образование нитратов и нитритов, количество которых во много раз выше у мышей, не получавших эхинохром (на 29,2 и 95%, соответственно). Результаты исследования свидетельствуют о способности эхинохрома в дозах, далеких от токсичных, замедлять рост аденокарциномы Эрлиха у мышей, что, вероятнее всего, происходит за счет модулирующего действия ЭХА на антиоксидантный статус мышей.

Анализ литературных материалов по вопросу о противоопухолевом действии БАВ из морских ежей позволяет считать, что соединения различной химической природы, получаемые из этих животных, обладают высоким антиканцерогенным потенциалом и механизмы такого эффекта могут быть разными.

4.5. Действие БАВ из морских ежей на липидный и углеводный обмен

Метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с СД 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия (Леонтьева, 2010). В развитии МС значительную роль играет длительный и выраженный окислительный стресс. В настоящее время этот процесс рассматривают в качестве ключевого механизма, объединяющего основные биохимические пути токсического влияния гипергликемии на организм в целом.

Одним из важнейших патогенетических механизмов, связанных с процессами свободнорадикального окисления при сахарном диабете, является способность образующихся свободных радикалов вступать в реакции с фосфолипидами мембран клеток, что неизбежно приводит к структурным изменениям мембран. Происходит нарушение проницаемости мембраны клетки (за счет уменьшения числа неповрежденных фосфолипидов) и утрата ее эластических свойств вплоть до разрыва.

Для защиты инсулоцитов от потенциального повреждения избыточным количеством свободных радикалов кислорода существует мощная внутриклеточная антиоксидантная защита. Деструкция и/или апоптоз β-клеток наблюдается лишь в случаях развития оксидативного стресса, когда имеет место нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты и отсутствует их нормальное восстановление или имеется недостаточность защитного антиоксидантного ферментного комплекса, что со временем приводит к развитию сахарного диабета. В эндокринологии накоплен большой опыт использования различных антиоксидантов для профилактики и комплексной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Согласно данным ВОЗ, число больных с инсулинорезистентным синдромом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа, составляет в Европе 40–60 миллионов человек. В индустриальных странах распространённость метаболического синдрома среди лиц старше 30 лет составляет 10–20%, в США – 34% (44% среди людей старше 50 лет) (Ford et al., 2005). Такая ситуация настоятельно требует поисков возможностей борьбы с этим тяжелым заболеванием. Одной из них является применение различных БАД к пище, обладающих способностью влиять на липидный и углеводный обмен, оксидативный стресс, повышенное артериальное давление. Этим требованиям отвечают БАВ, полученные из морских ежей.

В работе I.E. Makarenko et al. (2013) представлены результаты экспериментального исследования влияния липидного экстракта из внутренностей морского ежа (за исключением гонад) на уровень глюкозы в крови крыс SHR, у которых развивается спонтанный метаболический синдром. Диабет у животных индуцировали внутрибрюшинной инъекцией стрептозотоцина и никотинамида. Липидный экстракт внутренностей морского ежа крысы получали per os

(0,37–1,11 мг/кг в день) в течение 26 дней. Уровень глюкозы и HbA1c в крови определяли за 3 дня до и через 26 дней после индукции патологического процесса.

Экстракт значимо снижал уровень глюкозы и демонстрировал тенденцию к подавлению роста HbA1c (66% и 54% в дозе 1,11 мг/кг по сравнению с контрольной группой соответственно). В течение всего эксперимента у крыс, получавших экстракт, не было снижения веса, которое имело место у контрольных животных. У леченных животных нормализовались показатели оксидативного статуса. Уровни малонового альдегида и глутатиона были такими же, как у интактных животных, при этом нормализация этих параметров коррелировала со снижением уровня глюкозы в крови. Кроме того, применение экстракта в дозах 0,37, 0,74 и 1,11 мг/кг приводило к дозозависимому снижению артериального давления у крыс SHR (14,18% и 19% соответственно, по сравнению с контрольной группой). Полученные автором результаты свидетельствуют о возможности применения такого экстракта у пациентов с метаболическим синдромом.

В опытах на спонтанно гипертензивных крысах О.Н. Пожарицкой и др. (2015) установлено, что профилактическое введение стандартизованного экстракта из гонад морских ежей снижает уровень глюкозы и гликозилированного Hb в крови до уровня нормы эффективнее, чем препарат сравнения метформин, а также предотвращает уменьшение диаметра островков Лангерганса и обладает выраженным антигипертензивным действием. Обращает на себя внимание тот факт, что на экспериментальной модели диабета 2-го типа экстракт гонад морских ежей проявляет активность в дозе 0,74 мг/кг при внутрибрюшинном введении, сравнимую с действием метформина в дозе 100 мг/кг.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли гормонов желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1 – ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – ГИП) в регуляции секреции инсулина. Гонады морских ежей в этом плане представляют большой интерес, поскольку содержащиеся в них полиненасыщенные жирные кислоты известны своими гиполипидемическими, антиатерогенными, гипотензивными, тромболитическими эффектами, способностью улучшать функцию эндотелия. Эйкозопентаеновая кислота, содержащаяся в гонадах, снижает синтез триглицеридов и холестерина, уменьшает свертыва-

емость крови и предотвращает образование тромбов. И.Е. Макаренко и др. (2015) установили специфическую ингибирующую активность гипогликемического биопрепарата из гонад морских ежей по отношению к дипептидилпептидазе четвертого типа, которая оказалась сопоставимой с синтетическими ингибиторами и превышала активность природных ингибиторов (сухих экстрактов одуванчика и крапивы двудомной). При этом в условиях эксперимента исследуемый препарат проявил умеренный сахароснижающий и антиоксидантный эффекты, сопоставимые с ситаглиптином.

4.6. Влияние БАВ из морских ежей на гемопоэз

Икра морских ежей предложена в качестве средства для стимуляции эритропоэза (Юрьева и др., 2003). Известно, что в состав икры входят вещества, участвующие в регуляции эритропоэза – сиаловые кислоты (в основном N-ацетилнейраминовая кислота), железо, витамины группы В и андрогены (Юрьева и др., 2003). Под действием икры, которую крысы получали в количестве 0,2–0,4 г/кг массы тела, наблюдалось увеличение концентрации ретикулоцитов, предшествующее повышению содержания эритроцитов в крови. Ретикулоциты возрастали в среднем до $13,8 \pm 1,4 - 14,1 \pm 1,6$ (в контроле $3,8 \pm 0,2$) на 30-е сутки от начала кормления пищей с добавлением икры. В крови кроме того увеличивался уровень гемоглобина – до $158 \pm 8,4$ (в контроле $143,7 \pm 4,2$).

Отмечено, что стимулирующее действие БАВ из морских ежей разных видов на эритропоэз было выражено в равной степени. К преимуществам икры морских ежей в качестве средства для стимуляции гемопоэза следует отнести то, что она является экологически чистым природным продуктом, применение которого не имеет нежелательных побочных эффектов.

4.7. Влияние гистохрома на гемостаз

Поскольку многие соединения и экстракты из морских гидробионтов влияют на свертываемость крови, О.С. Талалаевой и др. (2014) было исследовано действие гистохрома на систему гемостаза. Показатели коагулограммы оценивали после десятидневного внутрибрюшинного введения аутобредным крысам Вистар препарата в дозе 1 мг/кг. Результаты эксперимента показали, что длительное введение гистохрома не только подавляет зависимую от фактора XII коагуля-

цию, но и угнетает конечный этап свертывания крови. В опытной группе крыс в 1,4 раза увеличивалось активированное парциальное тромбопластиновое время и почти в 3 раза возрастало тромбиновое время. Одновременно наблюдалась тенденция к увеличению концентрации в плазме крови крыс антитромбина III. По данным коагулограммы гистохром не оказывал влияния ни на содержание фибриногена, ни на уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, ни на фибринолитическую активность плазмы.

4.8. Антитоксическое действие эхинохрома

Наиболее распространенным экзотоксикантом является свинец. Е.Ю. Приезжева и др. (2009) в экспериментах на крысах установили, что однократное пренатальное воздействие нитрата свинца вызывает деструктивные изменения в почках, регистрируемые в отдаленных периодах постнатального органогенеза. Основным биохимическим механизмом токсического воздействия нитрата свинца является декомпенсированная активация свободнорадикального окисления на органном и организменном уровне. Эхинохром А полностью устранял нарушения в системе «генерация свободных радикалов–детоксикация свободных радикалов» в почках 40-суточных белых крыс, обусловленные пренатальным воздействием нитрата свинца. Эти данные обосновывают возможность применения эхинохрома А для пренатальной профилактики и коррекции нарушений свободнорадикального статуса почек, обусловленных воздействием экзотоксиканта.

Гистохром ослаблял проявления оксидативного стресса и предотвращал изменения ряда морфологических и гистохимических показателей головного мозга, развивавшихся под влиянием свинца у крыс, которые были пренатально обработаны нитратом свинца. Введение этого токсиканта беременным крысам на фоне активации процессов свободнорадикального окисления снижало у их 40-дневного потомства активность НАДН и НАДФН-дегидрогеназы в нейронах коры, уменьшало число нейронов в поле зрения, увеличивало число патологически измененных нейронов и вызывало увеличение двигательной активности крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (Рыжавский и др., 2008). Эти эксперименты подтвердили эффективность гистохрома в качестве детоксиканта.

В работе В.К. Козлова и др. (2009) представлены результаты исследования эффективности ЭХА у потомства крыс, которым на 17–18-й дни беременности вводили 4%-ный раствор нитрата свинца. У животных, не получавших ЭХА, при хемилюминесцентном исследовании наблюдалось развитие оксидативного стресса на органном и организменном уровне. В легких имели место гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхов, снижение относительного объема компартмента респираторного отдела легких.

В легких и крови 40-дневных крыс, подвергнутых воздействию нитрата свинца и получавших ЭХА, все показатели не имели достоверных различий от аналогичных величин у интактных крыс. Таким образом, авторы обосновали возможность применения ЭХА для антенатальной профилактики и коррекции дефектов морфогенеза легких, обусловленных свободнорадикальными механизмами эмбрионального импритинга экотоксикантов.

4.9. Действие БАВ из морских ежей на половую функцию

В последние годы наблюдается значительное ухудшение мужского здоровья, повышение процента мужского бесплодия, что связано с патологическими последствиями малоподвижного образа жизни, курения, действия пищевых и бытовых токсинов, хронических воспалительных заболеваний полового тракта и пр. Все это приводит к снижению уровня тестостерона у современных мужчин, изменению состава спермы, развитию метаболического синдрома, хронизации воспалений, увеличению частоты опухолевых заболеваний и понижению уровня общего здоровья.

Тестостерон – главный мужской половой гормон. Наряду со стимуляцией мужского полового аппарата и сперматогенеза тестостерон оказывает воздействие на основной обмен организма в целом, а также на различные ткани и органы-мишени (сердечно-сосудистую систему, костно-мышечный аппарат, центральную нервную систему и др.).

В странах АТР давно известно влияние икры морских ежей на мужские функции. В составе этих иглокожих присутствуют вещества – аналоги мужских половых гормонов, выступающие в качестве биокорректоров при снижении уровня тестостерона. В отличие от синтетических аналогов андрогенов и анаболиков эти активные ве-

щества не угнетают синтез собственного тестостерона, а, напротив, нормализуют его (Сейфулла и др., 1995).

К настоящему времени известно, что благодаря высокому содержанию тритерпеновых гликопептидов и полифенольных соединений экстракт икры морских ежей восстанавливает саморегуляцию гормональной системы организма (главным образом у мужчин). Тритерпеновые гликопептиды – производные глицирризиновой кислоты, представляют интерес для медицины в качестве иммуномодуляторов, анти-ВИЧ средств, соединений с антипролиферативной активностью (перспективных в качестве антиопухолевых средств). Подобные соединения найдены в составе корня женьшеня. Поэтому неслучайно икру морских ежей называют «морским женьшенем». Потребность в таких средствах велика, т.к. для коррекции половых дисфункций у мужчин современная фармакология располагает незначительным числом препаратов, при этом эффективность их ограничена.

Исследованиями А.В. Кропотова и др. (2009) было показано, что свежемороженая и лиофилизированная икра морских ежей, включенная в месячный рацион половозрелых самцов крыс, увеличивает все показатели парного полового поведения. Кроме того, рацион, содержащий икру морского ежа *S. intermedius,* у самцов с посткастрационным дефицитом андростероидов препятствует инволюции органов-мишеней для мужских половых гормонов – предстательной железы и семенных пузырьков.

4.10. Ингибирование синтеза ацетилхолинэстеразы

Эхинохром А обладает свойством ингибировать образование ацетилхолинэстеразы (Lee et al., 2014). В экспериментах *in vitro* было показано, что этот пигмент необратимо и неконкурентно подавляет ацетилхолинэстеразу, которая содержится в синапсах и катализирует гидролиз нейромедиатора ацетилхолина до холина и остатка уксусной кислоты, тем самым ингибируя передачу нервного возбуждения в холинергических нервных волокнах. Этот фермент расщепляет нейротрансмиттер в холинергическом синапсе при болезни Альцгеймера. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы дают наиболее стойкий терапевтический эффект при этой болезни и, поскольку до сих пор в клинике не появились другие эффективные препараты, они в течение некоторого времени будут оставаться основными лекарственными средствами для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера. Поэтому

установление ингибирующего эффекта ЭХА по отношению к ацетилхолинэстеразе открывает перспективы для пополнения арсенала средств для лечения болезни Альцгеймера.

4.11. Действие гистохрома при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Гистохром, введенный собакам после каротидно-коронарного шунтирования через 5 минут после начала ишемии и за 5 минут до реперфузии в дозе 1 мг/кг, уменьшал размер инфаркта миокарда по сравнению с его величиной в контрольной группе животных на 50% (Швилкин и др., 1991).

И.Г. Агафонова и др. (2015) исследовали нефропротективный потенциал гистохрома в условиях индуцированной артериальной гипертензии. Эксперименты проведены на крысах Vistar и OXYS. При помощи ангиографии авторы установили изменения размеров и формы ренальных артерий гипертензивных животных. Гистохром проявил положительный терапевтический эффект в отношении ренальных артерий гипертензивных крыс: снижал артериальное давление и тромбообразование в мелких капиллярах и артериолах, частично восстанавливал артериальную дисфункцию мелких ренальных артерий, увеличивал клубочковую фильтрацию.

4.12. Влияние эхинохрома А на митохондрии

Установлено, что ЭХА *in vitro* активирует транскрипцию генов, ответственных за митохондриальный биогенез (Jeong et al., 2014) и модулирует митохондриальное дыхание в кардиомиобластах линии H9c2 и в изолированных кардиомиоцитах крыс. Эти исследования очень интересны и важны, поскольку их результаты характеризуют изменения энергетического метаболизма в клетках под действием БАВ из морского ежа (Irving et al., 2015). Увеличение числа митохондрий в клетках скелетных мышц в результате физических упражнений играет решающую роль в повышении работоспособности организма. Под действием ЭХА значительно увеличивается количество митохондрий в клетках скелетной мускулатуры, что сопровождается увеличением работоспособности животных. Мышечная работа провоцирует появление свободных радикалов и развитие окислительного стресса, с которым в данном случае успешно справляется эхинохром А (Seo et al., 2015).

4.13. Действие экстракта морского ежа в качестве ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа (ДППА4)

Терапия СД-2 с применением инкретинов (ДПП-4 – ситаглиптин) началась сравнительно недавно – с 2006 года. Она основана на применении ингибиторов ДПП-4- сериновой протеазы, отвечающей за быструю инактивацию инкретиновых гормонов, в результате чего снижается их антидиабетическое действие. Поскольку ингибиторы ДПП-4 пациенты принимают пожизненно, особенно важна оценка их профиля безопасности при долгосрочном применении (Макаренко и др., 2015). В то же время считается, что применение ингибиторов ДПП-4 может способствовать развитию новообразований, в первую очередь щитовидной железы (Vangoitsenhoven et al., 2012). В связи с этим, поскольку экстракты морских ежей обладают антидиабетическим действием, И.Е. Макаренко и др. (2015) исследовали этанольный экстракт из гонад морских ежей *S. droebachiensis* в качестве ингибитора ДПП-4. Эксперимент проводили на неинбредных мышах. Препарат вводили в течение 12 месяцев в трех дозах. Оценивали гематологические и биохимические показатели, а также проводили гистологические исследования щитовидной и поджелудочной желез в динамике. Показатели морфологического и гистологического исследования у животных, получавших экстракт морского ежа, не отличались от показателей интактных животных. Таким образом, экстракт морского ежа может быть перспективным с точки зрения долгосрочного профиля безопасности.

4.14. Адъювантный эффект эхинохрома

Дальневосточные ученые (Цыбульский и др., 2011) исследовали иммуногенные свойства вакцинных конструкций, построенных на основе липидсапониновых тубулярных иммуностимулирующих комплексов и индивидуального антигена – мономерной и тримерной форм порина, полученного из патогенного микроорганизма *Yersinia pseudotuberculosis*. Установлена возможность усиления иммунного ответа на порин в составе комплексов путем добавления в их состав эхинохрома А, выделенного из морского ежа *Scaphechinus mirabilis*. Иммунизация мышей такой вакцинной конструкцией приводит к усилению специфического гуморального иммунного ответа к мономерной и тримерной формам порина. Эти результаты открывают перспективы использования ЭХА в качестве безвредного адъюванта вакцин с гуморальным механизмом действия.

4.15. Применение БАВ икры ежей в косметологии

Отдельно следует сказать о применении икры морских ежей для создания косметических средств. К ним можно отнести «Коктейль морской с ежом» (ООО «ФармОушн Лаб»). Эта БАД используется по тем же показаниям, что и другие БАД из морских ежей, и, кроме того, ее можно использовать и в косметических целях в виде питательных масок, антицеллюлитного обертывания. Благодаря комплексу биологически активных веществ обеспечивается интенсивное питание кожи, ускоряются и процессы регенерации кожных покровов. В виде маски коктейль употребляют 1–2 раза в неделю.

Таким образом, из представленных материалов видно, что БАВ из морских ежей представляют чрезвычайно большой интерес для медицины, поскольку действие их многогранно и они могут служить неисчерпаемым источником для разработки лекарственных препаратов различного назначения, адъювантов, биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания.

5 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАВ ИЗ МОРСКИХ ЕЖЕЙ В КЛИНИКЕ

В клинических условиях препараты, полученные на основе БАВ из морских гидробионтов, в том числе и морских ежей, проявляют противовоспалительное, антидиабетическое, гиполипидемическое действие и в связи с этим рекомендуются к использованию для профилактики и лечения широкого круга болезней (Попов, Кривошапко, 2013; Calder, 2006).

Нарушения липидного и углеводного обмена лежат в основе патогенеза многих заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и мозга, гипертония, диабет, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, холестаз, злоупотребление алкоголем. К настоящему времени получены доказательства патогенетической связи между изменениями обмена липидов, углеводов и системным воспалением, являющимся одним из важнейших и неотъемлемых компонентов этих заболеваний (Арабидзе, 2013; Tielge, 2014). В этой связи эффективность профилактических и лечебных мероприятий при отмеченных заболеваниях 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 (ЛП), в том числе – очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Их липидный состав образуют триглицериды (ТГ), фосфолипиды, эфиры холестерина (ХС) и свободный ХС. Биосинтез и распад липидов в организме контролируется печенью с помощью механизма обратной связи: избыточное поступление в печень 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 (Климов, Никульчева, 1999).

При нарушении жирового обмена печень является одним из главных органов-мишеней. Печени принадлежит ключевая роль

в нарушении липидного обмена, так как изменения липидного спектра крови и нарушение холестеринового обмена начинаются на уровне гепатоцитов. Все анатомо-гистологические структуры гепатоцита принимают участие в обмене липидов, а при определенных условиях сами становятся «мишенью» метаболических нарушений (Подымова, 2005).

Коррекция дислипидемии (ДЛП) занимает центральное место как в первичной, так и во вторичной профилактике ряда заболеваний. Терапия ДЛП 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 ПНЖК 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. Это служит стимулом к поиску новых эффективных нелекарственных подходов к решению проблем гиперлипидемий.

Используемые в настоящее время гиполипидемические средства – статины, фибраты, секвестранты желчных кислот – импортного производства и часто относятся к дорогостоящим препаратам. Кроме того, они способны при длительном применении вызывать ряд побочных эффектов. То же можно отнести и к препаратам, нормализующим углеводный обмен. В связи с этим поиск новых, безвредных, эффективных и доступных БАВ с соответствующим спектром действия является актуальной задачей. Одним из таких препаратов является эхинохром А – полигидроксинафтохинон (2,3,5,7,8-пентагидрокси-6-этил-нафталиндион-1,4), полученный из плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis*. Являясь сильным антиоксидантом, это лекарственное средство оказывает сильное корригирующее действие при гиперлипидемии и аллоксановом диабете. Особенностью эхинохрома А является высокая растворимость в воде, что делает возможным перехват водорастворимых ион-радикалов, в частности, супероксид-анион-радикала. Этот препарат не только перехватывает

пероксидрадикалы, но и уменьшает концентрацию инициатора окисления путем хелатирования ионов Fe^{2+} (Lebedev et al., 2008). Эффекты ЭХА связаны с его высоким окислительно-восстановительным потенциалом.

Именно антиоксидантный антирадикальный эффект эхинохрома А лежит в основе противовоспалительного цитопротективного действия этого вещества. Эхинохром стабилизирует мембраны эритроцитов, снижает уровень холестерина в крови, обладает антимикробными свойствами. Его активные молекулы способны проникать непосредственно к мишеням действия, что дает возможность использовать это средство при целом ряде заболеваний, в частности, при ишемической болезни сердца и остром инфаркте миокарда (Мищенко и др., 2007).

Эффективность гистохрома в клинике исследована при различных заболеваниях. Так, А.В. Цыбульский и др. (2014) исследовали влияние малых доз препарата гистохром на липидный обмен, антиоксидантный статус и состояние иммунной системы, включая цитокиновый профиль, у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Авторы установили, что при применении препарата регистрируются сдвиги в системе ПОЛ-АОЗ, свидетельствующие об усилении механизмов антиоксидантной защиты. ЭХА нормализовал иммунный статус организма, уменьшал воспалительные реакции. Авторы рекомендуют применять препарат гистохром у пациентов с сердечно-сосудистой патологией как средство дополнительной терапии с целью коррекции нарушений метаболических, иммунологических и редокс процессов, а также проведения профилактической монотерапии больных на фоне ремиссии для ее пролонгации и стабилизации.

Известно, что важной причиной реперфузионного повреждения миокарда является продукция свободных радикалов в миокарде, превышающая способность кардиомиоцитов по их нейтрализации. На ранних стадиях реперфузии активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) носит взрывной характер и концентрация продуктов ПОЛ возрастает в 3–4 раза (Закирова, 1996). В этих условиях гистохром зарекомендовал себя как безопасный эффективный препарат для лечения пациентов с такими нарушениями. Гистохром имеет окислительно-восстановительный потенциал, близкий к физиологическому, и может брать на себя функцию переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий. В целом все авторы отмечают

не только антиоксидантное действие гистохрома, но и его кардиометаболическое действие (Kuwahara et al., 2009). Гистохром уменьшает зону некроза при инфаркте миокарда на 57% (Еляков и др., 1999), восстанавливает сократительную способность левого желудочка, уменьшает частоту реперфузионных желудочковых аритмий.

У больных с геморрагическим инсультом введение гистохрома сопровождается более быстрым уменьшением перифокального отека, нарушений микроциркуляции, выраженности ишемии и воспалительной реакции, что проявлялось опережающим, по сравнению с контрольными животными, уменьшением неврологических симптомов и поведенческих реакций (Мищенко и др., 2005; Щукин, 2007).

Установлено, что гистохром обладает выраженным диуретическим действием, по силе которого он не уступает тиазидовым диуретикам, не вызывает гипокалиемии (Лампатов и др., 2011). Гистохром в значительно меньшей степени влияет на реабсорбцию ионов натрия и вызывает лишь небольшое увеличение скорости клубочковой фильтрации.

Хабаровскими учеными проведена серия интересных исследований эффективности эхинохрома А в виде препарата «раствор гистохрома для инъекций» при легочных заболеваниях у детей (Козлов и др., 2009). Установлено, что у детей с ХВЗЛ в стадии ремиссии с пороками развития легких препарат эффективно реализует свои антиоксидантные и антирадикальные свойства и значительно снижает интенсивность свободнорадикального окисления на этапе пероксидации липидов. Эффект сохраняется в течение 4–5 недель после воздействия препарата. Эхинохром А способен предупреждать и корригировать нарушения свободнорадикального статуса и деструктивные изменения в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза.

Однако клиническая эффективность гистохрома, по мнению Е.Н. Каревой и др. (2014), не может быть объяснена только его антиоксидантными свойствами. Для доказательства этого авторы провели исследование его влияния на экспрессию p53 в клетках костного мозга мышей SHK в условиях модели хронического стресса. P53 активируется в организме при появлении повреждений ДНК. Результатом активации гена является остановка клеточного цикла и репликации ДНК, при сильном стрессовом сигнале запускается апоптоз. Эхинохром А в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшинно однократно в 1- и 7-е сутки перед стрессированием) нормализовал уровень экспрессии гена p53.

Хабаровскими учеными исследована эффективность ЭХА у детей в возрасте 13 ± 1,5 лет с синдромом вегетативной дисфункции (СВД) (Ракицкая и др., 2013). Контроль оксидативного статуса проводили до начала лечения и в первые сутки после окончания курса терапии. Анализ хемилюминограмм сыворотки крови детей с СВД свидетельствовал о том, что все исследованные параметры достоверно превышали контрольные значения. Интенсивность свободнорадикального окисления была увеличена в 3,4 раза, концентрация гидроперекисей липидов (h) – в 3 раза, скорость образования перекисных радикалов (Sind-1) – в 2,9 раза. При этом активность антиоксидантной антирадикальной защиты и перекисная резистентность были снижены (Sind-2 – в 1,7 раза и H – в 2 раза). После монотерапии ЭХА все исследуемые хемолюминисцентные параметры достоверно снижались в сравнении с аналогичными показателями до применения ЭХА. Так, уровни Sind-2 и H снизились в 1,3 и 1,4 раза, что свидетельствовало о соответствующем повышении активности антиоксидантной антирадикальной защиты и перекисной резистентности. На этом фоне интенсивность свободнорадикальных процессов (Ssp) снизилась в 1,6 раза. Скорость образования перекисных радикалов (Sind-1) – в 1,7 раза. Клинически отмечена положительная динамика в виде уменьшения проявлений астенического синдрома, уменьшения кратности цефалгий, субъективного увеличения работоспособности, уменьшения субъективных проявлений синдромов вегетативной дисфункции.

Проведенное исследование, которое свидетельствовало о высокой эффективности гистохрома, отсутствии осложнений, побочных и аллергических реакций, позволило автору рекомендовать этот препарат для лечения и в процессе диспансерного наблюдения подростков 10–17 лет с СВД.

После разработки нового препарата «Гистохром для офтальмологии» он нашел широкое применение при патологиях, связанных с кровоизлияниями в стекловидное тело и сетчатку, дегенеративными и воспалительными заболеваниями роговой, сосудистой и сетчатой оболочек глаза (Еляков и др., 1999; Мищенко и др., 2004). Показана высокая регенерирующая способность гистохрома при лечении ожогов глаз (Гусева, Бесланеева, 2010). Клинические наблюдения показали, что гистохром оказывает положительное действие при глаукоме, катаракте. Получены результаты, подтверждающие эффективность гистохрома при пролиферативных процессах, дегенерации и гемо-

фтальмах различного генеза. Препарат оказывает геморезорбционное, ретинопротекторное действие, обладает антиоксидантными свойствами. Все это открывает новые возможности в лечении глазных заболеваний.

Гистохром нашел применение при реабилитации пациентов после косметических операций (Братко и др., 2009). У таких пациентов наблюдается стимуляция лимфотока, нормализация лимфодренажа, восстановление микроциркуляции. В этом случае авторы предлагают комплексное лечение, состоящее из лимфотерапии посредством крылонебных и субмастоидальных блокад, дискретного плазмафереза в сочетании с экстракорпоральной фармакотерапией, что позволяет повысить эффективность способа за счет стимулирования лимфотока, нормализации лимфодренажа, восстановления микроциркуляции в регионе орбиты, устранения эндотоксикоза на регионарном, органном и системном организменном уровнях, иммуномодуляции. При этом в качестве лекарственной смеси для крылонебных и субмастоидальных блокад используют оптимально подобранные составы, включающие дексаметазон, стабилизирующий клеточные мембраны и оказывающий противоотечное действие, лимфостимуляторы – лидокаин, даларгин и фермент лидазу, гистохром – антиоксидант, обладающий геморезорбционным и дезагрегатным действием, ангиопротекторы – эуфилин и глюкозу, которая повышает интерстициальное осмотическое давление. Использование данных сбалансированных лекарственных смесей позволяет добиться быстрой нормализации окислительно-восстановительных процессов за счет широкого спектра противовоспалительного, противоотечного, лимфостимулирующего, геморезорбционного и дезагрегантного действия используемой смеси и топографии ее введения. При введении лекарственной смеси в лимфатический регион орбиты существенно меняется ее фармакокинетика, выражающаяся в избирательном накоплении лекарственных средств в очаге воспаления и длительном поддержании их высокой терапевтической концентрации. При этом гистохром стабилизирует клеточные мембраны, является перехватчиком свободных форм кислорода, свободных радикалов, нейтрализует основные инициаторы неферментативного процесса окисления мембранных липидов – катионы железа.

При контрольном осмотре пациентов после окончания курса лечения отмечено отсутствие отеков и гематом, швы чистые, хороший косметический результат операции. Данный способ лечения по-

слеоперационных осложнений позволяет повысить эффективность лечения, добиться более быстрого снятия отеков и кровоизлияний, получить стойкий и длительный клинический эффект.

Таким образом, эхинохром и его лекарственные формы в настоящее время используются в качестве эффективных антиоксидантов при различных патологических состояниях организма. Задачей на последующие годы является расширение области клинического использования этих лекарственных средств и получение синтетических производных эхинохрома (Полоник, 2012).

6 БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИЙ ИЗ МОРСКОГО ЕЖА

Биологически активные добавки (БАД) к пище являются необходимым фактором поддержания нормальной жизнедеятельности здорового организма и предотвращения развития хронических заболеваний, а также составным элементом комплексной терапии при различных патологических состояниях. К сожалению, в России БАД к пище использует лишь 5–6% населения (Тутельян и др., 2009), в то время как в Японии – 90%, в США – 80%, в Европе – 50%. Причин этому много. Главными из них являются негативная реакция на отечественные БАД со стороны импортеров лекарств и БАД, недобросовестные производители, которые зачастую реализуют некачественные или даже фальсифицированные биопрепараты, ангажированность лечащих врачей иностранными фармацевтическими фирмами и пр. Имеет значение и узаконенный скудный набор исследований, подтверждающих эффективность той или иной БАД. Постоянно дискутируется вопрос о необходимости ужесточения требований к новым БАД, которые должны быть многосторонними, учитывающими не только токсичность, но и влияние БАД на органы и ткани организма.

БАД к пище создаются, как правило, на основе природных многокомпонентных композиций биологически активных соединений, что осложняет получение лекарственных форм. Поэтому процесс разработки и получения разрешительной документации на эти биопрепараты занимает меньше времени, чем при создании лекарств. И если за рубежом БАД к пище встречает доброжелательное отношение со стороны населения, то в России основная масса людей, пресса, радио и телевидение постоянно создают негативное отношение к этим полезным веществам или комплексам природных веществ.

Авторы настоящей монографии направили свое внимание на БАД к пище, полученные из морских ежей и обладающие антидислипидемическим действием.

Проблема лечения пациентов с нарушениями липидного обмена остается в центре внимания медицинской общественности. Известно, что нарушения липидного обмена составляют основу кардиоваскулярной патологии.

Современная липидкорригирующая терапия ориентирована на снижение поступления холестерина и насыщенных жиров с пищей, создание условий для уменьшения интенсивности усвоения жиров, ингибирование образования атерогенных фракций липидов и нормализацию углеводного обмена. Лечение должно быть направлено также на снижение гиперпродукции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и свободных радикалов, повышение антиоксидантной активности крови, иммунокоррекцию и коррекцию гемостаза. Для осуществления этих задач должны использоваться фармакологические средства, обеспечивающие воздействие на все звенья атеросклеротического процесса.

Наиболее эффективной группой гиполипидемических препаратов, которые радикально изменили подход к профилактике и лечению ИБС и ее осложнений, являются, несомненно, статины, блокирующие эндогенный синтез холестерина за счет ингибирования 3-метил-3-глютарил-коэнзим-А-редуктазы и обладающие полезными плейотропными эффектами. Кардиопротекторное действие статинов заключается в улучшении функциональной активности эндотелия кровеносных сосудов, снижении интенсивности окислительного стресса, уменьшении адгезии тромбоцитов и повышении стабильности атеросклеротической бляшки. Применение этих лекарственных средств способствует снижению концентрации Ca^{2+} в митохондриях, что, в свою очередь, предотвращает выход цитохрома С и защищает клетку от окислительного стресса. Однако не все пациенты по медицинским показаниям могут принимать статины. Некоторые по разным причинам отвергают саму возможность лечиться этими лекарственными препаратами. По данным ВОЗ, в настоящее время статины получают 25 млн. больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а применение их показано еще около 200 млн. человек (Мельникова, Звенигородская, 2008). Нежелательные эффекты статинов, хотя и не частые, являются достаточно серьезными, что ограничивает титрование доз препарата до достижения целевых уровней липидов.

По данным В.Ю. Мареева (2010), побочные эффекты аторвастатина составляют примерно 1%. Препарат кроме липиднижающего обладает противовоспалительным действием, превосходя эффект

ацетилсалициловой кислоты, снижает уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, а также уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов (Sezer et al., 2011).

Немаловажным фактором, ограничивающим применение статинов, является то, что эти препараты нужно принимать постоянно, а стоимость их часто не позволяет пациентам приобретать их в течение длительного времени. Все это диктует необходимость поисков альтернативных средств терапии дислипидемий (ДЛП) или по возможности уменьшать дозы статинов за счет одновременного использования других эффективных и безвредных средств.

На фармацевтическом рынке России есть много биологически активных добавок к пище, которые авторы позиционируют как липидкорригирующие, антиоксидантные и антидиабетические средства. Авторы настоящей монографии исследовали эффективность БАД к пище из сублимированной икры морских ежей (БМЕ), которую включали в комплекс базисной терапии пациентов с дислипидемиями.

БАД из икры морских ежей БМЕ – натуральный продукт, содержащий уникальный комплекс биологически активных веществ. Выпускается в виде капсул по 500 мг. Одна капсула содержит биологически активные вещества: полиненасыщенные жирные кислоты – не менее 125 мг, в том числе ПНЖК омега-3 – 85 мг, что составляет 4% от адекватной суточной нормы потребления. Биопрепарат является дополнительным источником полиненасыщенных жирных кислот. В его состав входят жиры – 20% (триглицериды 60–75%, фосфолипиды – 22–36%, в составе фосфолипидов преобладает лецитин (61–67%), ПНЖК омега-3 (более 20%), сиалогликолипиды, каротиноиды, витамины (С, B_1, B_2, B_{12}, РР, K_1 и др.); макро- и микроэлементы (йод, железо, медь, кобальт и др.).

6.1. Экспериментальное обоснование клинического применения БМЕ

При исследовании фармакологических свойств и оценке эффективности биологически активных веществ, которые могут стать основой для разработки лекарственных средств, огромное значение придается экспериментальным исследованиям. В связи с этим прежде чем создавать лекарственные препараты, БАД и продукты функционального питания, должна быть изучена эффективность соединений в экспериментальных условиях. Для этого нами были проведены экспериментальные исследования липидкорригирующего действия

БМЕ как per se, так и при его совместном использовании с разными дозами аторвастатина. Кроме того, для определения возможности применения только комбинации БАД для нормализации липидного профиля крови при дислипидемии была исследована эффективность применения двух БАД – БМЕ и БПС.

БПС – это первая отечественная биологически активная добавка на основе полисахарида фукоидана, выделенного из водоросли *Fucus evanescens.* На имя Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН (ТИБОХ ДВО РАН) зарегистрирован товарный знак Фуколам-Fucolam (свидетельство № 308197). БПС на основании экспертной оценки Минздрава России, ГУ НИИ питания РАМН рекомендован в качестве дополнительного источника полисахаридов (фукоидан) и растворимых пищевых волокон (альгинат). Показатели безопасности БПС не превышают допустимых уровней, регламентируемых СанПин 2.3.2.1078-01 для препаратов из водорослей. Одна капсула содержит 100 мг фукоидана и 400 мг альгиновой кислоты. Способ применения и дозы: по 1 капсуле один раз в день во время еды. Промышленный выпуск БПС осуществляется на экспериментальном производстве ТИБОХ ДВО РАН. Фукоидан из водоросли *Fucus evanescens* и БАД к пище фуколам любезно предоставлены для работы сотрудниками лаборатории химии ферментов ТИБОХ ДВО РАН (зав. лабораторией д.х.н. С.П. Ермакова).

Особенности БПС (структурное сходство с компонентами жидких соединительных тканей, в том числе плазмы крови и лимфы и связанная с этим способность взаимодействовать с различными клеточными рецепторами) предопределяют его положительное воздействие на различные системы макроорганизма, в т.ч. на метаболические процессы. Гиполипидемическое действие фукоиданов может быть связано с их способностью ингибировать аккумуляцию липидов путем стимуляции липолиза, осуществляемого липазами в клетках жировой ткани (Park et al., 2011), либо стимулировать внутриклеточный транспорт липопротеинлипазы и уменьшать деградацию этого фермента в адипоцитах (Yokota et al., 2009.). Кроме того, имеет значение способность фукоидана ингибировать адипогенез и дифференцировку адипоцитов (Kim et al., 2010), не исключается возможность связывания холестерина и желчных кислот, участвующих в транспорте жиров из кишечника в кровь.

Экспериментальные исследования были выполнены на 60 неинбредных белых мышах (самцах) массой тела 18–20 г, полученных из

питомника ГУНЦБМТ РАМН филиала «Столбовое», находящихся на стандартной диете в боксированных помещениях. Работа была выполнена со строгим соблюдением всех правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за экспериментальными животными, используемыми в экспериментальных работах, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации (European Convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes, 1986).

Разброс животных в группе по массе тела не превышал ± 10%. Мыши контрольных и опытных групп были одного пола, возраста, получены из питомника одновременно. Животных выводили из опыта с использованием эфирного наркоза и получали сыворотку крови индивидуально (от каждой мыши).

Исследование действия БМЕ и аторвастатина на липидный обмен в эксперименте выполнены на модели алиментарной гиперхолестеринемии у мышей. Для создания модели животные получали атерогенную диету и эмульсию холестерина в растительном масле в течение 28 дней. Диета включала пшеничную кашу, сливочное масло (5%), свиное сало (25%) от веса суточного рациона. Эмульсию холестерина вводили внутрижелудочно через зонд ежедневно из расчета 0,4 г/кг массы тела животного. Доза БМЕ была установлена в предварительных экспериментах и составляла 250 мг/кг (5 мг на животное).

В сыворотке крови мышей определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), расчитывали показатель липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (КА).

У мышей, получавших в течение 28 дней атерогенную диету (2-я группа), наблюдались изменения, характерные для развития гиперхолестеринемического процесса (табл. 9).

В сыворотке крови мышей 2-й группы по сравнению с животными 1-й группы статистически значимо увеличивалось содержание общего ХС и повышался ХС в атерогенных классах: ЛПНП ($p < 0,01$); ЛПОНП ($p < 0,001$) и ТГ ($p < 0,001$), а также увеличивался КА (табл. 9).

У мышей 3-й группы, получавших БМЕ в течение 4 недель на фоне атерогенной диеты, по сравнению с животными 2-й группы в сыворотке крови снижался уровень общего ХС ($p < 0,05$), ХС-ЛПНП ($p < 0,05$) и ЛПОНП ($p < 0,001$), а также, что очень важно, увели-

ТАБЛИЦА 9. Влияние БМЕ на показатели липидного обмена у мышей с экспериментальной холестеринемией

Показатель	Группа животных			
	1 контроль (n = 15)	2 атерогенная диета (n = 15)	3 БМЕ на фоне диеты (n = 15)	4 БМЕ после диеты (n = 15)
ХС, ммоль/л	2,26 ± 0,06	***3,22 ± 0,22	**2,66 ± 0,11*	***2,94 ± 0,13
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,10 ± 0,08	1,19 ± 0,18	**1,75 ± 0,18*	**1,82 ± 0,20*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,85 ± 0,12	**1,60 ± 0,25	0,67 ± 0,22*	0,78 ± 0,23*
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,32 ± 0,01	***0,43 ± 0,03	**0,26 ± 0,01***	0,33 ± 0,01**
ТГ, ммоль/л	0,70 ± 0,03	***0,95 ± 0,06	**0,58 ± 0,02***	0,74 ± 0,03**
КА (усл. ед.)	1,23 ± 0,25	2,09 ± 0,44	0,75 ± 0,29*	0,91 ± 0,27*

Примечание. * – достоверность различий показателей (слева от значения – в сравнении с группой 1, справа – в сравнении с группой 2 (критерий Вилкоксона), где *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * $p < 0,05$. ХС – общий холестерин. Здесь и далее: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности

чивалось относительное содержание ЛПВП ($p < 0,05$), в связи с чем снижался КА крови ($p < 0,05$) (табл. 9).

У мышей 4-й группы, получавших БМЕ в течение 4 недель после атерогенной диеты, по сравнению с животными 2-й группы в сыворотке крови не выявлено статистически значимого снижения уровня общего ХС, однако снижение уровня ХС-ЛПНП и ХС-ЛОНП, ТГ и КА было статистически значимым (табл. 9). Также статистически значимым было повышение ХС-ЛПВП ($p < 0,05$). Следует отметить, что показатели холестеринового обмена в 4-й группе восстанавливались в меньшей степени по сравнению с таковыми в 3-й группе.

Исследование влияния БМЕ на уровень глюкозы проводили на модели диабета, индуцированного у мышей однократным внутрибрюшинным введением диабетогенной дозы аллоксана (17 мг/100 г массы). Животные были разделены на 4 группы: 1-я группа – интактный контроль – содержалась на стандартном рационе вивария; 2-я группа – мыши с аллоксановым диабетом; 3-я группа – БМЕ на фоне экспериментального диабета. Четвертую группу составили мыши, получавшие БМЕ после окончания срока гиперхолестериновой диеты.

Содержание глюкозы в сыворотке крови мышей 2-й группы с экспериментальной холестеринемией по сравнению с животными 1-й группы (контроль, интактные) повышалось ($p < 0,01$). У животных 3 группы, получавших БМЕ, выявлено снижение уровня глюкозы по сравнению с животными 2-й группы, находившимися на атерогенной диете ($p < 0,05$) и отмечена тенденция к нормализации этого показателя по сравнению животными 1-й группы. У животных 4-й группы нормализующего влияния БМЕ на уровень глюкозы не отмечено (табл. 10).

При исследовании показателей ферментативной активности печени у мышей 2-й группы с экспериментальной холестеринемией по сравнению с животными 1-й группы наблюдалось повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($p < 0,05$), изменение аланинаминотрансферазы (АЛТ) не являлось статистически значимым. У мышей 3-й и 4-й групп, получавших БМЕ в течение 4 недель на фоне и после атерогенной диеты, по сравнению с мышами 2-й группы значимого снижения уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови не выявлено (табл. 10).

Таким образом, БМЕ вызывает значимый гиполипидемический эффект при экспериментальной гиперхолестеринемии со снижением уровня ХС на 17,4%, ЛПНП – на 58,2%, ТГ – на 22,2%, КА – на 64,5% и увеличением ЛПВП на 47%. Применение БМЕ на фоне алиментарной гиперхолестериновой диеты оказывает более выраженное действие, чем применение его после курса атерогенной диеты. При

ТАБЛИЦА 10. Влияние БМЕ на уровень глюкозы и показатели ферментативной активности печени мышей с экспериментальной холестеринемией

Показатель	Группа животных			
	1 контроль (n = 15)	2 атерогенная диета (n = 15)	3 БМЕ на фоне диеты (n = 15)	4 БМЕ после диеты (n = 15)
Глюкоза, ммоль/л	3,27 ± 0,26	**5,08 ± 0,45	3,89 ± 0,18*	**4,68 ± 0,30
АЛТ, Ед/л	25,6 ± 3,04	29,2 ± 4,78	26,5 ± 3,46	28,9 ± 2,26
АСТ, Ед/л	12,4 ± 1,46	*20,9 ± 1,89	*18,8 ± 1,86	*21,1 ± 2,89

Примечание. n = 15; * – достоверность различий показателей (слева от значения – в сравнении с группой 1, справа – в сравнении с группой 2 (критерий Вилкоксона), где *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * $p < 0,05$. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

этом содержание глюкозы в сыворотке крови мышей с экспериментальной гиперхолестеринемией, получивших биопрепарат, было ниже ($p = 0,064$) по сравнению с животными, находившимися на атерогенной диете, на 23,5%.

Выраженный гипохолестеринемический эффект БМЕ, проявляющийся в экспериментах на мышах с экспериментальной гиперлипидемией при условии его назначения на фоне атерогенной диеты либо при увеличении длительности его применения до 2 месяцев, может быть обусловлен присутствием в его составе ПНЖК омега-3 в количестве более 20%, которые обладают свойством удерживать ХС и ТГ в жидком состоянии и препятствовать их отложению на стенках сосудов. Этот эффект может быть связан также с наличием витаминов группы В (B_1, B_2, B_{12}), что аналогично составу никотиновой кислоты, обладающей в повышенных дозах гиполипидемическим действием. Не исключена положительная гепатопротекторная и липиднормализующая роль фосфолипидов, поскольку нарушение холестеринового обмена начинается на уровне гепатоцитов. т.е. структурные компоненты маристима в их уникальном сочетании способны выполнять функции средств патогенетической терапии метаболических нарушений в организме.

6.2. Оценка гиполипидемических эффектов сочетанного применения БМЕ и БПС у мышей в эксперименте

Актуальным вопросом гиполипидемической терапии является оценка её эффективности при дислипидемиях у пациентов с комбинированными дислипидемиями, ассоциированными с метаболическими заболеваниями. Предполагается несколько путей повышения эффективности гиполипидемической терапии, одним из которых является комбинированная терапия.

Как было установлено ранее (Кузнецова и др., 2014), гиполипидемическое действие БПС проявляется прежде всего снижением атерогенных фракций – ХС и ХС-ЛПНП. При этом БПС не оказывает существенного влияния на транспорт ХС в составе ЛПВП из периферических тканей в печень. Данные исследования БМЕ также свидетельствуют о его липидкорригирующем действии. Последнее проявляется в умеренном снижении атерогенных фракций и, что очень важно, в увеличении транспорта ХС в составе ЛПВП из периферических тканей в печень. Учитывая полученные результаты,

предполагалось повышение эффективности липотропной терапии при комплексном применении БПС и БМЕ.

Как и в предыдущих экспериментах, влияние БПС, в состав которого входит фукоидан, и БМЕ при их совместном либо раздельном применении на обмен липидов исследовали у мышей с экспериментальной гиперхолестеринемией (по 15 животных в группе): 1-я группа – контроль (интактные), содержавшиеся на стандартном рационе вивария; 2-я группа – животные, получавшие атерогенную диету; 3-я группа – животные, получавшие перорально БМЕ (250 мг/кг массы животного, или 5 мг/мышь) и БПС (250 мг/кг, или 5 мг/мышь) в течение 2 мес на фоне и после атерогенной диеты; 4-я группа – животные, получавших перорально БПС (250 мг/кг, или 5 мг/мышь) в течение 2 мес на фоне и после курса атерогенной диеты; 5-я группа – животные, получавшие перорально БМЕ (250 мг/кг, или 5 мг/мышь) в течение 2 мес на фоне и после курса атерогенной диеты.

Было установлено (табл. 11), что у мышей 2-й группы, получавших атерогенную диету, в сыворотке крови статистически значимо увеличивалось содержание общего ХС ($p < 0,001$), повышался ХС в атерогенных классах (ЛПНП и ЛПОНП) ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), уровень ТГ ($p < 0,001$), а также увеличивался КА ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующими показателями у животных 1-й группы, что свидетельствует о развитии экспериментальной гиперхолестеринемии. У животных 3-й группы с гиперхолестеринемией, получавших БПС и БМЕ в течение 2 месяцев, в сыворотке крови выявлено снижение уровня ХС ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,05$) и ЛПОНП ($p < 0,05$), а также ТГ ($p < 0,05$), увеличение содержания ЛПВП ($p < 0,05$) по сравнению с животными 2-й группы, что обеспечивало снижение КА крови ($p < 0,001$). При этом ряд показателей липидного обмена (ОХ, ЛПНП), в том числе КА, у животных 3-й группы по окончании курса лечения соответствовал таковым у животных 1-й группы (табл. 11).

Под влиянием БПС у животных 4-й группы наблюдалась нормализация таких показателей липидограммы, как ХС, ЛПОНП, ТГ, а также КА (различия с группой 2 статистически значимы). Однако липидкорригирующий эффект полисахарида был слабее такового при его совместном применении с БМЕ по таким показателям, как ОХ и КА (табл. 11).

У животных 5-й группы, получавших БМЕ, также выявлена нормализация уровня ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП и КА (разли-

ТАБЛИЦА 11. Влияние БПС и БМЕ при совместном либо раздельном применении на показатели липидного обмена при экспериментальной холестеринемии у мышей

Показатель	Группа животных				
	1 (контроль 1 – интактные) (n = 15)	2 (контроль 2 – атерогенная диета) (n = 15)	3 (БПС + БМЕ) (n = 15)	4 (БПС) (n = 15)	5 (БМЕ) (n = 15)
	M ± σ, min-max	M ± σ, min-max	M ± σ, min-max	M ± σ, min-max	M ± σ, min-max
ХС, ммоль/л	2,28 ± 0,17 2,1-2,53	5,15 ± 0,68* 4,5-6,3	^{3}2,68 ± 0,64 1,9-3,34	^{1}3,98 ± 0,72^{1} 2,1-5,8	^{1}3,21 ± 0,59 2,0-4,6
ЛПНП, ммоль/л	0,58 ± 0,12 0,43-0,76	0,9 ± 0,3* 0,5-1,45	^{1}0,56 ± 0,20 0,31-0,87	0,72 ± 0,22 0,38-1,12	^{1}0,66 ± 0,07 0,48-0,84
ЛПОНП, ммоль/л	0,31 ± 0,16 0,08-0,51	1,05 ± 0,52* 0,26-1,75	^{1}0,63 ± 0,21* 0,4-1,07	^{1}0,62 ± 0,19 0,24-0,91	^{1}0,58 ± 0,14 0,18-0,98
ЛПВП, ммоль/л	1,24 ± 0,23 0,8-1,5	1,04 ± 0,19 0,7-1,3	^{1}1,73 ± 0,28* 1,1-2,2	1,56 ± 0,37 0,38-2,62	^{1}1,46 ± 0,21^{2} 0,84-2,08
ТГ, ммоль/л	0,95 ± 0,2 0,67-1,2	1,98 ± 0,6* 1,1-3,2	^{1}1,27 ± 0,23* 0,96-1,68	^{1}1,13 ± 0,23 0,43-1,82	1,36 ± 0,27 0,42-2,42
КА	1,37 ± 0,22 0,6-2,1	4,09 ± 0,56* 2,1-6,2	^{3}1,22 ± 0,19^{3} 0,6-1,8	^{3}2,09 ± 0,34^{3} 0,95-3,02	^{3}1,84 ± 0,30^{3} 0,82-2,82

Примечание. * – различия значимы ($p < 0,05$) у 2- и 3-й групп по сравнению с 1-й группой; ^{1,2,3} – достоверность различий показателей: слева от значения – в сравнении с группой 2, справа – в сравнении с группой 3 (критерий Вилкоксона), где ^{3} – $p < 0,001$; ^{2} – $p < 0,01$; ^{1} – $p < 0,05$.

чия с группой 2 статистически значимы). Корригирующий эффект БМЕ *per se* оказался слабее такового при его совместном применении с БПС по таким показателям, как ЛПВП и КА (табл. 11).

Таким образом, совместное применение БПС и БМЕ у мышей с экспериментальной холестеринемией способствует нормализации показателей липидного обмена. Корригирующий эффект при данной схеме совместного применения биопрепаратов у мышей при экспериментальной холестеринемии был выражен в большей степени, чем при использовании каждого из этих БАВ в отдельности. Экспериментальные исследования показали, что БМЕ и БПС обладают способностью нормализовать показатели липидного обмена.

В литературе указывается на то, что фукоиданы при курсовом применении приводят к снижению массы тела экспериментальных

животных и пациентов (Кузнецова и др., 2014; Wang et al. 2014). Учитывая эти данные, а также полученные нами результаты экспериментов, свидетельствующие о снижении под влиянием этих БАВ сахара крови и нормализации липидного обмена, по-видимому, можно рекомендовать применение полисахаридов из водорослей индивидуально или в сочетании с биопрепаратами из икры морских ежей не только при дислипидемиях, но и при метаболическом синдроме, являющемся весьма частой патологией в настоящее время.

6.3. Функционально-биохимическая оценка гиполипидемической активности БМЕ *per se* и в комплексе с аторвастатином и БПС у пациентов с дислипидемиями

Всемирная организация здравоохранения рекомендует соотношение омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот в поступающей пище 5:1. Основываясь на этих данных для использования омега-3 ПНЖК, в лечении атеросклероза и дислипидемий большое значение имеет источник и дозировка омега-3 жирных кислот. В настоящем исследовании в качестве гиполипидемического средства и источника полиненасыщенных жирных кислот нами была использована БАД к пище БМЕ.

Экспериментальные исследования на модели дислипидемии показали, что БМЕ оказывает липотропное действие, которое характеризуется снижением атерогенных фракций (ХС, ХС-ЛПНП) и, что очень важно, увеличением антиатерогенной фракции сывороточных липидов – ХС-ЛПВП. Полученные данные явились основанием для включения БМЕ в курс лечения пациентов с дислипидемией в качестве средства сопровождения базисной терапии с целью повышения уровня в крови ХС-ЛПВП и оценки клинико-метаболической эффективности этого биопрепарата.

Был проведен сравнительный анализ эффективности следующих схем терапии пациентов с ДЛП: 1 – только БМЕ; 2 – БМЕ в комплексе с аторвастатином в дозе 10 мг; 3 – аторвастатин в дозе 10 мг; 4 – аторвастатин в дозе 20 мг. Пациенты получали БМЕ и статины на фоне базисной терапии, назначаемой по показаниям. Все пациенты были разделены на следующие группы: 1-я группа – 36 пациентов, которые получали аторвастатин в дозе 10 мг; 2-я группа – 35 пациентов, получавших аторвастатин в дозе 20 мг; 3-я группа – 15 пациентов, которые получали БМЕ по 3 капсулы 500 мг (1 капсула содержит полиненасыщенные жирные кислоты в дозировке 125 мг, в том

числе ПНЖК омега-3 – 85 мг); 4-я группа – 15 пациентов, которые получали БМЕ по 3 капсулы (500 мг) и аторвастатин в дозе 10 мг. Курс лечения составил 1 мес (30 дней). В контрольную группу вошли 40 практически здоровых лиц. Лабораторные параметры оценивали через 30 дней.

6.4. Оценка гиполипидемического действия БМЕ *per se* и в комбинации с аторвастатином через 30 дней от начала приема препаратов

Динамика показателей липидного спектра крови у пациентов с ДЛП, принимавших БМЕ (группа 3), через 30 дней проявлялась снижением уровня ХС на 12,3% ($p < 0,05$), ТГ на 25,1% ($p < 0,05$), ХС-ЛПНП на 10% ($p < 0,05$) и повышением уровня ХС-ЛПВП на 11,2% ($p < 0,05$) относительно исходных значений (табл. 12). Значимое снижение атерогенных фракций и увеличение содержания ХС-ЛПВП привело к снижению коэффициента интегрального показателя КА на 9,7% ($p > 0,05$).

При сравнении показателей в опытной группе 3 с показателями в группах сравнения 1 и 2 установлено, что БМЕ оказывает гипохоле-

ТАБЛИЦА 12. Динамика показателей липидного обмена у пациентов с дислипидемией под действием лечебного комплекса с включением БМЕ и групп сравнения до и через 30 дней

Показатели	Контрольная гр. (n = 40)	Группа 1 – А10 (n = 36)	Группа 2 – А20 (n = 35)	Группа 3 – БМЕ (n = 15)
ХС, ммоль/л	4,44 ± 0,10	***6,14 ± 0,19 *5,33 ± 0,38**	***6,43 ± 0,18 **5,05 ± 0,16***	*5,97 ± 0,92 5,24 ± 0,53*
ТГ, ммоль/л	1,16 ± 0,07	1,25 ± 0,16 1,01 ± 0,13*	1,28 ± 0,15 1,03 ± 0,09**	1,67 ± 0,58 1,25 ± 0,29*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,65 ± 0,06	***4,06 ± 0,18 3,60 ± 0,38	***4,33 ± 0,19 **3,24 ± 0,17***	3,49 ± 0,86 3,14 ± 0,44*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,04	1,31 ± 0,09 1,28 ± 0,07	1,51 ± 0,12 1,31 ± 0,08	1,25 ± 0,29 1,39 ± 0,18*
КА	2,67 ± 0,12	*3,81 ± 0,30 *3,35 ± 0,41	*3,62 ± 0,39 3,02 ± 0,19*	4,1 ± 1,7 3,7 ± 1,9

Примечание. В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Показана достоверность различий показателей: *слева – в сравнении с контрольной группой, *справа – до и после лечения: *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$; слева – с группой сравнения 1, справа – с группой сравнения 2: [3]– $p < 0,001$; [2] – $p < 0,01$; [1] – $p < 0,05$.

стеринемическое действие, сопоставимое с действием аторвастатина в малой и средней дозах, и более выраженное гипотриглицеридемическое действие.

Полученные данные свидетельствуют о том, что БМЕ в суточной дозе 4,5 мг оказывает умеренное липидкорригирующее действие. Этот факт подтверждается снижением ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП на фоне увеличения содержания ХС-ЛПВП. Биопрепарат из гонад морских ежей оказывает статиноподобное действие на атерогенные фракции липидного спектра крови, но кроме того, в отличие от аторвастатина, способствует активизации обратного транспорта ХС из периферических тканей в печень.

Был проведен сравнительный анализ эффективности БМЕ в комплексе с аторвастатином в дозе 10 мг (группа 4) и аторвастатином *per se* в дозах 10 мг и 20 мг. Динамика показателей липидного обмена у пациентов групп 1, 2 и представлена в табл. 13.

У пациентов группы 4 через 30 дней снизился уровень ХС на 16,1% ($p < 0,05$), ТГ на 16,3% ($p < 0,05$) и ХС-ЛПНП на 23,6% ($p < 0,05$) относительно исходных значений. Эти показатели, таким образом, приблизились к контрольным значениям. Содержание ХС-ЛПВП

ТАБЛИЦА 13. Динамика показателей липидного обмена у пациентов с ДЛП под действием лечебного комплекса аторвастатин в дозе 10 мг + БМЕ, а также аторвастатина в дозах 10 и 20 мг до начала терапии и через 30 дней

Показатель	Контр. группа (n = 40)	Группа 1 – А10 (n = 36)	Группа 2 – А20 (n = 35)	Группа 4 – А10 + БМЕ (n = 15)
ХС, ммоль/л	4,44 ± 0,10	***6,14 ± 0,19 *5,33 ± 0,38**	***6,43 ± 0,18 **5,05 ± 0,16***	6,00 ± 0,92 5,03 ± 0,61*
ТГ, моль/л	1,16 ± 0,07	1,25 ± 0,16 1,01 ± 0,13*	1,28 ± 0,15 1,03 ± 0,09**	1,41 ± 0,63 1,18 ± 0,46*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,65 ± 0,06	***4,06 ± 0,18 3,60 ± 0,38	***4,33 ± 0,19 **3,24 ± 0,17***	3,64 ± 0,70 2,78 ± 0,81*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,04	1,31 ± 0,09 1,28 ± 0,07	1,51 ± 0,12 1,31 ± 0,08	1,17 ± 0,21 1,44 ± 0,17*
КА	2,67 ± 0,12	*3,81 ± 0,30 *3,35 ± 0,41	*3,62 ± 0,39 3,02 ± 0,19*	4,2 ± 0,31 3,1 ± 0,26*

Примечание. В числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Показана достоверность различий показателей: *слева – в сравнении с контрольной группой, *справа – до и после лечения: *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$.

возросло на 23% ($p < 0,05$). Изменение соотношений атерогенных и антиатерогенных фракций липидного спектра крови способствовало уменьшению её атерогенных свойств, о чем свидетельствовало снижение интегрального КА на 26,1%. При сравнении через 30 дней статистически значимых различий в показателях липидного спектра крови в группе 4 и в группах сравнения 1 и 2 не выявлено.

Сочетанное применение аторвастатина в дозе 10 мг с БМЕ у пациентов с ДЛП позволило достигнуть терапевтического эффекта. Через месяц после начала приема пришли к норме средние показатели липидограмм и степень выраженности их изменений была более значительной по сравнению с группой 1. По действию на ХС-ЛПНП комбинированная с БМЕ статинотерапия была сопоставима с действием аторвастатина *per se* в дозе 20 мг (табл. 13).

Один из важных факторов прогрессирования атеросклероза – низкий уровень ХС-ЛПВП. Отмечаются особые трудности в повышении уровня данной фракции, в то время как положительный эффект в этом направлении – путь к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Здесь особенно наглядно проявлялось положительное действие БМЕ. Его включение в статинотерапию способствовало повышению содержания ХС-ЛПВП в крови, что не отмечалось при монотерапии статинами.

Таким образом, включение БМЕ повышает гиполипидемический эффект статинотерапии при использовании малой (10 мг) дозы. Способность этого биопрепарата повышать уровень ХС-ЛПВП расширяет фармакотерапевтические возможности статинов.

6.5. Гиполипидемическое действие комплекса БМЕ + БПС

Актуальным вопросом гиполипидемической терапии является её эффективность при дислипидемиях у пациентов с комбинированными дислипидемиями, с ассоциированными с дислипидемией метаболическими заболеваниями и т.д. Предполагается несколько путей повышения эффективности гиполипидемической терапии, одним из которых является комбинированная терапия.

Результаты исследования, изложенные выше, свидетельствуют, что гиполипидемическое действие БПС проявляется прежде всего снижением атерогенных фракций – ХС и ХС-ЛПНП. При этом биопрепарат полисахаридов водоросли не оказывает существенного влияния на транспорт ХС в составе ЛПВП из периферических тка-

ней в печень. Как показано выше, БМЕ умеренно снижает уровень атерогенных фракций и, что очень важно, увеличивает транспорт ХС в составе ЛПВП из периферических тканей в печень. Учитывая полученные результаты, предполагалось повышение эффективности липотропной терапии при комплексном применении обоих биопрепаратов.

Корригирующий эффект при совместном применении БМЕ и БПС у мышей при экспериментальной холестеринемии был выражен в большей степени, чем при использовании каждого из этих БАВ в отдельности. Полученные в эксперименте данные явились основанием для проведения клинического исследования по оценке клинико-метаболической эффективности комплекса БПС + БМЕ.

Были сформированы 3 группы пациентов, в том числе: 1-я группа – 36 пациентов, которые получали аторвастатин в дозе 10 мг; 2-я группа – 35 пациентов, получавших аторвастатин в дозе 20 мг; 3-я группа – 35 пациентов, которые получали БПС по 1 капсуле в утренние часы после приема пищи и БМЕ по 3 капсулы по 500 мг 3 раза в течение дня. Пациентам рекомендовали принимать БМЕ через 2 часа после приема БПС. Курс лечения составил 6 мес (180 дней). В контрольную группу вошли 40 практически здоровых лиц. Лабораторные параметры оценивали через 30, 90 и 180 дней, клинико-функциональные – через 180 дней.

6.6. Оценка гиполипидемического действия БМЕ и БПС через 30 дней от начала их приема

В результате анализа данных, полученных после лечения, выявлена положительная динамика показателей липидного обмена у пациентов групп 1, 2 и 3 (табл. 14).

У пациентов в группе 3 снизился уровень ХС на 21,4% ($p < 0,001$) и ХС-ЛПНП на 27,7% ($p < 0,001$) относительно исходных показателей. Содержание ХС-ЛПВП сохранялось на исходно нормальном уровне. Снижение ХС, ХС-ЛПНП на фоне контрольных значений ХС-ЛПВП привело к уменьшению коэффициента ХС-не-ЛПВП на 24,4% ($p < 0,001$) и увеличению коэффициента ХС-ЛПВП-отношение на 20,7% ($p < 0,05$), что свидетельствовало об уменьшении проатерогенных свойств крови. Следует отметить, что у пациентов группы 3 достоверно снизились уровни апоВ на 8,2% ($p < 0,001$), ЛП (а) на 10,6% ($p < 0,05$) и соотношение апоВ/апоА на 10,8% ($p < 0,001$), при

ТАБЛИЦА 14. Динамика показателей липидного обмена у пациентов с ДЛП под действием БМЕ в сочетании с БПС

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Срок обследования	Группа 1 – А10 (n = 36)	Группа 2 – А20 (n = 35)	Группа 3 – БМЕ + БПС (n = 35)
ХС, ммоль/л	4,44 ± 0,10	До лечения	***6,14 ± 0,19	***6,43 ± 0,18	***6,51 ± 0,25
		30 дней	*5,33 ± 0,38**	**5,05 ± 0,16***	**5,12 ± 0,20***
		90 дней	**5,25 ± 0,26**	*4,73 ± 0,07***	4,86 ± 0,22***
		180 дней	**5,20 ± 0,20**	4,5 1 ± 0,20***	**4,95 ± 0,14***
ТГ, ммоль/л	1,16 ± 0,07	До лечения	**1,25 ± 0,16**	1,28 ± 0,15	1,03 ± 0,12
		30 дней	1,01 ± 0,13*	1,03 ± 0,09**	1,08 ± 0,09
		90 дней	0,98 ± 0,12	1,22 ± 0,10	1,06 ± 0,10
		180 дней	1,07 ± 0,10	1,16 ± 0,10	1,09 ± 0,09
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,53 ± 0,03	До лечения	**0,54 ± 0,07**	0,57 ± 0,07	0,46 ± 0,05
		30 дней	0,47 ± 0,06	0,46 ± 0,04	0,43 ± 0,05
		90 дней	0,44 ± 0,05	0,54 ± 0,04	0,46 ± 0,04
		180 дней	0,47 ± 0,05	0,51 ± 0,05	0,48 ± 0,04
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,65 ± 0,06	До лечения	***4,06 ± 0,18	***4,33 ± 0,19	***4,69 ± 0,25
		30 дней	3,60 ± 0,38	**3,24 ± 0,17***	**3,39 ± 0,23***
		90 дней	**3,47 ± 0,25**	2,83 ± 0,11***	3,05 ± 0,24***
		180 дней	***3,47 ± 0,15**	2,60 ± 0,19***	**3,11 ± 0,14***,1

Продолжение табл. 14

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Срок обследования	Группа 1 – А10 (n = 36)	Группа 2 – А20 (n = 35)	Группа 3 – БМЕ + БПС (n = 35)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,04	До лечения	**1,31 ± 0,09**	1,51 ± 0,12	*1,42 ± 0,05
		30 дней	1,28 ± 0,07	1,31 ± 0,08	1,27 ± 0,08
		90 дней	1,29 ± 0,06	1,35 ± 0,05	1,29 ± 0,03*
		180 дней	1,19 ± 0,05	1,39 ± 0,06	1,32 ± 0,05
Окисленные ЛПНП, мкг/мл	1,52 ± 0,13	До лечения	**3,01 ± 0,54	**1,98 ± 0,39**	**,[3]0,81 ± 0,14[3]
		30 дней	2,49 ± 0,40	1,61 ± 0,23	***,[2]0,72 ± 0,14[2]
		90 дней	2,23 ± 0,32	1,67 ± 0,18	***,[3]0,68 ± 0,14**,[2]
		180 дней	2,32 ± 0,35*	1,57 ± 0,16	***,[2]0,71 ± 0,12[2]
КА	2,67 ± 0,12	До лечения	*3,81 ± 0,30	*3,62 ± 0,39	***3,65 ± 0,22
		30 дней	*3,35 ± 0,41	3,02 ± 0,19**	*3,28 ± 0,25
		90 дней	3,08 ± 0,25*	2,54 ± 0,20**	3,00 ± 0,27*
		180 дней	*3,33 ± 0,14	2,36 ± 0,18**	[2]2,82 ± 0,19*
ЛПВП-отношение	0,38 ± 0,01	До лечения	**0,29 ± 0,03	*0,32 ± 0,03	***0,29 ± 0,02
		30 дней	0,37 ± 0,05	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,04*
		90 дней	0,36 ± 0,04	0,41 ± 0,03*	0,39 ± 0,03**
		180 дней	*0,30 ± 0,01	0,49 ± 0,06*	[2]0,37 ± 0,02**
ХС-не-ЛПВП, ммоль/л	3,08 ± 0,15	До лечения	***4,83 ± 0,23	***4,92 ± 0,19	***5,09 ± 0,25
		30 дней	4,05 ± 0,39	**3,73 ± 0,16	**3,85 ± 0,22***
		90 дней	**3,95 ± 0,27*	3,39 ± 0,10*	3,57 ± 0,23***
		180 дней	***4,01 ± 0,17	3,12 ± 0,21**	*3,63 ± 0,14***,[1]

Окончание табл. 14

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Срок обследования	Группа 1 – А10 (n = 36)	Группа 2 – А20 (n = 35)	Группа 3 – БМЕ + БПС (n = 35)
апоА1, мг/дл	141,8 ± 3,75	До лечения	**142,38 ± 6,51**	**128,73 ± 4,86**	***159,40 ± 5,89[2]
		30 дней	134,96 ± 4,95	128,47 ± 3,88	**,[3]162,60 ± 5,42[3]
		90 дней	144,05 ± 6,62	136,73 ± 3,93*	[1]158,47 ± 3,51[3]
		180 дней	144,95 ± 6,16	141,80 ± 3,75**	*153,07 ± 2,65[1]
апоВ, мг/дл	119,59 ± 3,34	До лечения	**137,33 ± 8,39**	****142,99 ± 5,46**	***,[2]174,93 ± 5,79[2]
		30 дней	132,41 ± 7,51	124,07 ± 4,84***	***,[2]160,60 ± 5,71***,[3]
		90 дней	123,36 ± 5,12*	116,20 ± 4,03***	**,[2]145,87 ± 3,38***,[3]
		180 дней	124,63 ± 4,26	119,59 ± 3,34**	***,[2]141,00 ± 2,82**,[3]
апоВ/апоА1, ед	0,84 ± 0,02	До лечения	***0,98 ± 0,07**	****1,11 ± 0,03**	****1,11 ± 0,04**
		30 дней	*0,96 ± 0,05	*0,97 ± 0,04**	**0,99 ± 0,02***
		90 дней	0,88 ± 0,05**	0,85 ± 0,03***	*,[2]0,92 ± 0,01***,[2]
		180 дней	0,87 ± 0,03*	0,84 ± 0,02***	**0,92 ± 0,01***,[2]
Липопротеин (а), мг/дл	23,33 ± 1,75	До лечения	****46,19 ± 6,37**	****54,14 ± 6,78**	****52,30 ± 5,37**
		30 дней	***46,69 ± 6,43	***52,17 ± 5,90	***46,75 ± 4,68*
		90 дней	***44,45 ± 5,12	***47,72 ± 5,50*	***38,67 ± 3,03***
		180 дней	***43,49 ± 5,09	***40,04 ± 2,71**	***36,03 ± 1,91***

Примечание. Достоверность различий показателей: слева – в сравнении с контрольной группой, справа – до и после лечения: *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$;* – $p < 0,05$. Цифра слева – с группой сравнения 1, справа – с группой сравнения 2: [3] – $p < 0,001$; [2] – $p < 0,01$; [1] – $p < 0,05$.

этом значения данных показателей оставались достоверно ($p < 0,001$) выше аналогичных показателей в контрольной группе (табл. 14). При сравнении показателей липидного спектра сыворотки крови в опытной группе с показателями в группах сравнения выявлено, что комплекс БМЕ + БПС через 30 дней оказывает гипохолестеринемическое действие, сопоставимое с действием аторвастатина в дозе 20 мг.

Следует отметить, что под действием комплекса БАВ более значимо, чем под действием аторвастатина в дозе 20 мг, увеличивается ЛПВП-отношение и снижается ХС-не-ЛПВП. В то же время наблюдаются менее выраженные в сравнении с группой 2 изменения в липидтранспортной системе аполипопротеидов. Кроме того, комплекс БАВ способствовал снижению липопротеина (а), что отсутствовало в группах сравнения (табл. 14).

Изменения фракций нейтральных липидов в плазме крови через 30 дней у пациентов группы 3 характеризовались достоверным снижением количества ТГ на 12% ($p < 0,001$), ХС на 14% ($p < 0,001$) и ЭХС на 15% ($p < 0,001$), увеличением – ЭЖК на 10% ($p < 0,001$) и СЖК на 7% ($p < 0,05$) от исходных значений (табл. 15).

Изменения фракций нейтральных липидов в плазме крови через 30 дней у пациентов группы 3 характеризовались достоверным снижением количества ТГ на 12% ($p < 0,001$), ХС на 14% ($p < 0,001$) и ЭХС на 15% ($p < 0,001$), увеличением – ЭЖК на 10% ($p < 0,001$) и СЖК на 7% ($p < 0,05$) от исходных значений (табл. 15).

Динамика фосфолипидного спектра крови у пациентов группы 3 на фоне приема комплекса характеризовалась увеличением количества ФХ на 7% ($p < 0,001$) при одновременном снижении ЛФХ на 15% ($p < 0,001$) и СМ на 13% ($p < 0,001$). Количество ФЭ возросло на 18,1% ($p < 0,001$), тогда, как ЛФЭ снизилось на 20% ($p < 0,001$). Наблюдалось увеличение метаболически активных фракций: количества ФС на 23,9% ($p < 0,001$) и ФИ на 12,9% ($p < 0,01$) (табл. 15).

При сравнении фракций фосфолипидов в группе 3 с аналогичными показателями в группах 1 и 2 установлено, что комплекс БАВ оказывает более выраженное в сравнении с аторвастатином гипотриглицеридемическое действие. Этерификация ЖК увеличивается так же, как под действием аторвастатина в дозе 20 мг. При этом он оказывает менее выраженное влияние на этерификацию ХС. Влияние комплекса БАВ (группа 3) на большинство показателей фосфолипидного спектра крови (ФХ, ЛФХ, СМ, ФИ) сопоставимо с действием аторвастатина в дозе 20 мг (группа 2), а влияние

ТАБЛИЦА 15. Динамика показателей нейтральных липидов и фосфолипидов у пациентов с ДЛП под действием комплекса БПС + БМЕ

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Срок обследования	Группа 1 (А10) (n = 36)	Группа 2 (А20), n = 35	Группа 3 (БПС + БМЕ), n = 39
ТГ, %	16,00 ± 0,58	До лечения	***18,15 ± 0,17	***18,30 ± 0,11	***18,40 ± 0,17
		30 дней	17,21 ± 0,20***	17,64 ± 0,21**	16,19 ± 0,09***
		90 дней	16,73 ± 0,16***	17,39 ± 0,24**	16,56 ± 0,22***
		180 дней	16,82 ± 0,08***	18,05 ± 0,60	17,14 ± 0,12***
СЖК, %	16,65 ± 0,40	До лечения	15,41 ± 0,21	15,74 ± 0,21	*15,56 ± 0,35
		30 дней	15,88 ± 0,15	20,00 ± 0,17***	16,65 ± 0,25*,1
		90 дней	16,00 ± 0,21	20,31 ± 0,38***	16,65 ± 0,25*,2
		180 дней	16,80 ± 0,15	20,26 ± 0,24***	16,00 ± 0,162
ЭЖК, %	15,65 ± 0,49	До лечения	14,75 ± 0,08	14,71 ± 0,20	14,60 ± 0,24
		30 дней	15,13 ± 0,09	15,89 ± 0,14***	16,06 ± 0,26***
		90 дней	15,74 ± 0,16	16,48 ± 0,39***	16,35 ± 0,20***
		180 дней	16,11 ± 0,14	16,48 ± 0,21***	15,88 ± 0,12***
ХС, %	17,63 ± 0,50	До лечения	*19,35 ± 0,20	*18,80 ± 0,20	18,72 ± 0,29
		30 дней	17,82 ± 0,13***	14,48 ± 0,18***	**16,10 ± 0,15***,1
		90 дней	***17,00 ± 0,10***	13,72 ± 0,23***	**,1 15,54 ± 0,20***,2
		180 дней	***16,77 ± 0,14***	12,97 ± 0,20***	***15,27 ± 0,14***,2
ЭХС, %	28,75 ± 0,37	До лечения	***30,50 ± 0,43	***30,17 ± 0,18	**30,66 ± 0,55
		30 дней	***28,83 ± 0,78***	***22,02 ± 0,28***	***26,06 ± 0,18***,1
		90 дней	***28,17 ± 0,17***	***21,12 ± 0,17***	***26,37 ± 0,18***,2
		180 дней	28,20 ± 0,22***	20,82 ± 0,30***	27,84 ± 0,28***,2

Продолжение табл. 15

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Срок обследования	Группа 1 (А10) (n = 36)	Группа 2 (А20), n = 35	Группа 3 (БПС + БМЕ), n = 39
Остаточная фракция, %	5,32 ± 0,52	До лечения	**1,84 ± 0,61**	**2,28 ± 0,12**	2,02 ± 0,38
		30 дней	5,13 ± 0,77	9,97 ± 0,26	[3]8,94 ± 0,33
		90 дней	6,36 ± 0,44	10,98 ± 0,61	8,53 ± 0,40
		180 дней	5,30 ± 0,43	11,42 ± 0,84	[3]7,87 ± 0,25[3]
ФХ, %	46,14 ± 0,76	До лечения	****41,11 ± 0,20**	****41,76 ± 0,60**	*****41,20 ± 0,40**
		30 дней	42,76 ± 0,43**	43,85 ± 0,24**	*44,08 ± 0,40***
		90 дней	43,24 ± 0,14***	43,01 ± 0,34*,[1]	*44,50 ± 0,27***
		180 дней	43,00 ± 0,20***	43,01 ± 0,45*	**43,75 ± 0,29***
ЛФХ, %	11,00 ± 0,32	До лечения	***15,17 ± 0,09**	***14,75 ± 0,32**	***14,68 ± 0,24**
		30 дней	13,00 ± 0,21***	12,83 ± 0,20***	***12,48 ± 0,16***
		90 дней	13,36 ± 0,17***	13,13 ± 0,20***	***12,37 ± 0,18***
		180 дней	13,00 ± 0,11***	13,28 ± 0,33**	*12,00 ± 0,24***
СМ, %	13,00 ± 0,49	До лечения	***15,37 ± 0,16**	**14,93 ± 0,19**	***14,89 ± 0,15**
		30 дней	14,13 ± 0,21***	13,14 ± 0,23***	12,95 ± 0,10***
		90 дней	13,87 ± 0,08***	13,74 ± 0,29*	13,00 ± 0,16***
		180 дней	13,91 ± 0,12***	14,03 ± 0,20**	12,84 ± 0,16***
ФЭ, %	8,44 ± 0,42	До лечения	***6,27 ± 0,09**	***5,82 ± 0,17**	***6,37 ± 0,04**
		30 дней	7,64 ± 0,12***	6,64 ± 0,15***	7,52 ± 0,19***,[2]
		90 дней	7,82 ± 0,20***	***6,87 ± 0,13***	7,84 ± 0,08***,[1]
		180 дней	7,83 ± 0,09***	6,52 ± 0,17**	8,00 ± 0,08***,[2]

Окончание табл. 15

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Срок обследования	Группа 1 (А10) (n = 36)	Группа 2 (А20), n = 35	Группа 3 (БПС + БМЕ), n = 39
ЛФЭ, %	6,13 ± 0,43	До лечения	***8,71 ± 0,09	***8,37 ± 0,18	**8,66 ± 0,17
		30 дней	7,34 ± 0,19***	6,95 ± 0,15***	6,93 ± 0,07***
		90 дней	6,46 ± 0,15***	6,70 ± 0,09***,3	6,32 ± 0,10***
		180 дней	6,31 ± 0,09***	6,78 ± 0,15***	6,40 ± 0,04***
ФС, %	5,00 ± 0,32	До лечения	***3,43 ± 0,09	**3,91 ± 0,09	**3,81 ± 0,14
		30 дней	4,12 ± 0,13***	5,28 ± 0,13***	4,72 ± 0,07***,1
		90 дней	4,48 ± 0,09***	5,20 ± 0,13***	4,46 ± 0,11***
		180 дней	4,60 ± 0,10***	8,88 ± 0,21***	4,82 ± 0,08***,3
ФИ, %	6,10 ± 0,11	До лечения	***4,83 ± 0,07	**5,28 ± 0,11	***5,33 ± 0,17
		30 дней	5,77 ± 0,36*	5,91 ± 0,11**	6,02 ± 0,12**
		90 дней	5,29 ± 0,17*	5,60 ± 0,08*	*5,81 ± 0,09*
		180 дней	5,48 ± 0,14***	5,65 ± 0,12*	5,93 ± 0,06**
ДФГ, %	6,19 ± 0,24	До лечения	***5,11 ± 0,14	***5,18 ± 0,22	***5,06 ± 0,18
		30 дней	5,24 ± 0,05	5,40 ± 0,30	5,30 ± 0,15**
		90 дней	5,48 ± 0,13	5,75 ± 0,50	5,70 ± 0,10**
		180 дней	5,87 ± 0,06***	5,85 ± 0,54	6,26 ± 0,25***

Примечание. Достоверность различий показателей: слева – в сравнении с контрольной группой, справа – после лечения: *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$. Цифра слева – сравнение с группой 1, справа – с группой 2: [3] – $p < 0,001$; [2] – $p < 0,01$; [1] – $p < 0,05$. ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, ХС – общий холестерин, ЭХС – эфиры холестерина, ФХ – фосфатидилхолин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, СМ – сфингомиелин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ЛФЭ – лизофосфатидилэтаноламин, ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозит, ДФГ – дифосфатидилглицерин.

на ФЭ и ФС сопоставимо с действием аторвастатина в дозе 10 мг (группа 1).

Полученные данные позволяют сделать заключение, что комплексное использование БПС + БМЕ у пациентов с дислипидемией оказывает через 30 дней выраженное гипохолестеринемическое действие. Под действием комплекса БАВ снижаются исходно высокие значения ХС и ХС-ЛПНП. При этом уровень ХС приближается к нормальным значениям. На фоне уменьшения этих фракций под действием комплекса БАВ повышаются антиатерогенные свойства крови, о чем свидетельствует увеличение показателя ХС-ЛПВП-отношение и снижение ХС-не-ЛПВП. Установлено положительное влияние комплекса на состав нейтральных липидов в крови, что подтверждается выраженным гипотриглицеридемическим действием, увеличением этерифицированных ЖК. Следует отметить снижение окисленных лизоформ ФХ и ФЭ на фоне увеличения доли этих фосфолипидов в плазме крови. Влияние на фосфолипидный спектр плазмы крови проявлялось также увеличением метаболически активных фракций ФС, ФИ и ДФГ. Комплекс БАВ через 30 дней после начала терапии оказывает статиноподобное гипохолестеринемическое действие, сопоставимое с действием аторвастатина в дозе 20 мг. При этом комплекс БАВ менее значимо влияет на транспорт аполипопротеидов, но более существенно – на антиатерогенные свойства крови, чем статины. Последнее, вероятно, связано со снижением под действием комплекса БАВ липопротеина (а), функции которого в метаболизме липидов до конца не изучены, но подтверждена его роль в прогрессировании атеросклероза. Комплекс БАВ, в отличие от статинов, оказывает более выраженное гипотриглицеридемическое действие. Его влияние на процессы этерификации ЖК и модификацию фосфолипидного спектра плазмы крови сопоставимы с действием аторвастатина.

6.7. Оценка гиполипидемического действия БМЕ и БПС через 90 дней от начала их приема

Через 90 дней на фоне приема комплекса БАВ у пациентов группы 3 установлено достоверное снижение содержания ХС на 25,3% ($p < 0,001$), ХС-ЛПНП на 35% ($p < 0,001$) и окисленного ХС-ЛПНП на 16% ($p < 0,01$) от исходного уровня. При этом значения этих показателей приближались к показателям лиц контрольной группы (табл. 13). Следует отметить снижение содержания ХС-ЛПВП в кро-

ви на 9,2% ($p < 0,05$), но значение этого показателя соответствовало контрольному значению. Уменьшились атерогенные свойства крови, о чем свидетельствовали увеличение показателя ХС-ЛПВП-отношение на 34,5% ($p < 0,01$) и снижение ХС-не-ЛПВП на 29,9% ($p < 0,001$), КА на 17,8% ($p < 0,05$). Значения этих показателей через 90 дней не отличались от таковых в контрольной группе. Изменения в транспортной системе аполипопротеидов характеризовались уменьшением апоВ на 16,6% ($p < 0,001$) и коэффициента апоВ/апоА1 на 17,1% ($p < 0,001$). Уровень липопротеина (а) через 90 дней достоверно снизился на 26% ($p < 0,001$), но превышал в 1,8 раза ($p < 0,001$) аналогичный показатель в контрольной группе и верхнюю границу нормы, что свидетельствовало о сохранении у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (табл. 14).

Сравнительный анализ показателей липидного спектра крови показал, что через 90 дней в опытной группе 3 содержание атерогенных фракций (ХС, ХС-ЛПНП) достоверно не отличалось от такового у пациентов в группах 1 и 2, получавших аторвастатин. В то же время содержание окисленных ЛПНП было ниже у пациентов групп 1 и 2 на 69,5% ($p < 0,001$) и на 59,3% ($p < 0,01$) соответственно. Уровень апо А1 в группе 3 был выше относительно показателей группы 1 и 2 на 10% ($p < 0,05$) и на 15,9% ($p < 0,001$), апоВ – на 18,2% ($p < 0,01$) и на 25,5% ($p < 0,001$), апоВ/апоА1 выше на 4,5% ($p < 0,01$) и на 8,2% ($p < 0,01$) соответственно (табл. 14).

Изменения фракций нейтральных липидов в плазме крови у пациентов с ДЛП через 90 дней после приема комплекса БАВ (группа 3) характеризовались достоверным снижением ТГ, ХС, ЭХС и увеличением СЖК, ЭЖК от исходных значений (рис. 4).

Изменение фосфолипидных фракций плазмы крови у пациентов группы 8 проявлялось в достоверном увеличением количества ФХ и ФЭ при одновременном снижении ЛФХ, ЛФЭ и СМ. Выявлено увеличение метаболически активных фракций ФС, ФИ и ДФГ от исходного уровня (рис. 5). Через 90 дней направленность изменений во фракциях нейтральных липидов сохранялась той же, что и через 30 дней, но достоверных количественных изменений фосфолипидов между 30-м и 90-м днем отмечено не было (табл. 14).

На рисунках 4 и 5 представлены данные об изменении фракций нейтральных и фосфолипидов пациентов 3-й группы, получающих комплекс БАВ, в сравнении с аналогичными показателями пациентов 1- и 2-й групп, получавших аторвастатин.

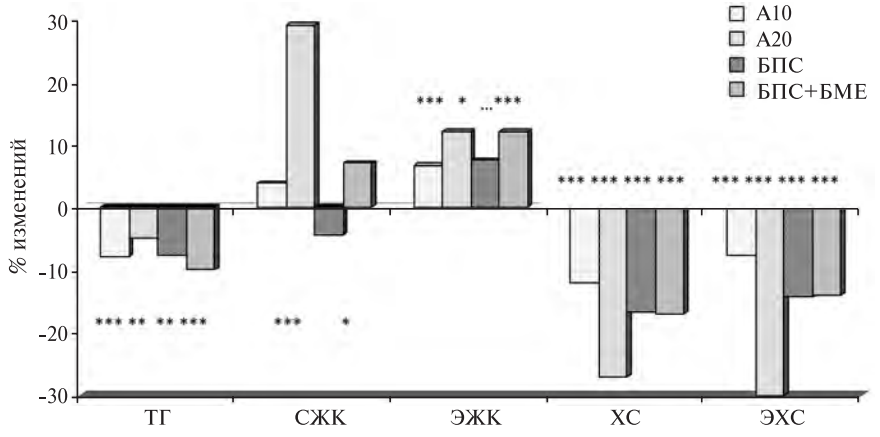


Рис. 4. Процент изменения фракций нейтральных липидов в плазме крови пациентов через 90 дней после приема препаратов. Достоверные различия показателей относительно исходного уровня: *** – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}01$; * – $p < 0{,}05$. ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, ХС – общий холестерин, ЭХС – эфиры холестерина

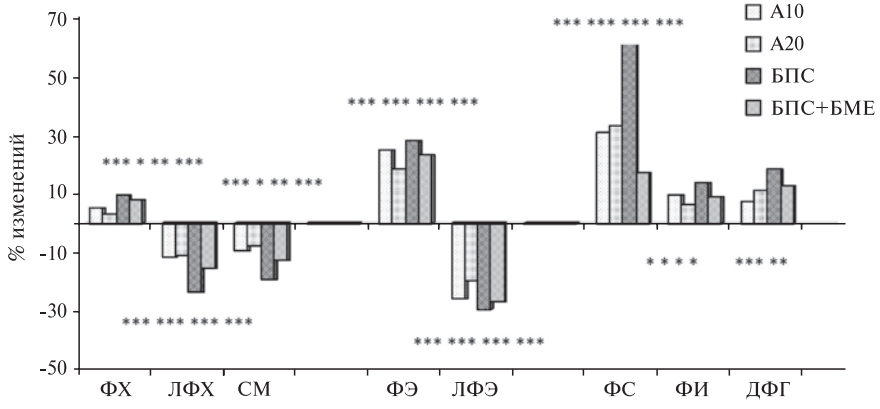


Рис. 5. Изменение содержания фосфолипидных фракций (%) в плазме крови пациентов через 90 дней после приема препаратов. Достоверные различия показателей относительно исходного уровня: *** – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}01$; * – $p < 0{,}05$. ФХ – фосфатидилхолин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, СМ – сфингомиелин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ЛФЭ – лизофосфатидилэтаноламин, ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозит, ДФГ – дифосфатидилглицерин

У пациентов группы 3 через 90 дней уровни ТГ, ЭЖК достоверно не отличались от показателей в группах 1 и 2, получавших аторвастатин. Содержание СЖК было на 18% ($p < 0,01$) ниже, а неэтерифицированного и этерифицированного ХС выше на 13,3% ($p < 0,01$) и на 24,8% ($p < 0,01$) аналогичных показателей в группе 2.

У пациентов группы 3 показатели фосфолипидов плазмы крови достоверно не отличались от показателей в групах 1 и 2, за исключением ФЭ. Его доля у пациентов группы 3 была на 14,1% ($p < 0,05$) выше показателя группы 2 (табл. 15).

Полученные данные позволяют сделать заключение, что через 90 дней комплексное применение БПС и БМЕ оказывает выраженное гипохолестеринемическое действие, а также значительно снижает уровень апоВ и липопротеина (а). С этими изменениями связано увеличение антиатерогенных свойств крови. Кроме того, выявлено существенное гипотриглицеридемическое действие и положительное влияние на обмен жирных кислот, что подтверждается увеличением в плазме СЖК и ЭЖК. Заслуживает внимания изменение пула фосфолипидов в плазме крови под влиянием комплекса БАВ, что, вероятно, связано с действием БМЕ. По эффекту на атерогенные фракции липидного спектра крови комплекс БПС + БМЕ аналогичен действию аторвастатина в дозе 20 мг, а действие на содержание липопротеина (а) превосходит аторвастатин. Комплекс БАВ оказывает однонаправленное с аторвастатином действие на состав нейтральных липидов и фосфолипидов. Он более существенно, чем аторвастатин, снижает ТГ. Также и его влияние на обмен отдельных фосфолипидов (ФХ, ФИ, ДФГ) значительнее, чем влияние аторвастатина.

6.8. Оценка гиполипидемического действия БМЕ и БПС через 180 дней от начала их приема

Установлена положительная динамика показателей липидного обмена у пациентов групп 1, 2 и 3 (табл. 14).

У пациентов группы 3 содержание ХС уменьшилось на 20,4% ($p < 0,001$) и ХС-ЛПНП – на 33,7% ($p < 0,001$) от исходных показателей, но достоверно отличалось от значений в контрольной группе (табл. 14). Концентрация ХС-ЛПВП к концу курса лечения оставалась на исходно нормальном уровне. Об уменьшении атерогеных свойств крови свидетельствовали увеличение коэффициента ХС-ЛПВП-отношения на 27,6% ($p < 0,01$), снижение отношения ХС-не-

ЛПВП на 28,7% ($p < 0,001$) и интегрального показателя КА на 22,7% ($p < 0,05$). Изменения в транспортной системе аполипопротеидов характеризовались снижением апоВ на 19,4% ($p < 0,01$), что привело к уменьшению соотношения апоВ/апоА1 на 17,1% ($p < 0,001$) от исходного показателя – почти до контрольных значений. Положительным моментом является снижение уровня липопротеина (а) на 31,1% ($p < 0,001$) от исходного значения, являющегося маркером прогрессирования коронарного атеросклероза.

При сравнении показателей липидного спектра крови у пациентов 3-й группы, получавших комплекс БПС и БМЕ, и в группах 1 и 2, принимавших аторвастатин, установлено, что комплекс оказывает выраженное гиполипидемическое действие. У пациентов, получавших комплекс БПС и БМЕ, через 180 дней содержание общего ХС снизилось и стабилизировалось на уровне, несколько превышающем контрольные значения (табл. 14). Степень снижения атерогенных фракций под действием комплекса биопрепаратов превосходит таковую под действием аторвастатина в дозе 10 мг, но менее выражена по сравнению с действием аторвастатина в дозе 20 мг. Комплекс БПС и БМЕ оказывает сопоставимое со статинотерапией влияние на транспорт аполипопротеинов и более выраженное воздействие на содержание липопротеина (а).

Снижению липопротеина (а) придается в настоящее время большое значение, так как его рассматривают в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, не зависимого от уровня ХС-ЛПНП, ХС-не-ЛПВП. Следствием снижения атерогенных фракций является существенное уменьшение атерогенных свойств крови на 22–28%. Следует отметить, что у пациентов группы 3 коэффициенты, отражающие проатерогенность крови, через 180 дней достоверно отличались от аналогичных показателей в группах 1 и 2, получающих аторвастатин. Так, в опытной группе 3 коэффициент ХС-ЛПВП-отношение превышал на 23,3% ($p < 0,01$), а КА был ниже на 15,3% ($p < 0,01$) аналогичных показателей группы 1. Значение коэффициента ХС-не-ЛПВП в группе 3 после лечения было ниже показателя в группе 2 на 16,3% ($p < 0,01$).

На рис. 6 представлены результаты эффективности длительного применения у пациентов с дислипидемией статинотерапии (аторвастатин в дозе 10 мг и 20 мг) и комплекса биопрепаратов в сравнительном аспекте. Динамика снижения уровня общего ХС была более выраженной в группе 2, получавшей аторвастатин в дозе 20 мг.

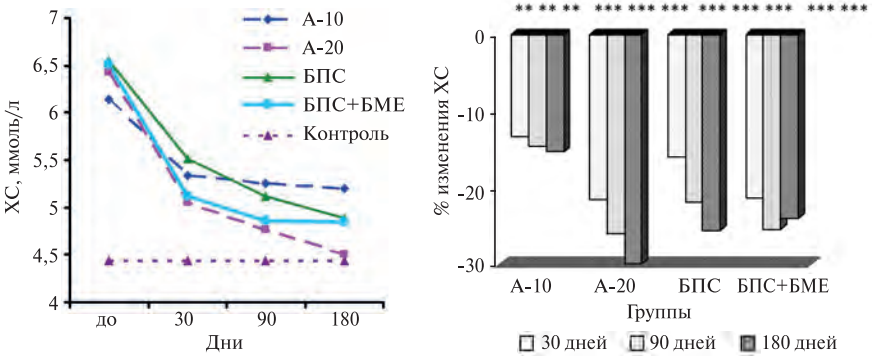


Рис. 6. Динамика изменений показателей общего ХС и процент изменений от исходного уровня общего ХС пациентов с дислипидемией на фоне статинотерапии (группы 1 и 2) и приема комплекса БПС и БМЕ (группа 3). Достоверные различия показателей относительно исходного уровня: *** – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}01$; * – $p < 0{,}05$

У пациентов группы 3, получающих комплекс, снижение ХС было отмечено на протяжении 6 месяцев. При этом наиболее интенсивным оно было на протяжении первых 3-х месяцев с последующей стабилизацией на достигнутом уровне, который оставался выше значений в контрольной группе.

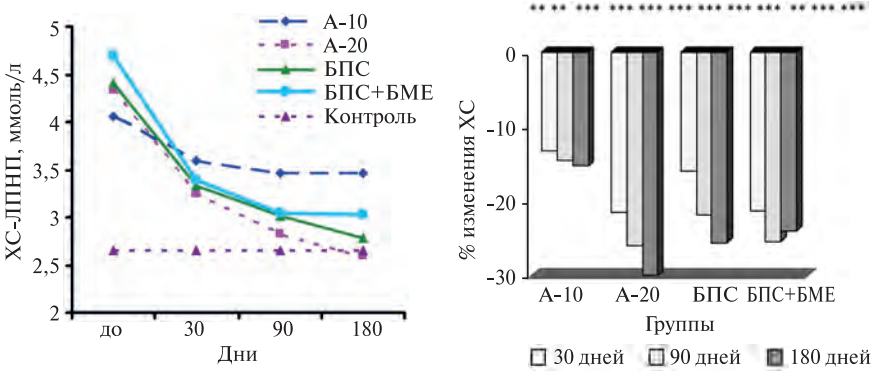


Рис. 7. Динамика изменений показателей общего ХС-ЛПНП и процент изменений от исходного уровня ХС-ЛПНП у пациентов с дислипидемией на фоне статинотерапии (аторвастатин в дозах 10 (группа 1) и 20 мг (группа 2) и приема комплекса БПС и БМЕ (группа 3). Достоверные различия показателей относительно исходного уровня: *** – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}01$; * – $p < 0{,}05$

Из диаграмм на рис. 7 видно, что у пациентов в группе 3 уровень ХС-ЛПНП снижался на протяжении 6 месяцев. При этом ХС-ЛПНП, так же как и ХС, наиболее интенсивно снижался на протяжении первых 3-х месяцев, а затем отмечалась стабилизация на достигнутом уровне, который несколько превышал значение показателя в контрольной группе.

На протяжении 90 дней гипохолестеринемическое действие комплекса было таким же, как у аторвастатина в дозе 20 мг. В последующем, к 180-му дню под действием комплекса БАВ сохранялся достигнутый результат. Аналогичное действие оказывает аторвастатин в дозе 10 мг, поддерживая достигнутый к 90-му дню гипохолестеринемический эффект.

Соотношение между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами в динамике оценивалось на основании коэффициентов, отражающих баланс между уровнем атерогенных и антиатерогенных липидов (рис. 8).

В группе 3 на фоне приема комплекса БАВ отмечена стабильно нарастающая к 90-му дню терапии положительная динамика показателей липидного спектра и коэффициентов атерогенности, свидетельствующая об уменьшении атерогенных свойств крови. После 90-го дня наблюдается стабилизация (апоВ/апоА1, ХС-не-ЛПВП) или резкое уменьшение прироста (ХС-ЛПВП-отношение) коэффициентов атерогенности. При этом они оставались выше значений аналогичных показателей в группе сравнения 1. Наиболее выраженное влияние на атерогенный потенциал крови оказывал аторвастатин в дозе 20 мг (группа 2).

По результатам наших исследований, в опытной группе 3 значение ХС-ЛПВП-отношение в процессе приема БАВ достоверно повышается к 90-му дню, уменьшая атерогенность плазмы крови. К 180-му дню значение ХС-ЛПВП-отношение повышено относительно исходных данных, но относительно 90-го дня уровнь его недостоверно снизился.

Таким образом, анализ динамики показателей через 30, 90 и 180 дней позволил выявить постепенное увеличение эффективности комплекса по снижению атерогенных липидов – ХС и ХС-ЛПНП к 180-му дню. Аналогичное постепенное увеличение эффективности наблюдается при действии аторвастатина в дозе 20 мг. Содержание ХС под действием комплекса снижается более значительно, чем под

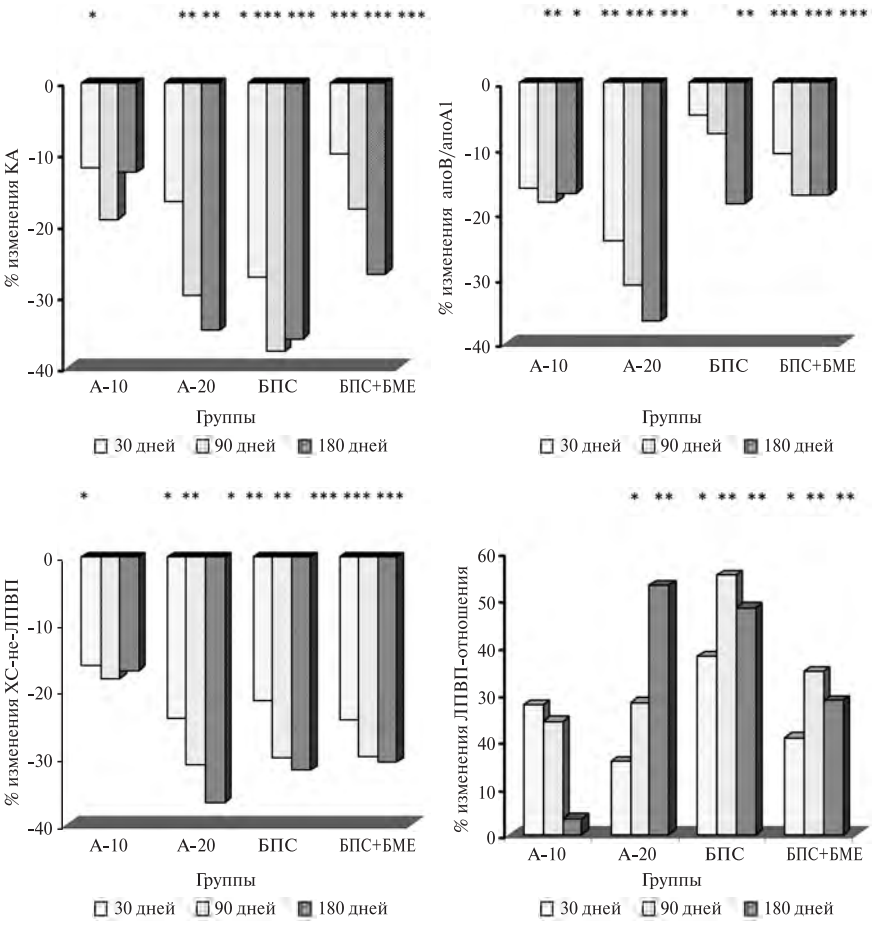


Рис. 8. Процент изменений уровня коэффициентов, отражающих баланс между уровнем атерогенных и антиатерогенных липидов у пациентов с дислипидемией на фоне статинотерапии и использования комплекса БПС и БМЕ (группа 3). Достоверные различия показателей относительно исходного уровня: *** – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}01$; * – $p < 0{,}05$

действием аторвастатина в дозе 10 мг, но менее значимо, чем под действием аторвастатина в дозе 20 мг. Со снижением атерогенных фракций под действием изучаемого комплекса БАВ коэффициент ХС-не-ЛПВП снижается на протяжении 90 дней практически с такой же степенью выраженности, как под действием аторвастатина в дозе

20 мг. Однако другой коэффициент, ХС-ЛПВП-отношение, наиболее значимо увеличивался через 90 дней.

Изменение липидного состава плазмы крови на протяжении 180 дней под действием комплекса БАВ и статинотерапии носило однонаправленный характер (рис. 9, рис. 10).

Через 180 дней в опытной группе 3 уровень нейтральных липидов и фосфолипидов достоверно не отличался от такового этих же фракций через 90 дней лечебного курса. Через 180 дней отмечалось достоверное снижение количества ТГ, неэтерифицированного ХС, ЭХС и увеличение количества ЭЖК (рис. 10). Количественные характеристики представлены в табл. 14.

Изменение структуры фосфолипидов плазмы через 180 дней проявлялось, как и через 90 дней, достоверным увеличением количества ФХ и ФЭ, при одновременном снижении ЛФХ и ЛФЭ, СМ относительно исходных данных. Отмечалось увеличение метаболически активных фракций: ФС, ФИ и ДФГ (рис. 10).

Сравнительный анализ данных показал, что через 180 дней от начала лечения у пациентов группы 3 уровни неэтерифицированного и этерифицированного ХС превышали аналогичные показатели

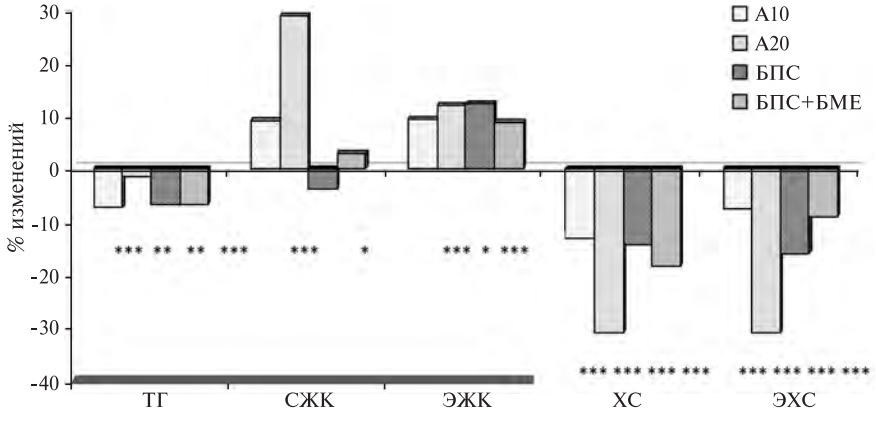


Рис. 9. Процент изменения уровня нейтральных липидов в плазме крови пациентов 3-й группы и групп 1 и 2 через 180 дней после приема препаратов. Достоверные различия показателей относительно исходного уровня: *** – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}01$; * – $p < 0{,}05$. ТГ – триацилглицериды или триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, ХС – неэтерифицированный холестерин, ЭХС – этерифицированный холестерин (эфиры холестерина)

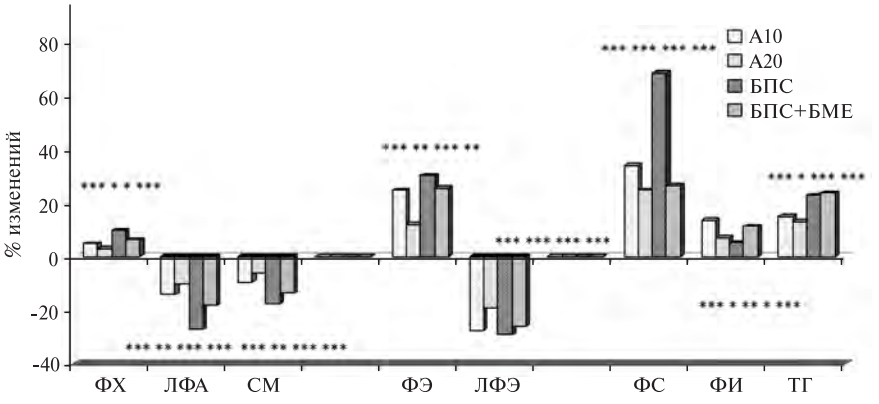


Рис. 10. Процент изменения содержания фосфолипидных фракций в плазме крови пациентов 3-й группы и групп 1 и 2 через 180 дней после приема препаратов. Достоверные различия относительно исходных данных: *** – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}01$; * – $p < 0{,}05$. ФХ – фосфатидилхолин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, СМ – сфингомиелин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ЛФЭ – лизофосфатидилэтаноламин, ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозит, ДФГ – дифосфатидилглицерин

группы 2 на 17,7% ($p < 0{,}01$) и на 33,7% ($p < 0{,}01$) соответственно. Что касается фосфолипидов плазмы крови, то у пациентов группы 3 доля ФЭ была выше аналогичных показателей в группе 2 на 22,7% ($p < 0{,}01$).

Таким образом, комплекс БПС и БМЕ через 180 дней оказывает выраженное гиполипидемическое действие, о чем свидетельствует снижение атерогенных фракций ХС и ХС-ЛПНП на 20,4% и 33,7%.

Действие комплекса БАВ на атерогенные фракции сыворотки крови сопоставимо с действием аторвастатина в дозе 20 мг. По эффекту на липидтранспортную систему комплекс БАВ сопоставим с аторвастатином в дозе 20 мг в части влияния на транспорт апоВ. Однако на соотношение апоВ/апоА1 БАВ оказывают более слабое влияние. Не оказывая влияния на содержание ХС-ЛПВП, комплекс биопрепаратов повышает антиатерогенные свойства крови, но менее выраженно, чем аторвастатин в дозе 20 мг. Положительным моментом является более существенное по сравнению с аторвастатином воздействие комплекса БАВ на содержание липопротеина (а), что

позволяет предположить профилактическое кардиопротекторное действие комплекса БПС и БМЕ.

Комплекс биопрепаратов и аторвастатин оказывают однонаправленное действие на состав нейтральных липидов плазмы крови. Однако комплекс БАВ по интенсивности воздействия на ТГ сопоставим с воздействием аторвастатина в дозе 10 мг. Его воздействие на ХС превосходит действие аторвастатина в дозе 10 мг, но уступает по интенсивности воздействия аторвастатину в дозе 20 мг. Обращает на себя внимание, что подобно действию аторвастатина в дозе 10 мг БАВ способствуют увеличению пула этерифицированных ЖК. При этом комплекс БАВ в отличие от аторвастатина слабо влияет на уровень свободных ЖК.

На спектр фосфолипидов плазмы крови комплекс биопрепаратов также оказывает однонаправленное с аторвастатином воздействие. В случае его использования более значимо, чем под действием аторвастатина, снижаются ЛФХ и ЛФЭ, а также увеличивается соответственно доля ФХ и ФЭ.

Комплекс БПС и БМЕ оказывает гиполипидемическое действие при выраженной гиперлипидемии.

6.9. Оценка плейотропного действия комплекса БПС + БМЕ через 30, 90 и 180 дней

Большое значение при изучении механизмов действия фармакологической субстанции или биологически активного вещества имеет определение спектра всех его терапевтических эффектов. В настоящем исследовании было установлено, что БПС обладает антиоксидантным, противовоспалительным, гепатопротекторным действием, оказывает влияние на функциональное состояние эндотелия, гормонпродуцирующую функцию коры надпочечников и щитовидной железы. К плейотропным эффектам БМЕ относят антиоксидантное, противовоспалительное действие, нормализацию углеводного обмена, снижение дефицита йода. Поэтому перед нами стояла задача исследовать плейтропные эффекты комплекса БАВ на фоне приема базисной терапии и сравнить с плейтропными эффектами у пациентов, принимавших аторвастатин.

Для выявления плейотропных эффектов оценивали влияние комплекса биопрепаратов на систему гемостаза, нелипидные маркеры атеросклероза, параметры функционального состояния печени,

показатели системной воспалительной реакции и маркеры эндотелиальной дисфункции.

У пациентов группы 3, получавших комплекс биопрепаратов, динамика показателей системы гемостаза наблюдалась через 180 дней от начала лечения. У пациентов снизился уровень ПТИ на 6% ($p < 0,05$), а содержание АТIII, угнетающего процессы свертывания крови, увеличилось на 17,6% ($p < 0,01$). В группах 1 и 2, у пациентов получавших аторвастатин, изменения в системе гемостаза также отмечались через 180 дней после начала лечения. У пациентов, получавших аторвастатин в дозе 20 мг (группа 2), отмечено увеличение исходно сниженного показателя ретракции кровяного сгустка на 19,3% ($p < 0,05$) и уменьшение ПТИ на 6,4% ($p < 0,05$). Значения данных показателей после лечения приблизились к значениям аналогичных показателей в контрольной группе. У пациентов, получавших монотерапию аторвастатином в дозе 10 мг, статистически достоверная динамика показателей гемостаза не наблюдалась на протяжении всего курса лечения.

Следует отметить, что комплекс биопрепаратов (группа 3) не оказал существенного влияния на уровень С-реактивного белка, в то время как в группе 2 через 90 дней от начала лечения этот показатель снизился на 30% ($p < 0,01$) и оставался на достигнутом уровне до конца курса лечения.

На рис. 11 показаны исходные данные концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в группе пациентов с дислипидемией, получавших в комплексном лечении оба биопрепарата, и результаты, полученные через 30 и 180 дней после их приема.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов исходно находился в границах нормальных значений. В процессе наблюдения у пациентов, получавших БПС с БМЕ, TNF-α через 1 месяц снизился на 20,78% ($p < 0,001$), через 3 месяца – на 19,91% ($p < 0,01$), через 6 – на 58,1% ($p < 0,001$) от исходного уровня. Уровень IL-8 также снизился уже через 1 месяц на 47,06% ($p < 0,01$), через 3 – на 45,99% ($p < 0,001$), через 6 – на 77,1% ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями. Через 6 месяцев было отмечено значимое снижение содержания IL-1β, IFN-γ, IL-2 и IL-10 (рис. 11).

Несомненный интерес представляла оценка антиишемического эффекта комплекса биопрепаратов. У пациентов группы 3 отмечалось снижение уровня креатинина на 13,1% ($p < 0,05$) через 90 дней и активности КФК МВ в 2,4 раза ($p < 0,01$) через 180 дней.

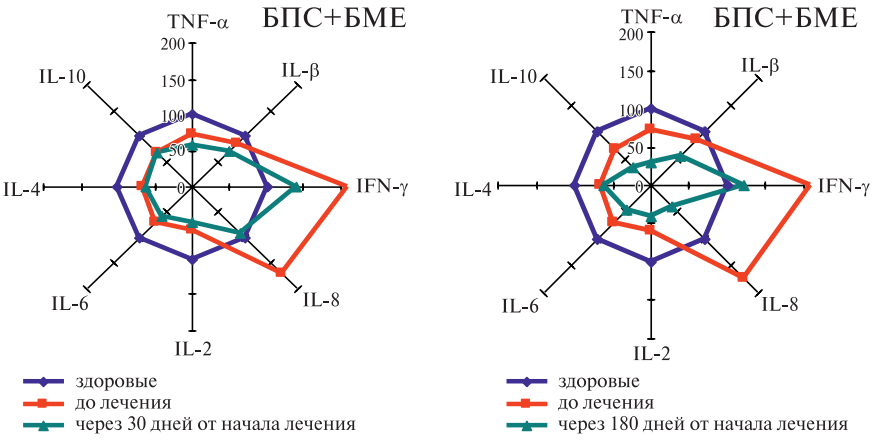


Рис. 11. Изменение показателей цитокинов у пациентов с ДЛП под действием БПС и БМЕ в комплексе с традиционным методом лечения до-, через 30 и 180 дней от начала лечения (в % по отношению к контролю, принятому за 100%). TNF-α – фактор некроза опухоли α, IFN-γ – интерферон γ, интерлейкины: IL-1β, IL-8, IL-2, IL-6, IL-4, IL-10

В группах сравнения динамика показателей, характеризующих антиишемическое действие, отмечалась у пациентов 2-й группы. Через 180 дней содержание ЛДГ уменьшилось на 19,8% ($p < 0,05$) относительно показателя до лечения, а исходно низкое содержание КФК МВ увеличилось в 1,7 раза ($p < 0,01$). Однако его значение и после лечения оставалось достоверно ниже показателя в контрольной группе.

При оценке состояния системы перекисного окисления липидов–антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) установлено, что под действием комплекса биопрепаратов у пациентов группы 3 с исходно низкой общей антиоксидантной активностью (ОАА) через 90 дней данный показатель увеличился на 10,1% ($p < 0,05$), активность глутатионпероксидазы на 21% ($p < 0,05$) и каталазы на 33,7% ($p < 0,01$) от исходного значения. Через 180 дней значения этих показателей оставались на достигнутом уровне. При этом через 180 дней у пациентов 3-й группы уменьшалась ПОЛ на 19,6% ($p < 0,05$). У пациентов группы 3 с исходно нормальной ОАА не выявлено достоверной динамики показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты на протяжении всего курса лечения.

В группах 1 и 2 с исходно низкой ОАА через 90 дней снизился уровень СР на 18,3% ($p < 0,05$) и на 17,9% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями до лечения. При исходно нормальной ОАА только у пациентов 2-й группы наблюдалось снижение уровня СР на 40% ($p < 0,01$). Через 180 дней в группе 2 количество СР продолжает уменьшаться. После лечения уровень СР снизился по сравнению с показателем до лечения на 23,7% ($p < 0,01$) с исходно низким уровнем ОАА и на 42% – с нормальным уровнем ОАА. В группе 1 содержание СР сохранялось на уровне, достигнутом через 90 дней.

Анализ параметров эндотелиальной дисфункции показал, что под действием комплекса БПС и БМЕ (группа 3) исходно повышенный относительно контрольных значений уровень метаболитов NO через 90 дней снизился на 22,8% ($p < 0,01$), а через 180 дней – на 27,6% ($p < 0,01$) и достиг значений контрольной группы. Анализ изменений с учетом исходно различных уровней метаболитов NO (высокие, средние и нормальные) выявил, что у 40% лиц с исходно высоким уровнем метаболитов NO ($19,72 \pm 1,15$ мкмоль/л) их содержание достоверно снизилось только через 90 дней ($15,56 \pm 0,59$ мкмоль/л, $p < 0,01$). У 13% больных с исходно низким уровнем ($7,15 \pm 0,49$ мкмоль/л) метаболитов NO увеличился, но только у половины пациентов пришел к норме. У пациентов с исходно нормальным уровнем метаболитов NO ($15,20 \pm 0,41$ мкмоль/л) он снизился, но оставался в пределах показателей контрольной группы ($13,60 \pm 0,36$ мкмоль/л, $p < 0,01$). Таким образом, комплекс биопрепаратов обладает антиишемическим эффектом и уменьшает интенсивность процессов липопероксидации вследствие повышения резервов антирадикальной защиты в условиях исходно низкого уровня ОАА. Комплекс оказывает модулирующее действие на функциональное состояние эндотелия, уменьшая прямые и непрямые эффекты NO.

При исследовании показателей молекул адгезии у пациентов с ДЛП, которые в процессе лечения принимали БПС в комплексе с БМЕ (группа 3), до начала лечения нами не отмечено достоверно повышенных уровней молекул адгезии, также относящихся к молекулам эндотелиальной дисфункции sICAM-1, sVCAsP-selectin, sE-selectin, BigEndothelin-1 (рис. 12).

Через 30 дней после приема комплекса отмечено достоверно значимое снижение уровня sICAM-1. В группе 1 значимых изменений не отмечено, в группе 2 положительная динамика наблюдалась через 90 дней после начала лечения. Снижение концентрации растворимо-

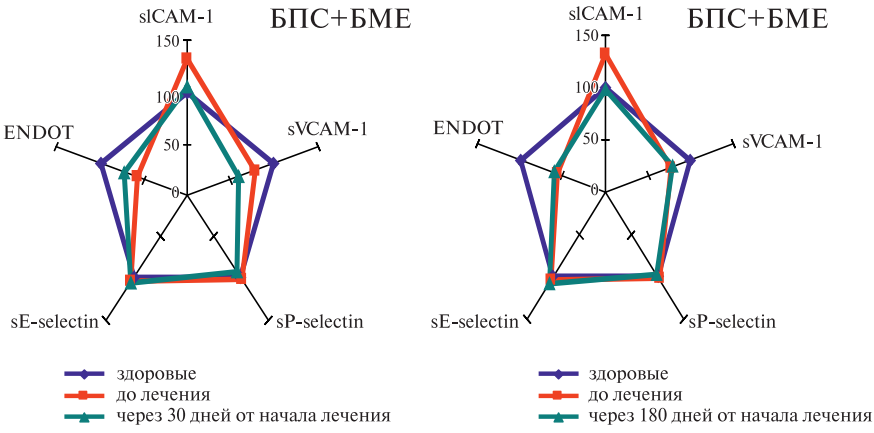


Рис. 12. Изменение показателей молекул адгезии у пациентов с ДЛП под действием БПС и БМЕ в комплексе с традиционным методом лечения до, через 30 и 180 дней от начала лечения (в % по отношению к контролю, принятому за 100%). sICAM-1 – растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, sVCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, sP-selectin – растворимый Р-селектин, sE-selectin – растворимый Е-селектин, ENDOT – эндотелин

го sP-selectin наблюдалось в группе пациентов, принимавших комплекс БАВ, и в группе сравнения 2 через 30 дней после начала лечения. Показатели других молекул адгезии в процессе наблюдения не изменялись и оставались в пределах показателей здоровых доноров.

Таким образом, комплекс биопрепаратов помимо гиполипидемического действия восстанавливает баланс между процессами ПОЛ и активностью АОЗ в условиях антиоксидантной недостаточности, оказывает антитромбогенное, антиишемическое, противовоспалительное действие, улучшает функциональное состояние эндотелия и печени в случае слабо и умеренно выраженного цитолитического синдрома. Учитывая широкий спектр терапевтического воздействия, данный комплекс может использоваться в коррекции дислипидемий в виде монотерапии у лиц среднего возраста с выраженными нарушениями липидного обмена и эндотелиальной дисфункцией, не имеющих ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). Комплекс также можно использовать в качестве липидкорригирующего средства в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с ИБС и ГБ, имеющих умеренно выраженный цитолитический синдром.

6.10. Эффективность БАД к пище на основе икры морских ежей в комплексе лечения женщин с ухудшением самочувствия и нарушениями гормонального фона в период менопаузы

Многокомпонентные по составу биологически активные добавки сочетают в себе свойства входящих в них компонентов, проявляя при этом синергический эффект. Кроме того, совершенствование технологии получения комплексных биопрепаратов позволяет получать продукт с повышенной усвояемостью и биологической активностью. Одним из таких биопрепаратов является БАД «Экстра Молодость» (ЭМ) (RU.77.99.11.003.E. 0011843.02.15), недавно появившаяся на отечественном рынке. По химическому составу препарат близок к пищевому продукту «Икра морских ежей сухая», но получен с использованием технологии ферментативного гидролиза. В его состав включены помимо икры морских ежей альгилоза кальция и, в качестве источника витамина С, плоды шиповника.

Кальциевая соль альгиновой кислоты – полисахарид, извлекаемый из морских водорослей. Представляет собой полимерную цепь, состоящую из двух мономеров – остатков полиуроновых кислот (D-маннуроновой и L-гулуроновой) в разных пропорциях, варьирующихся в зависимости от конкретного вида водорослей.

Альгиновая кислота, входящая в ЭМ, получена из морской бурой водоросли *Laminaria japonica*. Это соединение связывает и выводит из организма тяжелые металлы, радионуклиды, токсины, аллергены; улучшает процесс пищеварения (обладает обволакивающим и противовоспалительным эффектом), является источником пищевых волокон и кальция. Эффективность ЭМ обусловлена присутствием биологически активных компонентов – ПНЖК, кальция и витамина С. Поступление в организм омега-3 жирных кислот икры ежей подавляет синтез простагландинов – медиаторов воспаления, в том числе и в хрящевых тканях. Кроме того, препараты, содержащие жирные кислоты, способствуют более полному усвоению организмом эндогенного кальция.

Плоды шиповника по количественному содержанию и разнообразию витаминов и минеральных солей значительно превосходят другие растения. В плодах содержатся флавоноиды (рутин, кверцетин, гиперозид, кверцитрин, кемпферол, ликопин). Присутствие витамина С в рецептуре БАД усиливает противовоспалительный

эффект комплекса, оказывая антиоксидантное действие. Сочетание всех компонентов БАД оказывает положительное влияние на опорно-двигательную систему, являясь профилактическим средством при остеопорозе, воспалительных заболеваниях хрящевой ткани. БАД проявляет и косметические эффекты, уменьшая ломкость ногтей и волос. Все это явилось основанием для исследования возможности и эффективности применения БАД ЭМ в комплексной терапии женщин с нарушениями гормонального фона в период менопаузы.

В организме женщины примерно с 35–38 лет начинает уменьшаться количество эстрогена, необходимого для осуществления репродуктивной функции. Перед наступлением климакса снижается и уровень прогестерона. Изменения количества этих гормонов влияют на весь организм в целом. В результате дисбаланса гормонов самочувствие и здоровье женщины ухудшаются. При наступлении менопаузы нарушается взаимосвязь между гипоталамусом и гипофизом головного мозга, вследствие чего нарушаются функции вегетативной нервной системы: у женщин начинают наблюдаться приливы, ночная потливость, приступы сердцебиения, общая слабость, недержание мочи, сухость во влагалище, иногда боли в груди и внизу живота.

На фоне гормональных изменений обостряются хронические болезни, нарушается работа эндокринной, сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, замедляется обмен веществ, появляется избыточный вес. В период менопаузы могут появиться тяжелые заболевания (болезни сердечно-сосудистой системы, половой сферы, сахарный диабет). Очень часто в это время развивается эндометриоз, проявляющийся гиперплазией слизистой оболочки матки. Гиперплазия эндометрия развивается при значительном колебании уровня гормонов. По той же самой причине повышается риск развития онкологических заболеваний.

Наиболее подвержено негативными изменениям в этот период психическое здоровье женщины. Соматические проявления климакса у многих сочетаются с приступами гнева или паники, резкими сменами настроения, нарушениями сна, повышенной раздражительностью. Может развиться депрессия. Прямым следствием гормонального дисбаланса является истерика. Женщина бурно реагирует на все происходящее и принимает близко к сердцу всякие мелочи. Зачастую в этот период возникает страх одиночества.

Гормоны вырабатываются в малых количествах, но глобально влияют на все процессы – рост и развитие, обмен веществ и настро-

ение, красоту и молодость. В норме гормональный баланс «откалиброван» очень точно, это поистине ювелирная работа природы. Но малейшее отклонение может иметь для нас весьма значительные последствия. И, напротив, многие заболевания сами по себе вызывают специфический гормональный дисбаланс. Гормональные исследования – диагностический метод, который может дать ответ на многие вопросы.

Гормональный фон – это баланс гормонов в организме. Он оказывает влияние на все функции организма, а также на внешность, состояние кожи и сексуальную привлекательность.

К настоящему времени накоплены многочисленные сведения о том, что дефицит эстрогенов, наступающий в связи с возрастным угасанием функции яичников, не только приводит к появлению у большей части женщин приливов, повышенной ночной потливости и развитию урогенитальной атрофии, снижающих качество жизни, но и к развитию остеопороза, гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца.

Для клинического исследования БАД ЭМ были сформированы однородные сопоставимые по изучаемым признакам группы женщин-добровольцев. Пациенты участвовали в исследовании на добровольной основе после подписания письменного информированного согласия. При проведении скрининга первичных данных о пациентах учитывались их возраст, степень сексуальной активности, сопутствующие заболевания, предшествующее лечение, продолжительность заболевания. После завершения предварительного обследования в основную группу включена 101 женщина (39–77 лет). Они не имели заболеваний, являющихся противопоказанием для приема исследуемого препарата, с адекватно сформированными первичными и вторичными половыми признаками, не имели соматической патологии, являющейся противопоказанием или препятствием для половой жизни.

Результаты обследования пациенток не отличались от показателей нормы. Была произведена рандомизация групп по следующим критериям: средний возраст, сопутствующая соматическая патология, жалобы. Обследование пациентов проводилось по 15 показателям до и после применения БАД ЭМ.

Дизайн исследования состоял в следующем: женщины, находящиеся в периоде менопаузы, принимали в течение 30 дней ЭМ, а затем отвечали на вопросы специально разработанной анкеты (Д0

и Д30) для оценки степени замеченных изменений по каждому из показателей, включенных в нее. В результате 14 основных показателей статистически значимо изменились в сторону улучшения за исключением показателя «аппетит», который не имел значительных отличий между Д0 и Д30.

В результате применения ЭМ у 75% пациенток исчезло чувство постоянной усталости, у 66% исчезла бессонница, у 66% улучшилось состояние кожи, у 64% исчезли нервозность, чувство подавленности, уныние, у 65% значительно уменьшилась ночная потливость, у 63% стали значительно более редкими приливы, у 55% уменьшились боли в суставах.

Таким образом, результаты параклинического обследования показали, что по 14 показателям из 15 произошли существенные положительные изменения в состоянии здоровья женщин.

Каких-либо клинически значимых изменений уровня половых гормонов в крови обнаружено не было.

Результаты клинических анализов крови и мочи не выявили достоверных сдвигов показателей ни у одной из пациенток, что свидетельствует об отсутствии существенных сдвигов гомеостаза при приеме биопрепарата.

Проведено исследование действия БАД ЭМ с участием 24 здоровых женщин с жалобами на плохой сон (бессонницу). Средний возраст женщин составил 45 лет. Критериями отбора послужили следующие: наступление сна: ≥ 20 мин; периоды ночного пробуждения: ≥ 60 мин; количество ночных пробуждений: 4; продолжительность сна: ≤ 6 ч 30 мин.

Оценку показателей производили путем полиграфических записей на протяжении двух последовательных ночей в соответствии с методом начисления очков.

Результаты исследования показали благотворное действие БАД ЭМ на качество и время сна, на уровень тревожного состояния в дневное время, а также благоприятное и эффективное влияние на психоэмоциональное состояние женщин. Установлено, что применение ЭМ способствует уменьшению выраженности астеноневротических реакций и субъективному повышению (на 36–45%) самочувствия, активности, настроения (тест САН) (табл. 16).

На 1-й, 15-й, 43-й и 57-й дни исследования с пациентками проводили серии психомоторных тестов. Полученные данные подвергались статистическому анализу с использованием ANOVA.

ТАБЛИЦА 16. Динамика показателей САН в процессе приема ЭМ в экспериментальной и контрольной группах в баллах

Группа пациентов	Самочувствие	Активность	Настроение
Экспериментальная группа	3,7 ± 0,2/ 5,4 ± 0,2	3,8 ± 0,3/ 5,2 ± 0,3	4,2 ± 0,3/ 5,7 ± 0,4
Контрольная группа	3,8 ± 0,3/ 3,7 ± 0,4	3,8 ± 0,2/ 3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,4/ 4,3 ± 0,3

Примечание. В числителе – до приема, в знаменателе – после приема ЭМ.

Также анализировались результаты компьютерного теста на фокусирование внимания, при этом установлено, что среднее время реакции в экспериментальной группе значительно выше, а количество ошибок значительно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе (женщины, не принимавшие ЭМ).

Таким образом, результаты исследования показали, что прием БАД ЭМ, разработанной на основе икры морских ежей, с высоким содержанием эйкозопентаеновой, докозагексаеновой и других жирных кислот приводит как к улучшению качества сна и устранению тревожного состояния в дневное время, так и к улучшению обучающих навыков.

Эффективность БАД ЭМ исследована также при атопическом дерматите – хроническом воспалительном заболевании кожи аллергической природы, главным симптомом которого является сильный зуд и сухость кожи. Постоянное раздражение, дискомфорт и ощущение «специфичной» кожи сложно переносить, особенно, когда эти симптомы проявляются на лице. Это существенно влияет на личную и социальную жизнь пациента.

Атопический дерматит является хроническим аллергическим состоянием, возникающим из-за генетической предрасположенности к нему. Когда в коже мало липидов, ее защитная функция снижается. В результате кожа становится уязвимой для аллергенов. Пылевой клещ, пыльца, шерсть домашних животных и экологическое загрязнение – внешние факторы, которые могут вызвать симптомы атопического дерматита.

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования пациенты с хронической сухостью кожи (средний возраст 40 ± 6,6 лет) получали по 2 капсулы БАД ЭМ 2 раза в день, в течение 6 недель. Было сформировано две

группы женщин: 1-я группа в количестве 19 человек принимала БАД, 2-я группа (20 человек) принимала плацебо.

Перед началом приема БАД или плацебо с помощью датчика Corneometer® CM 825 измеряли увлажненность нижнего участка кожи вокруг левого глаза и на щеках. Такие же измерения были проведены через 3 и 6 недель приема, а также через 2 недели после завершения курса терапии.

По результатам четырехфазной оценки результатов было установлено, что состояние кожи и всего организма у испытуемых из 1-й группы значительно улучшилось по сравнению со 2-й группой через 3 и 6 недель приема.

У пациентов, принимавших БАД, через 3 и 6 недель было зафиксировано значительное усиление увлажненности участка кожи вокруг левого глаза, а также наметилась тенденция к увеличению увлажненности кожи лица в области щек по сравнению с группой приема плацебо. Увлажненность нижнего левого участка кожи вокруг глаза у испытуемых из 1-й группы значительно увеличилась через 3–6 недель, а кожа на левом верхнем участке руки и задней части шеи стала значительно более гладкой через 3 и 6 недель при приеме БАД по сравнению с изначальным состоянием. У женщин, принимавших плацебо, изменений увлажненности кожи к концу срока наблюдения не отмечено.

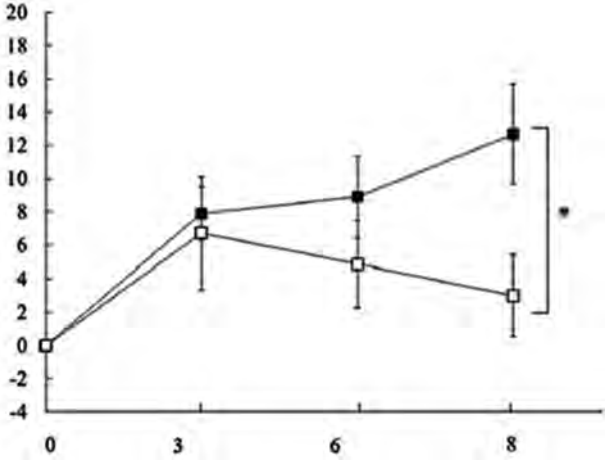


Рис. 15. Изменение увлажненности кожи при приеме БАД ЭМ или плацебо (белый квадрат – плацебо; черный – БАД); $p < 0,05$. По оси абсцисс – продолжительность наблюдения; по оси ординат – показатель увлажненности кожи лица

Кроме того, и через 2 недели после окончания приема БАД у испытуемых по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, отмечалось дальнейшее увеличение увлажненности кожи ($p \leq 0,05$) (рис. 15). Поскольку процесс обновления клеток кожи обычно завершается за 28 дней, воздействие БАД на роговой слой продолжалось еще в течение 2 недель после приема. По-видимому, увлажняющее действие ЭМ на кожу продолжается в течение нескольких недель после завершения приема этой БАД.

Результаты проведенных исследований показали, что БАД ЭМ является эффективным средством направленного действия для укрепления общего функционального состояния, регулировки гормонального баланса и предотвращения преждевременного старения женского организма.

Таким образом, БАД ЭМ способствует омоложению кожи лица, коррекции фигуры, похудению, здоровому сну, повышению сексуальности и улучшению общего самочувствия.

Действие ЭМ направлено преимущественно на:

– регулирование гормонального баланса женщины, что непосредственно влияет на ее сексуальную привлекательность и продление молодости;

– смягчение климактерических симптомов: приливов, потливости, нервозности, чувства подавленности, болей в суставах, головной боли, учащенного сердцебиения, бессонницы, головокружений;

– повышение половой активности и сексуальной привлекательности;

– для омоложения организма, улучшения внешнего вида.

БАД ЭМ можно рекомендовать к применению в широкой клинической практике в качестве средства для улучшения самочувствия и внешнего вида женщин во время климакса, а также для профилактики старения организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Океаны занимают более 70% земной поверхности, являясь богатым природным источником микроорганизмов, водорослей, рыб и беспозвоночных. Морские организмы являются практически неисчерпаемым источником химических соединений различной природы, проявляющих широкий спектр биологической активности. Повышенный интерес к морским организмам явился основой развития нового направления научной деятельности, которое называют «морская фармакология».

В последние 30–40 лет, морские беспозвоночные являлись привлекательной темой научных исследований для ученых во всем мире. За это время было исследовано более 14000 природных соединений различной химической структуры. Поэтому расширение исследований морских природных источников может обеспечить научное обоснование их использования как ценных натуральных продуктов, приносящих пользу человеку.

Исторически и по настоящее время среди иглокожих одним из наиболее привлекательных объектов является морской еж. Некоторые виды морских ежей уже давно употребляются в Юго-Восточной Азии в качестве экзотического пищевого продукта.

Биологически активные вещества морского происхождения проявляют значительный фармацевтический потенциал. Упрощенный анализ данных показывает, что темпы открытия новых БАВ из морского сырья составляют 10 % каждый год. При этом некоторые из них выпускаются в форме БАД к пище, для других были проведены или проводятся клинические испытания.

В этом обзоре обобщены сведения о БАВ морских ежей, которые были мишенями биохимиков и медиков. Анализ фармакологического потенциала этих соединений открывает перспективы для создания на их основе в будущем новых эффективных лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище и функциональных продуктов питания.

ЛИТЕРАТУРА

Агафонова И.Г., Богданович Р.Н., Колосова Н.Г. Оценка нефропротективного потенциала гистохрома в условиях индуцированной артериальной гипертензии // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2015. № 8. С. 187–191.

Агеенко Н.В., Киселев К.В., Дмитренок П.С., Одинцова Н.А. Пигментная дифференцировка в первичных культурах эмбриональных клеток морских ежей // Третьи чтения памяти академика В.Л. Касьянова: тез. докл. Владивосток, 8–9 апреля 2014 года. Владивосток, 2014. С. 3.

Ануфриев В.Ф. Гидроксилированные нафтазарины и их [2,3-b] пиранопроизводные. Синтез и реакционная способность: дис. ... д-ра хим. наук. Владивосток, 2000. 271 с.

Арабидзе Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 1 (10). С. 87–89.

Артюков А.А. Разработка биотехнологических основ получения некоторых биологически активных веществ из океанического сырья: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Владивосток, 2012. 54 с.

Бажин А.Г., Степанов В.Г. Морские ежи семейства *Strongylocentrotidae* морей России. Петропавлоск-Камчатский: КамчатНИРО, 2012. 196 с.

Балыкова Л.И., Гоконаев М.В., Юрков Ю.А. Низкотемпературная обработка икры гидробионтов. Петропавловск-КамчатГТУ, 2008. 140 с.

Белостоцкая Г.Б., Дарашина И.В., Головановa Т.А. и др. Оценка функционального состояния свежевыделенных и культивированных кардиомиоцитов крыс в условиях окислительного стресса // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. № 7 (2). С. 85–92.

Биологически активная добавка к пище: пат. № 2165719 Рос. Федерации: МПК7 A23L/30 / *Емец Ю.А., Мазурик В.Г., Савостьянова Г.Е., Колей О.Н., Морозова И.П., Лоенко Ю.Н., Козловская Э.П., Козловский А.С., Артюков А.С., Рассказов В.А., Еляков Г.Б., Гафуров Ю.М., Горовой П.Г., Бокарев А.В.* № 2000117780/13; заявл. 07.07.2000; опубл. 27.04.2001. Бюл. № 14. 8 с.: ил.

Варешин Н.А. Влияние электромагнитных полей и некоторых веществ на процессы раннего эмбриогенеза морских ежей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2008.

Васьковский В.Е., *Ромашина Н.А.* Морской еж *Strongylocentrotus intermedius* как источник эйкозапентаеновой кислоты // Биоорган. химия. 1983. Т. 9, № 2. С. 266–269.

Гершенович З.С., Кричевская А.А. Лукаш А.И. Мочевина в живых организмах / под ред. З.Г. Бронивицкой. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. гос. ун-та, 1970. 84 с.

Голуб А.В. Бактериальные пленки – новая цель терапии? // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. № 14 (1). С. 23–29.

Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск, 2000. 84 с.

Гусева М.Р., Бесланеева М.Б. Клиническое обоснование эффективности применения антиоксидантного отечественного препарата «гистохром» // Вест. офтальмол. 2010. № 3. С. 37–39.

Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Природные нафтохиноны: Перспективы медицинского применения. Щелково: Издатель Мархотин П.Ю., 2011. 252 с.

Даниленко А.О. Регуляция свободнорадикальных процессов и апоптоза при окислительном стрессе: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2012. 19 с.

Дерягина В.П., Травкин А.Г. Действие природного антиоксиданта эхинохрома на рост подкожно перевитой аденокарциномы Эрлиха // Рос. онкол. журнал. 2005. № 3. С. 32–36.

Диуретическое средство: пат. 2408367 Рос. Федерации: МПК A61K / *Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Федореев С.А., Мищенко Н.П.* № 2009127203/15; опубл. 14.07.2009. Бюл. № 5. 7 с.: ил.

Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск, 1992. 276 с.

Жариков В.В. Динамика уловов в районах промысла и современная структура японского рынка морского ежа и продуктов его переработки // Изв. ТИНРО. 2004. Т. 138. С. 97–119.

Задорожный П.А. Влияние среды и состояния организма на содержание каротиноидов у морских ежей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2003. 48 с.

Закирова А.И. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца // Тер. архив. 1996. № 9. С. 37.

Зенков Н.К., Лапкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука /Интерпериодика, 2001. С. 343.

Канунго М. Биохимия старения. М.: Мир, 1982. 296 с.

Карева Е.Н., Тихонов Д.А., Мищенко Н.П. и др. Влияние гистохрома на экспрессию p53 в клетках красного костного мозга мышей в условиях модели хронического стресса // Химико-фармацевтический журнал. 2014. № 48 (3). С. 9–12.

Киселев К.В. Молекулярная биология морского ежа: примеры успешного сотрудничества ИБМ ДВО РАН и БПИ ДВО РАН // Третьи чтения памяти академика В.Л. Касьянова: тез. докл. Владивосток. 8–9 апреля 2014 г. Владивосток, 2014. С. 5.

Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.

Кобаяси Н., Найденко Т.Х., Ващенко М.А. Стандартизация биотеста с использованием зародышей морского ежа // Биология моря. 1994. Т. 20, № 6. С. 457–464.

Ковалева М.А. Фармакология хинонов природного происхождения, оцененная в экспериментальных моделях нарушений углеводного и липидного обмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2015. 23 с.

Козлов В.К., Козлов М.В., Гусева О.Е. и др. Антиоксидантная активность эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей // Тихоокеан. мед. журн. 2009. № 3. С.106–107.

Козлов М.В., Козлов В.К., Лебедько О.А., Морозова Н.В. Применение эхинохрома А в противорецидивной терапии хронических воспалительных заболеваний легких у детей с пороками развития респираторной системы // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып. 39. С. 52–55.

Кольцова Е.А., Чумак Г.Н., Максимов О.Б. Хиноидные пигменты иглокожих. Минорные пигменты морского ежа *Strongylocentrotus nudus* // Химия природных соединений. 1977. № 2. С. 202–207.

Кольцова Е.А. Исследование химического строения и биологической функции хиноидных пигментов морских ежей: дис. ... канд. хим. наук. Владивосток: ТИБОХ ДВО АН СССР, 1983. 140 с.

Костецкий Э.Я., Кушнерова Н.Ф., Рудникова Л.Т. Липидный состав гонад самок морского ежа *Strongylocentrotus nudus* на различных стадиях развития // Онтогенез. 1978. Т 9, № 5. С. 495–500.

Костецкий Э.Я., Веланский П.В., Санина Н.М. Фосфолипиды органов и тканей иглокожих и оболочников залива Петра великого Японского моря // Биология моря. 2012. Т. 38, № 1. С. 65–71.

Кочетков Н.К., Смирнова Г.П., Жукова И.Г. Сиалогликолипиды морского ежа *Strongylocentrotus intermedius:* о структуре олигосахаридной цепи // Докл. АН СССР. 1970. Т. 193. Вып. 2. С. 344–349.

Кривошапко О.А., Попов А.М. Лечебные и профилактические свойства липидов и антиоксидантов, выделенных из морских гидробионтов // Вопр. питания. 2011. № 2. С. 4–8.

Кривошапко О.Н. Экспериментальные исследования биологической активности различных соединений из морских гидробионтов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2012. 26 с.

Кропотов А.В., Лисаковская О.В., Юрьева М.И., Плаксен Н.В. и др. Влияние адаптогенов или рационов, содержащих икру морских ежей, на половое поведение самцов крыс // Тихоокеан. мед. журн. 2009. № 1. С. 32–35.

Кузнецова Т.А., Крыжановский С.П., Богданович Л.Н., Беседнова Н.Н. Влияние биологически активных веществ из гидробионтов Тихого океана на показатели липидного обмена при экспериментальной гиперхолестеринемии // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2014. Т. 158, № 8. С.149–153.

Ланкин В.З., Тихазе А.К.,. Беленков Ю.Н Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. 2004. Т. 44, № 2. С. 72–81.

Лебедев А.В., Иванова М.В., Красновид Н.И., Кольцова Е.А. Кислотные свойства и взаимодействие с супероксид анион-радикалом эхинохрома А и его структурных аналогов // Вопр. мед. химии. 1999. Т. 45, № 2. С. 123–128.

Лебедев А.В., Левицкая Е.Л., Тихонова Е.В. Антиоксидантные свойства, автоокисление и мутагенная активность эхинохрома А в сравнении с его структурными аналогами // Биохимия. 2001. Т. 66. С. 885–893.

Лебская Т.К., Шаповалова Л.А. Биохимические особенности баренцевоморского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis* и аспекты его переработки. Мурманск, 2008. 146 с.

Левин В.С., Коробков В.А. Морские ежи России. СПб.: ДОРН, 2003. 256 с.

Лекарственный препарат «Гистохром» для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца: пат. 2137472 Российская Федерация: МКИ6 А 61 К 31/05, 9/08 / *Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П., и др.* № 98118369/14; заявл. 12.10.1998; опубл. 20.09.1999. Бюл. № 26. 7 с.: ил.

Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы // Педиатрия. 2010. Т. 89, № 2. С. 146–150.

Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К. и др. Активированные кислородные метаболиты в монооксидазных реакциях // Бюл. СО РАМН. 2005. № 8 (4). С. 7–12.

Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Ванатиев Г.В. и др. Оценка безопасности длительного применения препарата КЛС-073 в качестве инкретиномиметика // Биомедицина. 2015. № 2. С.65–72.

Макаренко И.Е., Фаустова Н.М., Ванатиев Г.В. и др. Оценка эффективности препарата из гонад морских ежей // Фармация. 2015. № 2. С. 47–50.

Мареев В.Ю. Аторвастатин в лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском (по результатам российского многоцентрового исследования Атлантика): оценка безопасности // Кардиология. 2010. № 9. С.4–14.

Мельникова Н.В., Звенигородская Л.А. Статины и возраст // Клин. геронтология. 2008. № 1. С.30–34.

Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.

Мид Дж. Свободнорадикальные механизмы повреждения липидов и их значение для клеточных мембран // Свободные радикалы в биологии: пер. с англ. / под ред. У. Прайора. М.: Мир, 1979. Т. 2. С. 68–87.

Милованов В.К., Максимов О.Б., Кольцова Е.А. и др. Применение эхинохрома при искусственном осеменении овец // Животноводство. 1983. № 9. С. 45–46.

Мищенко Н.П., Прокофьева Н.Г., Федореев С.А. Антирадикальная и гемолитическая активности хиноидных пигментов морских ежей // Тез. докл. региональной науч. конф. «Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии». Владивосток, 2004. С. 14.

Мищенко Н.П., Федореев С.А., Гусев Е.И. и др. Патофизиологические механизмы геморрагического инсульта и пути дифференцированной терапии // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. 2007. № 21. С.10–15.

Мищенко Н.П., Федореев С.А., Гусев Е.И. Влияние гистохрома на динамику неврологических нарушений и МРТ-картины при экспериментальном геморрагическом инсульте // Журн. неврологии и психотерапии. Инсульт. 2005. № 15. С. 61–66.

Мищенко Н.П., Васильева Е.А., Федореев С.А. Пентагидроксиэтилнафтохинон из морских ежей: структура и свойства // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 3 (57). С. 41–42.

Новиков В.А. Синтез и свойства вторичных метаболитов некоторых высших растений и морских беспозвоночных и родственных им соединений: дис. ... д-ра хим. наук. Владивосток, 2000. 149 с.

Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК // Биохимия. 1997. Т. 62, № 12. С. 1571–1578.

Пищевая биологически активная добавка «Энерголам Плюс»: пат. 2219806 Рос. Федерация: МПК 7 A23L1/30 / *Масленников Б.Н., Костелев Н.А.* № 2002110993/13; опубл. 25.04.2002. Бюл. № 6. 6 с.: ил.

Подымова С.Д. Жировой, неалкогольный стеатогепатит, клинико-морфологические особенности: Прогноз. Лечение // РМЖ. 2005. № 7 (2). С. 61–67.

Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макарова М.Н. и др. Эффективность стандартизованного экстракта из гонад зеленых морских ежей на экспериментальной модели метаболического синдрома // Экспер. и клин. фармакология. 2015. № 78(5). С. 13–18.

Полоник Н.С. Синтез 6,7-замещенных 3-амино-2-гидрокси-нафтазаринов и их трансформация в природные пигменты морских ежей и их аналоги: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Владивосток, 2012. 22 с.

Попов А.М. Биологическая активность и механизмы действия вторичных метаболитов из наземных растений и морских беспозвоночных: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Владивосток, 2003. 24 с.

Попов А.М. Кривошапко О.Н. Биомедицинские свойства пептидов из морских организмов и перспективы их использования. В кн.: Исследования природных соединений в ТИБОХ ДВО РАН им. Г.Б. Елякова. Владивосток. 2013. С. 139–147.

Приезжева Е.Ю., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Козлов В.К. Влияние эхинохрома А на структуру и метаболизм почек 40-суточных белых крыс, подвергшихся пренатальному воздействию нитрата свинца // Тихоокеан. мед. журн. 2009. № 3. С. 58–60.

Ракицкая Е.В., Козлов В.К., Лебедько О.А., Учакина Р.В. Гистохром в комплексной терапии подростков с синдромом вегетативной дисфункции // Дальневост. мед. журн. 2013. № 3. С. 63–66.

Рассказов В.А., Недашковская Е.П., Тимченко Н.Ф. и др. Влияние термолабильного летального токсина *Yersinia pseudotuberculosis* на развитие эмбрионов морского ежа и биосинтез ДНК и РНК в эмбриональных клетках // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2008. № 6. С. 66–69.

Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Белолюбская Д.С. Влияние препарата «Гистохром» на выраженность отдаленных последствий пренатального воздействия нитрата свинца в головном мозге крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2008. Т. 145, № 8. С. 236–240.

Сабуцкий Ю.Е. Синтез и свойства конъюгатов замещенных гидрокси-1.4-нафтохинонов с N-ацетил-L-цистеином и глутатионом: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Владивосток, 2014. 20 с.

Сафронова Т.М., Дацун В.М., Максимова С.Н. Сырье и материалы рыбной промышленности. СПб: Лань, 2013. 329 с.

Сейфулла Р.Д., Анкудинова И.А., Ким Е.К. Сексуальное поведение мужчин. М.: Ягуар, 1995. 96 с.

Скулачев В.П. Альтернативные функции клеточного дыхания // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 8. С. 2–7.

Соловьёв А.Ю., *Морозова П.Ю.*, *Чернова* И. Л. и др. Выделение и активность регуляторных пептидов из икры морских ежей // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44, № 11. С. 14–18.

Способ получения пурпурогаллина: пат. RU 2396244: МПКС07С49/215 / *Артюков А.А., Маханьков В.В., Купера Е.В., Руцкова Т.А., Козловская Э.П.* № 2008151492/13; заявл. 23.12.2008; опубл. 10.08.2010.

Способ реабилитации больных после косметических операций: пат. RU 2366413 Рос. Федерация: МПК А61К31/167 / *Братко В.И., Атаманов В.В., Кулаков А.В.* № 2008116485/14; заявл. 29.04.2008; опубл. 10.09.2009.

Способ приготовления пищевого продукта с лечебно-профилактическими свойствами из гидробионтов: пат. № 2116039 Рос. Федерация: МПК / *Макин А.А., Линке Л.И.* № 2002110993/13; опубл. 25.04.2002. Бюл. № 7. 7 с.: ил.

Стоник В.А., Толстиков Т.А. Природные соединения и создание отечественных лекарственных препаратов // Вест. ДВО РАН. 2008. Т. 78, № 8. С. 675–687.

Стратович М.В., Крупнова Т.Н., Павлючков В.А., Мишкин В.М. Водка особая. Патент РФ № (11) 2254369 от 20.06. 2005.

Талалаева О.С., Зверев Л.Ф., Замятина С.В. Влияние гистохрома на осмотическую резистентность эритроцитов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* // Сиб. мед. журн. 2012. № 27 (4). С. 70–74.

Талалаева О.С., Момот А.П., Брюханов В.М. и др. Влияние длительного введения гистохрома на систему гемостаза крыс // Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. № 2 (58). С. 33–36.

Тутельян В.А., Онищенко Г.Г., Суханов Б.П. и др. Государственная политика здорового питания населения: задачи и пути реализации на региональном уровне: Руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, Г.Г. Онищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 288 с.

Уклистая Е.А., Трубников Г.А., Панов А.А., Журавлев Ю.И. Антиоксиданты и антигипоксанты в комплексном лечении больных хроническим бронхитом // Южно-Рос. мед. журн. 1998. № 4. С.25–29

Хотимченко Ю.С. Биохимический состав и морфология гонады морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* в течение репродуктивного цикла. Владивосток: ИБМ ДВО АН СССР, 1987. 25 с. Деп. в ВИНИТИ. 38061-В87.

Цыбульский А.В., Попов А.М., Портнягина О.Ю. и др. Адъювантный эффект тубулярных иммуностимулирующих комплексов, модифицированных эхинохромом А, в отношении порового белка из *Y. pseudotuberculosis* // Мед. иммунология. 2011. № 13 (2–3). С. 139–144.

Цыбульский А.В., Попов А.М., Артюков А.А. Влияние препарата «гистохром» на биохимические параметры крови у больных с кадиопатологией // Биомедицинская химия. 2014. № 1. С. 115–124.

Швидкая З.П., Шульгина Л.В., Давлетшина Т.А. и др. Лечебно-профилактический продукт из икры морских ежей // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 3 (57). С. 57–58.

Швилкин А.В. и др. Действие эхинохрома на экспериментальное реперфузионное повреждение миокарда // Кардиология. 1991. № 31. С. 79–81.

Щепин Ю.В. Морфология и аминокислотный состав гонады морских ежей на основных стадиях полового цикла в норме и при кадмиевой интоксикации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 1985. 18 с.

Щукин И.А. Клинико-экспериментальное исследование и дифференцированная терапия геморрагического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 22 с.

Юрьева М.И., Викторовская Г.И., Акулин В.Н. Состав липидов гонад морского ежа *Strongylocentrotus* pallidus из Японского моря // Изв. ТИНРО. 2000. Т. 127. С. 483–489.

Юрьева М.И. и др. Гонады морских ежей – источник для создания препаратов, стимулирующих половое поведение // Биология моря. 2003. № 2а (3). С. 213–216.

Явнов С.В. Атлас иглокожих и асцидий дальневосточных морей России. Владивосток, 2010.

Abubakar L., Mwangi C., Uku J., Ndirangu S. Antimicrobial activity of various extracts of the sea urchin *Tripneustes gratilla (Echinoidea*) // African J. of Pharmacology and Therapeutics. 2012. Vol. 1 (1). P. 19–23.

Angioni A., Addis P. Characterization of the Lipid Fraction of Wild Sea Urchin from the Sardinian Sea (Western Mediterranean) // J. Food Science. 2014. Vol. 79 (2). P. 155–162.

Arizza V., Vazzana M., Schillaci D., Russo D., Giaramita F.T., Parrinello N. Gender differences in the immune system activities of sea urchin Paracentrotus lividus // Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2013. Vol. 164 (3). P. 447–455.

Bandaranayake W.W. The nature and role of pigments of marine invertebrates // Nat. Prod. Rep. 2006. Vol. 23, N 2. P. 223–255.

Bousquet M., Saint-Pierre M., Julien C., Salem N., Cicchetti F., Calon F. Beneficial effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid on toxin-induced neuronal degeneration in an animal model of Parkinson's disease // The FASEB Journal. 2008. Vol. 22. P. 1213–1225.

Calder P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83 (6). P. 1505–1519.

Calder P. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids // J. of Nutrition. 2012. Vol. 142 (3). P. 5925–5995.

Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery // Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. P. 1723–1728.

Chang C.W.J., Moore J.C. Pigments from Some Marine Speciments. Journal of Chemical // Education. 1973. Vol. 50. P. 102.

Chen G.Q., Xiang W.Z., Lau C.C., et al. A comparative analysis of lipid and carotenoid composition of the Gonads of *Anthocidaris crassispina, Diadema setosum* and *Salmacis sphaeroides* // Food Chemistry. 2010. Vol. 120 (4). P. 973–977.

Chen J.J., Yu B.P. Alterations in mitochonndrial membrane fluidity by lipid peroxidation products // Free Rad. Biol. Med. 1994. Vol. 17. P. 411–418.

Cinelli L.P., Vilela E.S., Mourao A.S. Seminal fluid from sea urchin (Lytechinus variegatus) contains complex sulfated polysaccharides linked to protein // Comp. Biochem. Physiol. 2009. Vol. 5. P. 258–265.

Cinelli L.P., Andrade L., Valente A.P., Mourao P.A.S. Sulfated α-L-galactans from the sea urchin ovary: selective 6-desulfation as eggs are spawned // Glycobiology. 2010. Vol. 20 (6). P. 702–709.

Clutterbuck A.L., Woods E.J., Knottenbelt D.C., Clegg P.D., Cochrane C.A., Percival S.L. Biofilms and their relevance to veterinary medicine // Vet Microbiol. 2007. Vol. 121 (1–2). P. 1–17.

Crockford D., Turjman N. Thymosin beta4: structure, function, and biological properties supporting current and future clinical applications // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1194. P. 179–189.

Cumashi A., Ushakova N.A., Peobrazhenskaya M.E. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds // Glicobiology. 2007. Vol. 17 (5). P. 541–552.

Cunnane S.C., Plourde M., Pifferi F., Bégin M., Féart C., Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease // Progress in Lipid Research. 2009. Vol. 48 (5). P. 239–250.

Ebert T.A., Southon J.R. Red sea urchins *Strongylocenthrotus franciscanus* can live over 100 years // Fish Bull. 2003. Vol. 101, N 4. P. 915–922.

El'kin Y.N., Cherednichenko A.I., Kol'tsova E.A., Artyukov A.A. Electron capture mass spectrometry of echinochrom A // J. Anal. Chem. 2011. Vol. 66 (14). P. 1477–1479.

Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // Free Radic Biol Med. 1991. Vol. 11. P. 81–128.

European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Strasbourg, 18.03.1986. [Электронный ресурс]. Strasbourg, 1986. URL: http://conventions.coe.int/Treaty/rus/Treaties/Html/123.htm. (Дата обращения: 07.06.2010).

Ford E.S., Mokdad A.H., Giles W.H. et al. Geographic variation in the prevalence of obesity, diabetes and obesity-related behaviors // Obesity Res. 2005. Vol. 13 (1). P. 118–122.

Frenoux J.R., Pros E.D., Bellelle J.L., Prost J.L. A polyunsaturated fatty acid diet lowers blood pressure and improves antioxidant status in spontaneously hypertensive rate // J. Nutr. 2001. Vol. 131. P. 39–45.

Garama D., Bremer P., Carne A. Extraction and analysis of carotinoids from the New Zealand sea urchin Evechinus chloroticus gonads // Acta Biochim. Pol. 2012. Vol. 59 (1). P. 83–85.

Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases // Biomed. Pharmacother. 2002. Vol. 56(8). P. 388–396.

Grimm H. et al. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes // Br. J. Nutr. 2002. Vol. 87. Suppl. 1. P. 59–67.

Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis // Br. J. Exp. Pathol. 1989. Vol. 70(6). P. 737–757.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. The antioxidants of human extracellular fluids // Arch. Biochem. and Biophys. 1990. Vol. 280 (1). P. 1–8.

Harman D. Free radical theory of aging/ Increasing the functional life span // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 717. P. 1–15.

Haug T., Kjuul A.K., Styrvold O.B., Sandsdalen E., Olsen O.M., Stensvag K. Antibacterial activity in Strongylocentrotus droebachiensis (*Echinoidea),* Cucumaria frondosa *(Holothuroidea),* and Asterias rubens *(Asteroidea)* // J. Invertebr. Pathol. 2002. Vol. 81. P. 102.

Hirano T., Yamazawa S., Suyama M. Chemical composition of gonad extract of sea urchin, Strongylocentrotus nudus // Bull. Jap. Soc. Sci. Fish. 1978. Vol. 44 (9). P. 1037–1040.

Hussein G., Goto H., Oda S. et al. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: III. Antioxidant and histopathological effects in spontaneously hypertensive rats // Biol. Pharm. Bull. 2006. Vol. 29. P. 684–688.

Irving B.A., Lanza I.R., Henderson G.C. et al. Combined training enhances sceletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age // J. of Clin. Endocrinol. and metabolism. 2015. Vol. 100, N 4. P. 58–65.

Jeong S.H., Kim H.K., Song I.S. et al. Echinochrome A protect mitochondrial function in cardiomyocytes against cardiotoxic drugs // Mar. Drugs. 2014. Vol. 12 (5). P. 2922–2936.

Kalogeropoulos N., Mikellidi A., Nomikos T., Chiou A. Screening of macro- and bioactive microconstituents of commercial finfish and sea urchin eggs // Food Science and Technology. 2012. Vol. 46. Is. 2. P. 525–531.

Ke M.Y., Wang H., Zhang M. The anti-lung cancer activity of SEP is mediated by the activation and cytotoxicity of NK cells via TLR2/4 in vivo // Biochem. Pharmacol. 2014. Vol. 89. P. 119–130.

Kim K.J., Lee O.H., Lee B.Y. Fucoidan, a sulfated polysaccharide, inhibits adipogenesis through the mitogen-activated protein kinase pathway in 3T3-L1 preadipocytes // Life Sci. 2010. Vol. 86. P. 791–797.

Krivoshapko O.N., Popov A.M., Artyukov A.A., Kostetsky E.Y. Peculiarities of the corrective effects of polar lipids and bioantioxidants from sea hydrobionts in impairments of lipid and carbohydrate metabolism // Biochemistry (Moscow) Suppl. Ser. B: Biomed. Chem. 2011. Vol. 5 (2). P. 152–157.

Kuwahara R., Hatate H., Yuki T., Murata H., Tanaka R., Hama Y. Antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from shells of purple sea urchin *Anthocidaris crassispina* // Lwt-Food Sci. Technol. 2009. Vol. 42. P. 1296–1300.

Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // Life Sci. 2005. Vol. 76. P. 863–875.

Lebedev, A.Y., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Jron chelators and free radical scavengers in naturally occurring polyhyolroxylated 1,4 – naphtoquinons // Hemoglobin. 2008. Vol. 32, N 1/2. P. 79–165.

Ledeen R.W., Wu G. Nuclear sphingolipids: metabolism and signaling // J. Lipid Res. 2008. Vol. 49. P. 1176–1186.

Lee S.R., Pronto J.R.D., Sarankhuu B-E. et al. Acetylcholinesterase inhibitory activity of pigment echinochrome A from sea urchin *Scaphenus mirabilis //* Mar. Drugs. 2014. Vol. 12 (6). P. 3560–3573.

Li C., Haug T., Moe M.K. et al. Centrocins: isolation and characterization of novel dimeric antimicrobial peptides from the green sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis //* Dev. Comp. Immunol. 2010. Vol. 34 (9). P. 959–968.

Li D-M., Zhou D-Y., Zhu B-W. et al. Extraction, structural characterization and antioxidant activity of polyhidroxylated 1,4-naphthoquinone pigments from spines of sea urchin *Glyptocidaris crenularis* and *Strongylocentrotus intermedius* // Eur. Food Res. Technol. 2013. Vol. 237. P. 331–339.

Liu C., Lin Q., Gao Y. et al. Characterization and antitumor activity of a polysaccharide from *Strongylocentrotus nudus* egg // Carbohgydr. Polym. 2007. Vol. 67 (3). P. 313–318.

Liu C., Xi T., Lin Q. et al. Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Strongylocentrotus nudus egg* // Int. Immunopharmacology. 2008. Vol. 8 (13–14). P. 1835–1841.

Liyana-Pathirana C., Shahidi F., Whittick A. The effect of an artificial diet on the biochemical composition of the gonads of the sea urchin (*Strongylocentrotus droebachiensis*) // Food Chemistry. 2002. Vol. 79. P. 461–472.

Makarenko I.E., Selezneva A.I., Pozharitskaya O.N. et al. Effects of lipid extract of sea urchins gonads in metabolic syndrome animal model // Planta Med. 2013. Vol. 79. P. 44.

Mamelona J., Saint-Louis R., Pelletier E. Nutritional composition and antioxidant properties of Atlantic sea cucumber and green urchin hydrolysates // Jnt. J. Food Science Technology. 2010. Vol. 45, N 1. P. 147–154.

Mamelona J., Saint-Louis R., Pelletier E. Producing high antioxidant activity extracts from echinoderm byproducts using pressurized liquid extraction // Biotechnol. 2011. Vol. 9, N 4. P. 523–528.

Manabe E., Handa O., Naito Y., Mizushima K., Akagiri S., Adachi S., Takagi T., Kokura S., Maoka T., Yoshikawa T. Astaxanthin protects mesangial cells from hyperglycemia-induced oxidative signaling // J. Cell. Biochem. 2008. Vol. 103 (6). P. 1925–1937.

Matsuno T. Aquatic animal carotenoids // Fish. Sci. 2001. Vol. 67, N 5. P. 771–783.

Meachem S., Nieschlag E., Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance // Eur. J. of Endocrinology. 2001. Vol. 145 (5). P. 561–571.

Mirmiran P., Hosseinpour – Niazis P. Assotiation between interaction and ratio of ω-3 and ω-6 polyunsturated fatti acid and the metabolic syndrome in adults // Nutrition. 2012. Vol. 28. P. 856–863.

Mueller M., Lukas B., Novak J., Simoncini T., Genazzani A.R., Jungbauer A. Oregano: a source for peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonists // J. Agric. Food. Chem. 2008. Vol. 56, N 24. P. 11621–11630.

Obst U., Schwartz T., Volkmann H. Antibiotic resistant pathogenic bacteria and their resistance genes in bacterial biofilms // Int. J. Artif. Organs. 2006. Vol. 29. P. 387–394.

Park M.K., Jung U., Roh C. Fucoidan from marine brown algae inhibits lipid accumulation // Varine Drugs. 2011. Vol 9, N 8. P.1359–1367.

Pomim V. H. Review: an overview about the structure-function relationship of marine sulfated homopolysaccharides with regular chemical structures // Biopolymer. 2009. Vol. 91, N 8. P. 601–609.

Qin L., Zhu B-W., Zhou D-Y. et al. Preparation and antioxidant activityof enzymatic hydrolysates from purple sea urchin (*Strongylocentrotus nudus*) gonad // LWT-Food Technology. 2011. Vol. 44. P. 1113–1118.

Rahman M., Arshad A., Yusoff F. Md. Sea urchins (*Echinodermata: Echinoidea*): their biology, culture and bioactive compounds // Jnt. conf. on agriculturae, ecological and medical sciences. London, 2014. P. 39–48.

Rees D., Miles E.A., Banerjee T. et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83. P. 331–342.

Reiffel J.A., McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids // The American Journal of Cardiology. 2006.Vol. 98 (4A). P. 1010–1016.

Riley P.R., Smart N. Thymosin beta4 induces epicardium-derived neovascularization in the adult heart // Biochem. Soc. Trans. 2009. Vol. 37. (6). P. 1218–1220.

Rodriguez-Bernaldo D.Q.A., Lopez-Hernandes J., Simal-Lozano J. Separation of phospholipid classes in sea urchin *Paracentrotus lividus* by high-perfomance liquid chromatography // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002. Vol. 770 (1–2). P. 71–75.

Sahara H., Hanashima S., Yamazaki T. et al. Anti-tumor effect of chemically synthesized sulfolipids based on sea urchins natural sulfonoquinovosylmonoacylglycer ols // Jap. J. of Cancer Res. 2002. Vol. 93 (1). P. 85–92.

Schillaci D., Arizza V., Parrinello N. et al. Antimicrobial and antistaphylococal biofilm activity from the sea urchin *Paracentrotus lividus* // J. of Applied Microbiology. 2009. Vol. 108 (1). P. 17–24.

Schillaci D., Arizza V. Echinoderm antimicrobial peptides to contrast human pathogen // Nat. Prod. Chem. Res. 2013. Vol. 1 (2). P. 109–112.

Schillaci D., Cusimano M.G., Russo D., Arizza V. Antimicrobial peptides from echinoderms as antibiofilm agents: a natural strategy to combat bacterial infections // Italian J. of Zoology. 2014. Vol. 81 (3). P. 121–127

Schonberg S.A, Lundemo A.G, Fladvad T. Closely related colon cancer cell lines display different sensitivity to polyunsaturated fatty acids, accumulate different lipid classes and downregulate sterol regulatory element-binding protein 1 // Cancer Lett. 2006. Vol. 273 (12). P. 2749–2765.

Seo D.Y., McGregor R.A., Noh S.J. et al. Echinochrome A improves exercise capacity during short-term endurance training in rats // Mar. Drugs. 2015. Vol. 13 (9). P. 5722–5731.

Sezer E.D., Sozmen E.Y., Onat T. Effect of atorvastatin therapy on oxidant-antioxidant status and atherosclerotic plaguc formation // Vasc. Health Risc. Manag. 2011. Vol 7. P. 333–343.

Shankarlal S., Prabu K., Natarajan E. Anti-microbial and antioxidant activity of purple sea urchcin shell // Am. – Euras. J. Sci. Res. 2011. Vol. 6, N 3. P. 178–181.

Sheean P., *Hodres L. D., Kalafatis W.* Bioactivity of extracts from gonadal tissue of the edible Australian purple sea urchin *Heliocidaris erythrogramma* // J. Sci. Food Agricult. 2007. Vol. 87, N 4. P. 694–701.

Shestak O.P., Anufriev V.P., Novikov V.L. Preparative production of spinochrome E, a pigment of different sea urchin species // Natural product communications. 2014. Vol. 9 (7). P. 953–956.

Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G. Potential of green sea urchins as a source of medicinal preparations // Planta Med. 2015. Vol. 81. P. 46.

Skulachev V.P. Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades // FEBS Lett. 1998. Vol. 423. P. 275–280.

Song C., Zhao S. Omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. A new treatment for psychiatric and neurodegenerative diseases: a review of clinical investigations // Expert Opin. Investig. Drugs. 2007. Vol. 16 (10). P. 1627–1638.

Soumaya Arafa, Moncef Chouaibi, Saloua Sadok, Amo El Abed. The Influence of Season on the Gonad Index and Biochemical Composition of the Sea Urchin *Paracentrotus lividus* from the Golf of Tunis // The Scientific World Journal. 2012. Vol. 2012. ID 815935. 8 p.

Stabili L., Pagliara P. and Roch P. Antibacterial activity in the Coelomocytes of the sea urchin *Paracentrotus lividus* // Comp. Biochem. Physiol. B. 1996. Vol. 113 (3). P. 639–644.

Starke-Reed P.E., Oliver C.N. Protein oxidation and proteolysis during aging and oxidative stress // Arch. Biochem. Biophys. 1989. Vol. 275. P. 559–567.

Sugita M., Aoki, K., Sakata A., and Hori T. Glycosphingolipids in Coelenterata. Characterization of cerebrosides from the sea anemone, *Actinogeton sp. Shiga // Daigku Kyoikugakubu Kiyo, Shizen Kagaku, Kyoiku Kagaku*. 1994. Vol. 44. P. 25–30.

Tak P.P., Firestein G.S. NFkB: a key role in inflammatory diseases // J. Klin Invest. 2001. Vol. 107 (1). P. 7–11

Teres S., Barcelo-Coblijn G., Benet M. et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil // PNAS. 2008. Vol. 105 (37). P. 13811–13816.

Thao N.P., Luyen B.T.T., Kim E.J. et al. Steroidal constituents from the edible sea urchin *Diadema savignyi* Michelin induce apoptosis in human cancer cells // J. of Medicinal Food. 2015. Vol. 18 (1). P. 45–53.

Tielge, U.J.F. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis // Cur. Opin. Lipido. 2014. Vol. 25, N 1. P. 94–95.

Toyokuni S. Reactive oxygen speciesinduced molecular damage and its application in pathology // Pathol Int. 1999. Vol. 49. P. 91–102.

Uma B., Parvathavarthini R. Antibacterial effect of hexane extracts of sea urchin Temnopleurus alexandri (Bell, 1884) // Int. J. of Pharm. Tech. Res. 2010. Vol. 2 (3). P. 1677–1680.

Vangoitsenhoven R., Mathieu C., Van der Schueren B. GLP1 and cancer: friend or foe? // Endocr. Relat. Cancer. 2012. Vol. 19 (5). P. 77–88.

Wang H., Fu Z-M., Han C–C. The potential applications of marine bioactives against diabetes and obesity // Amer. J. of Marine Science. 2014. Vol. 2, N 1. P. 1–8.

Yanai H., Ito K., Yoshida H., Tada N. Antihypertensive effects of astaxantin // Integr. Blood Press. Control. 2008. N 1. P. 1–3.

Yokota T., Wagashima M., Ghazizadeh Kawakami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes // Life Sciences. 2009. Vol. 84, N 15/16. P. 523–529.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3
Принятые сокращения 5
1. КРАТКИЙ ОЧЕРК БИОЛОГИИ МОРСКИХ ЕЖЕЙ 7
2. ГОНАДЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ 9
2.1. Химический состав 12
2.2. Белки икры морских ежей 12
2.3. Полисахариды икры морских ежей 14
2.4. Витаминный и микроэлементный состав 15
2.5. Липиды 15
2.6. Биохимическая оценка сухой икры морских ежей 19
3. ПИГМЕНТЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ 22
3.1. Каротиноиды 22
3.2. Нафтохиноны 24
4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОНАД И ПИГМЕНТОВ МОРСКИХ ЕЖЕЙ 34
4.1. Антиоксидантный потенциал 34
4.2. Противовоспалительное действие БАВ из морских ежей 41
4.3. Антибактериальное действие БАВ из морских ежей 44
4.4. Противоопухолевая активность гонад и пигментов морских ежей 48
4.5. Действие БАВ из морских ежей на липидный и углеводный обмен 51
4.6. Влияние БАВ из морских ежей на гемопоэз 54
4.7. Влияние гистохрома на гемостаз 54
4.8. Антитоксическое действие эхинохрома 55
4.9. Действие БАВ из морских ежей на половую функцию 56
4.10. Ингибирование синтеза ацетилхолинэстеразы 57
4.11. Действие гистохрома при заболеваниях сердечно-сосудистой системы 58
4.12. Влияние эхинохрома А на митохондрии 58
4.13. Действие экстракта морского ежа в качестве ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа 59
4.14. Адъювантный эффект эхинохрома 59
4.15. Применение БАВ икры ежей в косметологии 60

5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАВ ИЗ МОРСКИХ ЕЖЕЙ В КЛИНИКЕ 61
6. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИЙ ИЗ МОРСКОГО ЕЖА 68
6.1. Экспериментальное обоснование клинического применения БМЕ 70
6.2. Оценка гиполипидемических эффектов сочетанного применения БМЕ и БПС у мышей в эксперименте 75
6.3. Функционально-биохимическая оценка гиполипидемической активности БМЕ *per se* и в комплексе с аторвастатином и БПС у пациентов с дислипидемиями 78
6.4. Оценка гиполипидемического действия БМЕ *per se* и в комбинации с аторвастатином через 30 дней от начала приема препаратов 79
6.5. Гиполипидемическое действие комплекса БМЕ + БПС 81
6.6. Оценка гиполипидемического действия БМЕ и БПС через 30 дней от начала их приема 82
6.7. Оценка гиполипидемического действия БМЕ и БПС через 90 дней от начала их приема 90
6.8. Оценка гиполипидемического действия БМЕ и БПС через 180 дней от начала их приема 93
6.9. Оценка плейотропного действия комплекса БПС + БМЕ через 30, 90 и 180 дней 100
6.10. Эффективность БАД к пище на основе икры морских ежей в комплексе лечения женщин с ухудшением самочувствия и нарушениями гормонального фона в период менопаузы 105
Заключение 112
Литература 113

Научное издание

Ковалев Николай Николаевич
Крыжановский Сергей Петрович
Кузнецова Татьяна Алексеевна
Костецкий Эдуард Яковлевич
Беседнова Наталья Николаевна

МОРСКИЕ ЕЖИ: БИОМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Дизайн обложки *С.В. Филатов*
Технический редактор *В.М. Мошкина*
Компьютерная верстка *С.В. Филатов*

Подписано к печати 21.04.2016 г.
Печать офсетная. Бумага офсетная. Формат 60x90/16.
Усл. п.л. 8. Уч.-изд. л. 6,82. Тираж 200 экз. Заказ 39

ФГУП «Издательство Дальнаука»
690041, г. Владивосток, ул. Радио, 7
Тел. 231-23-59. E-mail: dalnauka@mail.ru
http://www.dalnauka.ru

Отпечатано в Информационно-полиграфическом
хозрасчетном центре ТИГ ДВО РАН
690041, г. Владивосток, ул. Радио, 7