

УДК 616.12-005.4-085.272.4:615.322:582.273

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ КРАСНОЙ ВОДОРОСЛИ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.В. Соколова¹, Т.Б. Иванова², С.П. Крыжановский², Л.Н. Богданович², А.О. Барабанова¹, И.М. Ермак¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100-лет Владивостоку, 159),

²Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 95)

Ключевые слова: пищевые волокна, каррагинан, холестерин, воспаление.

У 32 пациентов 44–64 лет, страдавших ишемической болезнью сердца (стенокардия II–III функционального класса), исследовали влияние биологически активной добавки к пище «Каррагинан-ДВ» на показатели липидного обмена и маркеры хронического воспаления. Препарат давали в капсулах по 250 мг в течение 20 суток. После приема биологически активной добавки наблюдалось снижение содержания в плазме крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, а также коэффициента атерогенности до уровня нормативных показателей. Отмечены и снижение концентрации С-реактивного белка, общего количества лейкоцитов и уровня фибриногена. Сделано заключение, что БАД «Каррагинан-ДВ» может использоваться в качестве дополнительного источника пищевых волокон в комплексной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Биологически активные добавки к пище (БАД) на основе пищевых волокон играют важную роль в здоровом питании, проявляя физиологический эффект, нормализуют баланс питательных веществ, способствуют профилактике заболеваний и ускоряют процесс выздоровления [6]. Недостаток пищевых волокон в диете человека способствует возникновению многих желудочно-кишечных, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В случае сердечно-сосудистых нарушений пищевые волокна способны понижать риск их развития посредством нормализации липидных показателей крови, улучшения чувствительности к инсулину и увеличения фибринолитической активности крови [3, 4].

К пищевым волокнам относятся полисахариды, которые являются компонентами растительной пищи и необходимы для нормального функционирования не только пищеварительного аппарата, но и всего организма в целом. Полисахариды пищевых волокон устойчивы к гидролитическому действию пищеварительных ферментов, связывают и выводят потенциально опасные вещества пищи. Кроме того, они ингибируют их всасывание, обволакивая стенку кишечника, и находятся в тесном контакте с ассоциированной лимфоидной тканью кишечника, которая составляет около 70 % общей иммунной системы человека [8].

Полисахариды морских водорослей представляют особый интерес в качестве дополнительного источника пищевых волокон, благодаря уникальности физико-химических свойств и структурному разнообразию, что обуславливает широкий спектр их физиологического действия. Полисахариды красных

водорослей – каррагинаны, используемые как загустители и стабилизаторы различных пищевых продуктов, относятся к растворимым пищевым волокнам и внесены в список пищевых и медицинских продуктов [5]. В США и ЕЭС каррагинаны признаны безопасными и разрешены для применения в качестве пищевой добавки. В связи с широким потреблением каррагинанов в последние годы проводятся интенсивные исследования их физиологического действия [7]. Так, было показано, что каррагинан, используемый в качестве компонента блюд филиппинской кухни, проявляет гипогликемический эффект у практически здоровых людей [12]. Анализ липидограмм волонтеров, также принимавших каррагинан в виде пищевого ингредиента, показал существенное снижение уровня холестерина и липидов в их крови [12]. Известно, что каррагинаны проявляют иммуномодулирующую, противовирусную, противоопухолевую и другую активность [15]. На уровне целостного организма нами впервые показано, что каррагинаны, выделенные из красных водорослей дальневосточных морей, повышают неспецифическую сопротивляемость организма экспериментальных животных в ответ на липополисахаридиндуцированную эндотоксемию [2]. Нами получены данные о корригирующем влиянии каррагинана на биохимические показатели гомеостаза, гемостаза и иммунной системы у больных с острыми кишечными инфекциями [1]. Анализ собственных и литературных данных позволяет надеяться на полифункциональный положительный эффект (многокомпонентное действие) каррагинана при включении его в комплексную терапию в качестве БАД.

На основании двух структурных типов каррагинанов, выделенных из дальневосточной красной водоросли *Chondrus armatus*, нами создана биологически активная добавка к пище «Каррагинан-ДВ», которая полностью соответствует требованиям, предъявляемым к пищевым добавкам и лекарственным средствам, используемым перорально, и предлагается в качестве дополнительного источника пищевых волокон.

Настоящее исследование посвящено влиянию БАД «Каррагинан-ДВ» на показатели липидного обмена и маркеры хронического воспаления пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения II–III функционального класса, изолированная или в сочетании с артериальной гипертензией).

Материал и методы. Исследования проводились в Медицинском объединении ДВО РАН. Общее количество пациентов, принимавших БАД «Каррагинан-

ДВ», составило 32 человека (28 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 44 до 64 лет. БАД давали в виде капсул по 250 мг в течение 20 суток. Все пациенты в течение многих лет находились на поддерживающей терапии (дезагреганты, липидоснижающие препараты). В исследовании также участвовали 10 практически здоровых доноров в возрасте от 46 до 60 лет. Протоколы исследования были утверждены этическим комитетом МО ДВО РАН.

БАД «Каррагинан-ДВ», разработанная в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН, зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.11.003.Т.000290.02.10 от 08.02.2010 г.).

Определение концентрации общего холестерина (ХС) было проведено с помощью наборов Fluitest 4241 фирмы «BIOCON» (Германия), триглицеридов и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – наборами фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на биохимическом анализаторе Analette, (Anti США). Концентрацию ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывают по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} + \text{триглицериды}/2,2.$$

Для оценки соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) на основании формулы:

$$\text{КА} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}/\text{ХС ЛПВП}.$$

Концентрацию аполипопротеина А и аполипопротеина В определяли с помощью тест-систем Apolipoprotein A1 FS с калибраторами TruCalApoA Apolipoprotein B FS и TruCalApoB соответственно («Диасис», Германия). Рассчитывали индекс массы тела. В качестве маркеров воспалительного процесса использовали уровень С-реактивного белка, общее количество лейкоцитов, количество фибриногена (определенное в плазме весовым методом по Р.А. Рутбергу).

Достоверность различий между показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты исследования. Уровни общего ХС и ХС ЛПНП у пациентов, находившихся только на поддерживающей терапии, были достоверно выше, чем у здоровых лиц. После приема БАД «Каррагинан-ДВ» наблюдалось достоверное снижение содержания общего ХС (на 12,7%) и ХС ЛПНП (на 28,9%), достигавшего нормативных показателей. Уровень триглицеридов оставался в пределах нормы. Коэффициент атерогенности, который изначально был достаточно высоким, после приема БАД достоверно снижался на 24,2% (табл.).

Уровень белков аполипопротеина А, выполняющих роль простетической группы в ЛПВП после приема БАД

Таблица

Показатели липидного профиля и маркеров воспаления пациентов с ишемической болезнью сердца до и после приема БАД «Каррагинан-ДВ»

Показатель	Контроль	До приема	После приема
Общий ХС, ммоль/л	4,70±0,13	5,40±0,25	4,80±0,20*
Триглицериды, ммоль/л	1,55±0,06	1,04±0,14	1,23±0,15
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,63±0,14	3,59±0,27	2,55±0,23*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,04	1,41±0,08	1,45±0,07
Коэф. атерогенности, ед.	2,50±0,09	3,18±0,27	2,41±0,25*
Аполипопротеин А, мг/дл	154,40±7,91	157,20±7,52	162,80±7,98
Аполипопротеин В, мг/дл	110,80±9,91	153,00±8,08	155,60±6,75
Аполипопротеины: В/А	0,76±0,11	1,01±0,07	1,00±0,06
Общее кол-во лейкоцитов, Г/л	5,51±1,24	6,71±0,33	5,79±0,23*
Фибриноген, г/л	3,24±0,13	3,84±0,14	3,51±0,12*
С-реактивный белок, мг/л	1,62±0,32	3,98±0,77	3,46±0,74
Индекс массы тела, кг/м ²	23,53±1,88	27,43±1,44	27,21±1,41

* Разница с показателем «До приема» статистически значима.

статистически достоверно не изменялся, однако отношение аполипопротеина В к аполипопротеину А продолжает оставаться на верхних границах нормы (табл.).

Уровень маркеров воспаления до приема БАД был несколько выше, чем у здоровых лиц. Применение «Каррагинана-ДВ» приводило к статистически достоверному снижению общего количества лейкоцитов (на 13,7%) и уровня фибриногена (на 8,6%). Отмечено также некоторое снижение уровня С-реактивного белка. Индекс массы тела пациентов не изменился (табл.). Ухудшения самочувствия за период наблюдения не отмечалось. Неблагоприятных явлений, связанных с приемом препарата, не выявлено. Значительных изменений показателей электрокардиограммы не зарегистрировано.

Обсуждение полученных данных. Сердечно-сосудистые нарушения относятся к хроническим заболеваниям и связаны с воспалительными процессами, обусловленными эффектами ХС и ЛПНП, что индуцирует воспаление эндотелия артерий, приводя к атеросклеротическим осложнениям [13, 14]. Известно, что высокое содержание в плазме крови общего ХС, триглицеридов и атерогенных ЛПНП, а также низкое содержание антиатерогенных ЛПВП считаются важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В связи с этим показатели липидограммы широко используются в медицинской практике в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о том, что применение БАД «Каррагинан-ДВ» способствует улучшению показателей липидограммы пациентов с ишемической болезнью сердца. Об этом свидетельствует также коэффициент атерогенности, значение которого в процессе эксперимента существенно понизилось. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования L.N. Panlasigui et al. [12], посвященного влиянию каррагинана на показатели холестерина обмена у здоровых лиц. Авторы наблюдали достоверное понижение уровней

общего ХС и триглицеридов у волонтеров, в пищевой рацион которых был добавлен каррагинан. Однако в отличие от наших данных изменение уровня ХС ЛПНП у волонтеров отсутствовало, но наблюдалось достоверное повышение концентрации ХС ЛПВП. В то же время положительное влияние пищевых волокон на содержание общего ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов и незначительный эффект на ХС ЛПВП отмечены в результатах обобщенных анализов эффектов пищевых волокон [3, 4], что коррелирует с данными, полученными нами в настоящем исследовании.

Известно несколько точек зрения на механизм действия пищевых волокон на показатели холестерина обмена. Предполагается, что некоторые растворимые пищевые волокна могут связывать желчные кислоты и холестерин в нижнем отделе тонкого кишечника, в котором пищевые волокна не перевариваются и не абсорбируются [4, 6, 12]. Итоговое понижение содержания ХС в клетках печени приводит к перегруппировке рецепторов ЛПНП и тем самым к понижению уровня ХС в кровяном русле. Растворимые пищевые волокна, обладающие высокой вязкостью, вызывают замедленную абсорбцию питательных веществ, приводящую к ограничению липогенезиса печени и секреции инсулина [4, 11]. Увеличение массы содержимого кишечника, за счет неперевариваемых пищевых волокон и их способности абсорбировать воду, приводит к замедлению диффузии ферментов, субстратов и нутриентов в абсорбционную фазу, что вызывает снижение уровня и ХС [12]. Хорошо известная способность каррагинанов повышать вязкость растворов и связывать воду могла обуславливать гипополипидимическое действие БАД в соответствии с этим механизмом.

Как показали результаты исследования, индекс массы тела у пациентов до и после приема БАД «Каррагинан-ДВ» не изменялся. Это может свидетельствовать о том, что понижение содержания общего ХС и ХС ЛПНП в плазме крови происходило за счет действия пищевой добавки, а не диеты, которой придерживались пациенты. Соотношение апополипротеинов, оставшееся на верхних границах нормы, могло свидетельствовать о неполном восстановлении липидного обмена на фоне приема БАД.

Как было показано ранее, прием пищевых волокон, способствующих восстановлению липидного состава, может приводить к снижению значений показателей хронического воспаления [9, 6]. Некоторые продукты воспаления, продуцируемые при ответной реакции на атеросклероз, могут быть потенциально полезными в качестве маркеров воспалительного процесса [9]. К таким показателям относятся общее количество белых кровяных клеток, количество лимфоцитов, уровень фибриногена, уровни цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-10) и С-реактивного белка, наиболее информативным из которых считается последний [9, 10].

В настоящем исследовании благоприятное действие «Каррагинана-ДВ» выразилось в понижении

концентрации фибриногена, общего количества лейкоцитов и уровня С-реактивного белка. Механизмы, посредством которых пищевые волокна могут понижать концентрацию С-реактивного белка, до сих пор не выяснены, тем не менее рассматриваются возможности того, что они замедляют абсорбцию глюкозы, благоприятствуя ответной реакции кишечной флоры и усиливая синтез противовоспалительных цитокинов [10]. Как было показано нами ранее, в экспериментах *in vitro* каррагинаны, выделенные из красных водорослей дальневосточных морей, обладают иммуномодулирующим действием и усиливают синтез противовоспалительного интерлейкина-10 [1]. Вполне возможно, что улучшение показателей липидограммы и маркеров хронического воспаления связано с иммуномодулирующим эффектом полисахаридов.

Проведение дальнейших исследований, связанных с изучением влияния БАД «Каррагинан-ДВ» на показатели иммунного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца, позволит с определенной осторожностью приблизиться к пониманию молекулярных механизмов физиологического действия этих полисахаридов.

Работа поддержана программой фундаментальных исследований президиума РАН «Фундаментальная наука – медицине» и «Молекулярная и клеточная биология».

References

1. Ermak I.M., Aminin D.L., Davydova V.N. et al. Immunomodulatory activity of carrageenan from the red algae of the Far Eastern seas, *Pacific Medical Journal*. 2009. No. 3. P. 36–39.
2. Hasina E.I., Sgrebneva M.N., Ermak I.M., Maleev V.V. Effect of carrageenan on the mouse non-specific resistance with LPS-induced endotoxemia, *ZhMJeI*. 2007. No. 2. P. 57–60.
3. Brown L., Rosner B., Willett W., Sacks F. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis, *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 69. P. 30–42.
4. Castro I., Barroso L.P., Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach, *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 82. P. 32–40.
5. Food and Drugs: food additives permitted for direct addition to food for human and consumption. 21 C.F.R. 172.620, 172.626, 172.655, 172.660. 2000.
6. Galisteo M., Duarte J., Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome, *J. Nutr. Biochem.* 2008. Vol. 19. P. 71–84.
7. Holdt S.L., Kraan S. Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation, *J. Appl. Phycol.* 2011 in press.
8. Kilpatrick D.C. Immunological aspects of the potential role of dietary carbohydrates and lectins in human health. *Eur. J. Nutr.* 1999. Vol. 38, No. 1. P. 107–117.
9. King D. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease, *Mol. Nutr. Food Res.* 2005. Vol. 49. P. 594–600.
10. Lottenberg A.M.P., Fan P.L.T., Buonacorso V. Effects of dietary fiber intake on inflammation in chronic diseases, *Einstein*. 2010. Vol. 8, No. 2. P. 254–58.
11. McIntosh M., Miller C. A diet containing food rich in soluble and insoluble fibre improves glycemic control and reduces hyperlipidemia among patients with type 2 diabetes mellitus, *Nutr. Rev.* 2000. Vol. 59. P. 52–55.
12. Panlasigui L.N., Baello O.Q., Dimatangal J.M., Dumelod B.D. Blood cholesterol and lipid-lowering effects of carrageenan on human volunteers, *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 12, No. 2. P. 209–214.
13. Stocker R., Keaney J.F. Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis, *Physiol. Rev.* 2004. Vol. 84. P. 1381–1478.

14. Wellen K., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes, *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115, No. 5. P. 1111–1119.
15. Yermak I.M., Khotimchenko Yu.S. Chemical properties, biological activities and applications of carrageenan from red algae, *Recent Advances in Marine Biotechnology* (Fingerman M., Nagabhushanam R. eds). USA–UK: Sci. Publ. Inc., 2003. Vol. 9, P. 207–255.

Поступила в редакцию 27.05.2011.

RED ALGAE POLYSACCHARIDE-BASED ADDITIVE AND LIPID EXCHANGE OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

E.V. Sokolova¹, T.B. Ivanova², S.P. Kryzhanovskiy², L.N. Bogdanovich², A.O. Barabanova¹, I.M. Ermak¹

¹Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences (159 100 Year Anniversary of Vladivostok Av. Vladivostok 690022 Russian Federation),

²Medical Association of FEB RAS (95 Kirova St. Vladivostok 690022 Russian Federation)

Summary – The paper provides results of examination of 32 patients aged from 44 to 64 years diagnosed with ischemic heart disease (stable angina of functional class II-III). The studies have been targeted to identify effects from bioactive food additive 'Carrageenan-DV' on the lipid exchange indices and chronic inflammation markers. The drug was prescribed in 250 mg capsules during 20 days. Upon completion of the bioactive additive intake, the total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol and atherogenic index have decreased in blood serum to normal ranges. There were decreased levels of C-reactive protein, total leukocytes and fibrinogen. The authors believe the bioactive additive 'Carrageenan-DV' may be used as additional source of dietary fibers in the integrated treatment of patients with cardiovascular diseases.

Key words: dietary fibers, Carrageenan, cholesterol, inflammation.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 1, p. 26–29.

УДК 616.12-005.4-085.272.4:615.324:593.953

ГИПОЛИПДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ ИЗ ИКРЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ В МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНАЦИИ С АТОРВАСТАТИНОМ

С.П. Крыжановский, М.А. Яцкова, В.Д. Головачева

¹Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 54)

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, маристим, статины.

На основании обследования 45 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения 2–3 функционального класса» и гиперхолестеринемией впервые изучено влияние биологически активной добавки к пище из икры морских ежей «Маристим» на показатели липидного обмена. Установлена способность «Маристима» снижать уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, а также увеличивать относительное содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови как при монотерапии, так и в сочетании с уменьшенной вдвое рабочей дозой аторвастатина. Столь высокий аддитивный эффект комбинированного лечения привлекает внимание и будет изучаться дальше.

По данным ВОЗ (1992), сердечно-сосудистая патология, главным образом ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, остается наиболее частой причиной смертности взрослого населения. В России вклад этих болезней в структуру смертности составляет 55,6%. Это является одной из причин низкой продолжительности жизни в нашей стране – 65,4 г. [1]. При этом рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, начавшийся в СССР еще до 1985 г., продолжается и до настоящего времени [2].

В первом крупном рандомизированном (скандинавском) исследовании была убедительно доказана роль гиперлипидемии как основного фактора риска ишемической болезни сердца и эффективность ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы (статинов) при вторичной профилактике ишемической болезни сердца. При постоянном приеме симвастатина в дозе 20–40 мг в сутки в течение 5,4 г.

впервые удалось снизить общую смертность на 30%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 42%, частоту коронарных событий – на 34%, потребность в реваскуляризации – на 37%. Последовавшие затем масштабные международные исследования подтвердили эффективность статинов в уменьшении риска смерти от основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Создавались новые, более эффективные препараты, одновременно менялась и тактика лечения статинами, так как была отмечена прямая зависимость между частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертностью и степенью снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Это привело к постепенному изменению целевого уровня ХС ЛПНП, что требовало более интенсивной гиполипидемической терапии. К настоящему времени в американских, европейских и российских рекомендациях указывается на необходимость достижения более радикально низких уровней ХС ЛПНП (особенно при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений) – 1,8 ммоль/л, что возможно при «агрессивной» гиполипидемической терапии [4, 9, 12].

В исследовании ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) при «агрессивной» терапии крестором (40 мг/сутки) было достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП в среднем до 1,6 ммоль/л, повышение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 14,7% и получены ангиографические данные о регрессе атеросклеротического поражения коронарных сосудов [10]. В исследовании

Крыжановский Сергей Петрович – канд. мед. наук, главный врач МО ДВО РАН; тел.: +7 (423) 231-09-10, e-mail: priemmodvoran@mail.ru