

УДК 577.12+615.324.593.96

©Коллектив авторов

ОСОБЕННОСТИ КОРРИГИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛЯРНЫХ ЛИПИДОВ И БИОАНТИОКСИДАНТОВ ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

О.Н. Кривошапко^{1*}, А.М. Попов¹, А.А. Артюков¹, Э.Я. Костецкий²

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН,
пр. 100-лет Владивостоку, 159690022, Владивосток;
тел.: (4232)311661; факс: (4232)314050; эл. почта: popovam@piboc.dvo.ru

²Дальневосточный государственный университет, Владивосток

Произведено выделение суммарной смеси фосфо- и гликолипидов из морских макрофитов *Sargassum pallidum*, *Ulva fenestrata*, *Zostera marina* и определён их жирно-кислотный состав. Исследована лечебно-профилактическая активность указанных выше смесей полярных липидов и природных антиоксидантов - эхинохрома А из плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis* и полифенольного комплекса из морской травы *Zostera marina* при нарушениях углеводного и липидного обмена. На экспериментальных моделях гиперлипидемии и сахарного диабета подобраны оптимальные дозы и композиции смесей полярных липидов и антиоксидантов, обладающих высокой корректирующей активностью. На основании полученных результатов предложены возможные механизмы действия полярных липидов, содержащих различные полиненасыщенные жирные кислоты, и исследуемых антиоксидантов. На базе этих композиций предполагается создание новых БАД и лекарственных средств.

Ключевые слова: полярные липиды, лютеолин, розмариновая кислота, диабет, гиперлипидемия, 1,4-нафтохиноны.

ВВЕДЕНИЕ. Заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет являются основными причинами смертности в современном обществе как в развивающихся, так и высокоразвитых странах, что связано, прежде всего, с увеличением доли пожилых людей, ростом распространённости ожирения и стрессов различной этиологии. Поиск новых эффективных, малотоксичных и доступных средств профилактики и дополнительной терапии сахарного диабета и гиперлипидемии среди природных источников биологически активных веществ, обладающих разными механизмами защитного действия, которые направлены на коррекцию нарушенного биохимического статуса организма, является важнейшей задачей современной медицины.

В клинических и экспериментальных исследованиях препараты на основе липидов морских гидробионтов обнаруживают противовоспалительное, антидиабетическое, гиполлипидемическое действие и рекомендуются для комплексной профилактики и вспомогательного лечения широкого круга заболеваний [1]. Однако, лечебная роль полярных липидов из морских гидробионтов, содержащих ω -3 и ω -6 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), изучена недостаточно, и информация по этому вопросу весьма противоречива [2].

* - адресат для переписки

В настоящее время установлено [3], что сахарный диабет и гиперлипидемия являются в значительной мере болезнями воспаления. По этому, очевидно, что корректирующее действие при нарушениях углеводного и липидного обмена также оказывают и антиоксиданты, которые приобрели важное значение в медицине в связи с их способностью ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран, стабилизировать структуру и функции мембран клеток и тем самым создавать оптимальные условия для гомеостаза клеток и тканей при самых разнообразных чрезвычайных воздействиях патогенных факторов на организм.

Принято считать, что биологическая активность полигидроксинафтохинона эхинохрома А из плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis* связана с его антиоксидантными свойствами [4]. Эхинохром А (ЭХА) является активным началом кардиопротекторного препарата "Гистохром", но его корректирующие свойства при нарушениях углеводного и липидного обмена до настоящего времени не изучались.

В последнее время появились данные о том, что розмариновая кислота (РК) и лютеолин (ЛТ) помимо выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активности, оказывают активирующее действие на рецепторы-активаторы пролиферации пероксисом (PPAR) [3, 5], которые являются важными регуляторами липидного и углеводного обмена [6].

В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение корректирующих свойств при экспериментальных нарушениях углеводного и липидного обмена смеси полярных липидов морских макрофитов (*Ulva fenestrata*, *Sargassum pallidum*, *Zostera marina*) отдельно и совместно с природными биоантиоксидантами: полигидроксинафтохиноном ЭХА из плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis* и полифенольным препаратом "Люромарин" из морской травы *Zostera marina* (ПП), который в своем составе содержит РК и ЛТ в весовом соотношении 9:1, поскольку, как показали предварительные эксперименты, их совместное применение в составе одного препарата дает наибольший эффект.

МЕТОДИКА. Смесь фосфо- и гликолипидов получали из общего липидного экстракта морских макрофитов *Zostera marina*, *Ulva fenestrata* и *Sargassum pallidum*, выловленных в осенний период 2004-2005 годов при температуре 20°C в Японском море (б. Киевка, о. Попов). Общие липидные экстракты выделяли по общепринятому методу Folch [7]. Для грубого разделения липидов использовали метод колоночной хроматографии. Состав жирных кислот в виде метиловых эфиров анализировали методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) [8].

Полифенольный препарат был получен из морской травы *Zostera marina*, собранной в сентябре 2004 года в бухте Троица сотрудниками лаборатории биотехнологии Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН согласно [9].

ЭХА также был выделен из плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis* сотрудниками лаборатории биотехнологии Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН согласно ранее опубликованной методике [10].

Эксперименты проводили на мышах линии СВА весом 18-20 г. Диабет моделировали внутрибрюшинным введением аллоксана в физрастворе в дозе 120 мг/кг мышам, предварительно оставленным на ночь без пищи [11]. Животные были подразделены на следующие группы по 7 голов в каждой: 1) интактные; 2) диабетические (отрицательный контроль); 3) диабетические, вещества которым вводили в течение 4+4 дней до и после индукции аллоксанового диабета. Гиперлипидимию моделировали однократным введением животным препарата "Тюлохарол" (Тритон WR-1339) из расчета 40 мг/100 г массы тела [12]. Животные были подразделены на следующие группы по 7 голов в каждой: 1) интактные; 2) гиперлипидемические (отрицательный контроль); 3) гиперлипидемические, вещества которым вводили в течение 3 дней до индукции гиперлипидемии. Исследуемые смеси полярных липидов в дозе 3 мг/кг и биоантиоксиданты в дозе 5 мг/кг вводили перорально. После окончания эксперимента проводили забор крови и определяли основные показатели изменения липидного,

углеводного обмена и активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) на биохимическом анализаторе ("ROCHE", Швейцария). Изменение углеводного обмена при индукции диабета определяли на 9 день от начала эксперимента в глюкозотолерантном тесте с помощью глюкометра "Сателлит" (ООО "Элта", Россия) через 60 мин после перорального введения глюкозы в дозе 4 г/кг массы тела.

Статистическую и графическую обработку экспериментальных данных осуществляли с использованием статистического пакета Microsoft Excel. Полученные значения выражали в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$. Достоверность различий определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Как показал ГЖХ анализ (табл. 1), молярное соотношение ω -3/ ω -6 ПНЖК у указанных выше видов морских макрофитов: *Sargassum pallidum*, *Ulva fenestrata* и *Zostera marina*, составило 1,3:1, 3:1 и 5:1 соответственно. Дальнейшие фармакологические исследования указывают на важную роль приведенных соотношений в корректирующей активности исследуемых смесей полярных липидов.

Таблица 1. Состав жирных кислот суммарной фракции фосфо- и гликолипидов морских макрофитов, обладающих провоспалительными (ω -6 ПНЖК) и противовоспалительными (ω -3 ПНЖК) свойствами (% от суммы ЖК).

Морские макрофиты	ПНЖК ω -3			ПНЖК ω -6		
	α -линоленовая (18:3n-3)	ЭПК (20:5n-3)	ДГК (22:6n-3)	Линолевая (18:2n-6)	γ -линоленовая (18:3n-6)	АК (20:4n-6)
<i>S. pallidum</i>	11,46	3,92	2,48	5,69	0,95	7,00
<i>U. fenestrata</i>	19,42	1,78	2,82	5,73	1,13	1,62
<i>Z. marina</i>	44,82	1,62	0,96	9,41	0,19	0,54

Примечание: ЭПК - эйкозапентаеновая кислота, ДГК - докозагексаеновая кислота, АК - арахидоновая кислота.

Фармакологические исследования на экспериментальной модели аллоксанового диабета. Как видно из таблицы 2, индукция экспериментального диабета аллоксаном вызывает увеличение уровня глюкозы в крови животных в группе с отрицательным контролем на 3,4 ммоль/л по сравнению с интактной группой. Рост уровня глюкозы в крови свидетельствует о существенном повреждении β -клеток поджелудочной железы при индукции диабета аллоксаном. Наиболее эффективным нормализующим действием на уровень глюкозы обладал ПП, который снижал уровень глюкозы по сравнению с отрицательным контролем на 7,5 ммоль/л, высокую корректирующую активность показал также ЭХА: он снизил патологический уровень глюкозы в плазме крови на 5,7 ммоль/л. Сочетание липидного комплекса из *Ulva fenestrata* и ЭХА вызывало падение патологического уровня глюкозы на 4,5 ммоль/л. Комплекс полярных липидов (ПЛ) из *Zostera marina* в сочетании с ЭХА, а также комплекс ПЛ из *Ulva fenestrata* нормализовали содержание глюкозы в плазме крови этих опытных групп до уровня интактного контроля. Применение ПЛ из *Zostera*, а также использование этого липидного комплекса в сочетании с ПП не оказывало существенного влияния на уровень глюкозы в сыворотке крови.

КОРРЕКЦИЯ ОБМЕНА ПРЕПАРАТАМИ ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ

Таблица 2. Оценка корректирующего действия смеси фосфо- и гликолипидов морских макрофитов отдельно и в сочетании с полифенольным препаратом "Люромарин" и эхинохромом А на модели экспериментального аллоксанового диабета.

Группы животных	ГТТ (через 60 мин после введения глюкозы) ммоль/л	МДА ммоль/л	АЛТ ммоль/л×ч	АСТ ммоль/л×ч	ТГ ммоль/л
интактные	6,8±0,9	0,64±0,05	-	-	-
(-) контроль	10,2±1,21	10,26±0,51	2,27±0,41	2,40±0,31	6,24±0,06
Z.m. + ЭХА	6,9±0,33	7,69±0,32	1,92±0,12	1,34±0,06	4,08±0,13
ПП	2,7±0,72	0,16±0,01	3,08±0,16	1,68±0,01	5,07±0,12
Z.m. + ПП	9,7±0,21	0,64±0,01	2,36±0,21	2,60±0,03	11,90±1,9
Z.m.	10,9±1,62	6,41±0,53	4,69±0,33	3,02±0,01	10,74±2,8
U.f. + ЭХА	5,7±0,48	0,64±0,02	1,84±0,08	2,26±0,11	10,90±3,1
ЭХА	4,5±0,21	6,09±0,21	1,49±0,03	1,83±0,02	7,66±2,05
U.f.	6,9±0,61	14,74±1,91	2,59±0,17	2,32±0,12	-

Примечание: Z.m. - *Zostera marina*; U.f. - *Ulva fenestrata*; ПП - полифенольный препарат "Люромарин" из *Zostera marina*; ЭХА - эхинохром А.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в группе отрицательного контроля возрастает в 16 раз по сравнению с группой интактных животных. В опытных группах наиболее эффективными корректорами уровня МДА зарекомендовали себя ПП, ПЛ из *Zostera marina* в сочетании с ПП и ПЛ из *Ulva fenestrata* в сочетании с ЭХА. Эти препараты нормализовали значения МДА в плазме крови экспериментальных групп до показателей у интактных животных. Менее выраженным, но нормализующим действием обладали ПЛ из *Zostera marina* и полигидроксинафтохинон ЭХА, которые снижали уровень МДА по сравнению с отрицательным контролем на 3,85 и 4,17 ммоль/л соответственно. Интересно отметить, что лечебное применение ПЛ из *Zostera marina* в сочетании с ЭХА уменьшало это значение только на 2,57 ммоль/л, а лечение ПЛ из *Ulva fenestrata* не оказывало существенного влияние на уровень МДА в сыворотке крови.

Полученные данные при исследовании активности аминотрансфераз в крови экспериментальных животных свидетельствуют о том, что наиболее эффективным нормализующим действием обладали ЭХА и ПЛ из *Zostera marina* в сочетании с ЭХА, которые снижали активность фермента АЛТ на 0,78 ммоль/л×ч и 0,35 ммоль/л×ч соответственно (табл. 2), а также уменьшали активность АСТ на 0,57 ммоль/л×ч и 1,06 ммоль/л×ч по сравнению с отрицательным контролем. Нормализации активности фермента также способствовало лечебно-профилактическое применение ПЛ из *Ulva fenestrata* в сочетании с ЭХА, которое снижало уровень ферментативной активности АЛТ на 0,44 ммоль/л×ч.

В опытных группах животных, подвергнутых лечебно-профилактическому курсу ПЛ из *Zostera marina* в сочетании с ЭХА уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови снижался по отношению к отрицательному контролю на 2,16 ммоль/л, а в группе ПП - на 1,17 ммоль/л. В остальных опытных группах (ПЛ из *Zostera marina* в сочетании с ПП, ПЛ из *Zostera marina* и *Ulva fenestrata* в сочетании с ЭХА и в группе с ЭХА) мы не отметили значимого влияния указанных выше препаратов на уровень триглицеридов в сыворотке крови по сравнению с отрицательным контролем (табл. 2).

Фармакологические исследования на модели экспериментальной гиперлипидемии. В таблице 3 представлены данные, полученные при исследовании уровня ТГ в сыворотке крови на фоне гиперлипидемии у экспериментальных животных. Из данных видно, что через 24 часа после введения индуктора гиперлипидемии препарата "Тулахорол" содержание ТГ в сыворотке крови мышей с отрицательным контролем увеличивалось в несколько раз, достигая 4,2 ммоль/л, по отношению к группе интактных мышей (0,03 ммоль/л). В группах, проходивших лечение ЭХА, *Ulva fenestrata*, *Ulva fenestrata* в сочетании с ЭХА и *Sargassum pallidum* в сочетании с ПП наблюдалось значительное уменьшение уровня ТГ по сравнению с отрицательным контролем на 4,06 ммоль/л, 4,04 ммоль/л, 4,09 ммоль/л и 3,94 ммоль/л соответственно.

Таблица 3. Оценка корректирующего действия смеси фосфо- и гликолипидов морских макрофитов отдельно и в сочетании с полифенольным препаратом "Люрмарин" и эхинохромом А на экспериментальной модели.

Группы животных	ТГ ммоль/л	ХС ммоль/л	МДА мкмоль/л	АЛТ ммоль/лхч	АСТ ммоль/лхч
интактные	0,03±0	3,3±0,005	0,64±0,003	2,2±0,01	1,9±0,92
(-) контроль	4,2±0,21	4,2±0,01	12,2±0,68	3,7±0,006	16,9±2,31
ЭХА	0,14±0,001	3,2±0,03	2,05±0,05	1,7±0,11	2,3±0,02
Uf.	0,16±0,01	3,7±0,05	0,64±0,009	0,5±0,01	4,4±0,09
Uf. + ЭХА	0,11±0,009	4,0±0,14	6,41±0,019	3,7±0,19	8,3±0,12
Uf. + ПП	8,5±1,65	3,7±0,02	17,3±2,87	1,2±0,12	7,8±0,16
Sр.	8,36±1,32	3,5±0,01	7,7±0,11	2,4±0,16	5,6±0,12
Sр. + ЭХА	5,07±1,56	5,7±0,09	17,9±3,52	1,5±0,11	4,5±0,09
Sр. + ПП	0,26±0,03	5,5±0,11	8,3±0,87	1,2±0,03	6,1±0,08
ПП	-	3,7±0,08	-	0,7±0,001	6,1±0,16

Примечание: Uf. - *Ulva fenestrata*; S.p. - *Sargassum pallidum*; ПП - полифенольный препарат "Люрмарин" из *Zostera marina*; ЭХА - эхинохром А.

После введения индуктора экспериментальной гиперлипидемии уровень МДА в группе с отрицательным контролем увеличивался в 19 раз по отношению к интактным животным. Лечебное применение ЭХА и природного комплекса ПЛ из *Ulva fenestrata* вызывало значимый терапевтический эффект и сопровождалось снижением содержания продуктов ПОЛ в плазме крови экспериментальных животных на 10,15 мкмоль/л и 11,56 мкмоль/л соответственно. Наблюдалась также отчетливая тенденция к нормализации уровня МДА в группах животных с профилактическим применением *Ulva fenestrata* в сочетании с ЭХА, *Sargassum pallidum* и *Sargassum pallidum* в сочетании с ПП.

При исследовании активности аминотрансфераз видно (табл. 3), что активность АЛТ существенно не увеличивалась, в то время как активность АСТ у животных в группе отрицательного контроля возрастала в 8 раз по сравнению с интактной группой. Это связано с тем, что при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) уровень активности АСТ превышает уровень активности АЛТ, так как сердечная мышца содержит незначительное количество АЛТ. Поэтому уровень активности АЛТ в сыворотке крови при ССЗ обычно остаётся в пределах нормы.

Наибольшим корректирующим действием на активность аминотрансфераз обладал препарат ЭХА, он снижал активность АСТ в 5 раз по отношению к отрицательному контролю. Отчетливая тенденция к нормализации активности АСТ в сыворотке крови животных, получавших препарат ЭХА в профилактических целях, позволяет говорить о его кардиопротекторном действии. Положительный эффект также наблюдался при применении ПЛ из *Ulva fenestrata* и ПЛ из *Sargassum pallidum* в сочетании с ЭХА, которые уменьшали активность АСТ примерно в 3 раза. Падение активности АСТ по сравнению с отрицательным контролем давали и остальные препараты: ПП – в 2 раза, а ПЛ из *Ulva fenestrata* в сочетании с биоантиоксидантами (ЭХА, ПП) – в 1,5 раза (табл. 3).

Суммируя результаты проведенных экспериментальных исследований следует отметить, что наибольшим корригирующим действием как на модели аллоксанового диабета, так и на модели гиперлипидемии обладали природные биоантиоксиданты ЭХА, ПП, а также смесь полярных липидов из *Ulva fenestrata* в сочетании с ЭХА. На модели гиперлипидемии наиболее выраженным лечебно-профилактическим действием обладала смесь полярных липидов из *Ulva fenestrata*. Менее эффективным корректором показали себя полярные липиды из *Sargassum pallidum* как отдельно, так и в сочетании с ПП.

Установлено [13], что нарушения липидного и углеводного обмена ведут к развитию метаболического синдрома. Ожирение играет ключевую роль в развитии этой болезни. Подъем уровня липопротеинов, богатых ТГ, – основная причина нарушения липидного метаболизма. Причем диацилглицеролы (ДАГ) – основные продукты первой стадии трансформации полярных липидов в кишечнике, являются эффективными корректорами гиперлипидемии, вызванной повышенным потреблением ТГ. Важно подчеркнуть, что ДАГ предотвращают избыточное накопление жира, увеличивая его расход после приема пищи, тем самым положительно влияя на метаболизм жиров в организме человека.

Биологическую активность морских ДАГ мы связываем также с присутствием в их составе большого количества полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Основная биологическая роль ПНЖК – структурно-функциональная организация клеточных мембран в составе полярных липидов и биосинтез эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов) – медиаторов метаболических реакций. При этом существенным достоинством эйкозаноидов, образуемых из ω -3 ПНЖК, по сравнению с ω -6 ПНЖК, является то, что они часто проявляют ингибирующее действие при развитии воспаления. Поскольку ω -3 жирные кислоты подавляют выработку провоспалительных эйкозаноидов – продуктов трансформации ω -6 жирных кислот, – их можно отнести к потенциальным противовоспалительным агентам [1, 14].

Недавно было описано новое семейство липидных медиаторов, производных ω -3 ПНЖК эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, широко представленных в полярных липидах морских макрофитов, которое получило название резолвины (серии E и D) [15].

Вполне возможно, что действием этих медиаторов также можно объяснить зарегистрированные нами противовоспалительные эффекты производных ω -3 жирных кислот в составе исследованных нами полярных липидов. Кроме этого, модифицированный профиль жирных кислот и медиаторов липидного происхождения может также оказывать существенное влияние на продукцию цитокинов и факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию генов воспаления [15].

Однако точка зрения о том, что производные ω -6 арахидоновой кислоты всегда обладают провоспалительными свойствами, является крайне упрощенной, поскольку некоторые эйкозаноиды обладают противовоспалительной активностью, например простагландин E_2 , ингибирующий продукцию провоспалительных цитокинов, лейкотриенов и липоксина A_4 , способствующего воспалению [15].

Механизм противовоспалительного действия ПНЖК носит сложный характер и реализуется разными путями. Комплекс полярных липидов из *Ulva fenestrata* показал самый лучший положительный терапевтический эффект на модели гиперлипидемии из всех исследованных смесей полярных липидов. Указанный эффект возможно связать с тем, что полярные липиды из *Ulva fenestrata* имеют молярное соотношение ω -3/ ω -6 ПНЖК, равное 3:1, которое более оптимально, чем соотношения 5:1 и 1,3:1 у *Zostera marina* и *Sargassum pallidum* соответственно.

На экспериментальных моделях аллоксанового диабета и гиперлипидемии нами было отмечено четкое положительное терапевтическое действие ЭХА, который нормализовал биохимические показатели в плазме крови животных по сравнению отрицательным контролем. 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 пероксирадикалы, но и уменьшает концентрацию инициатора окисления путем хелатирования ионов Fe^{2+} [4]. Ключевую роль в антирадикальной активности и хелаторных свойств ЭХА, впрочем, как и его редокс-превращения и автоокисление определяют гидроксигруппы во 2-, 3- и 7-м положениях [16]. Эффекты ЭХА связаны с его высоким окислительно-восстановительным потенциалом. При окислении этого полигидроксинафтохинона кислородом в присутствии ионов Ca^{2+} регистрируется образование перекиси водорода [17]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что H_2O_2 в оптимальных физиологических концентрациях может играть роль вторичного посредника во внутриклеточной сигнализации и передаче сигналов для межклеточного взаимодействия [18]. Можно предположить, что образующиеся под влиянием ЭХА физиологические концентрации перекиси водорода (рисунок), могут участвовать во внутриклеточной сигнализации и адаптации, регулируя, прежде всего, экспрессию комплекса генов и синтез белков-ферментов стресс- и антиоксидантной системы защиты клеток.

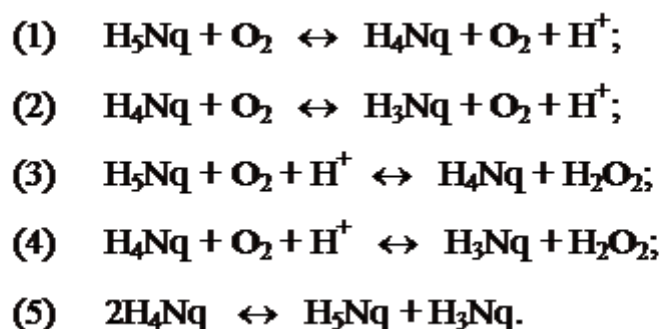


Рисунок.

Схема автоокисления эхинохрома А, где H_5Nq - эхинохром А, H_4Nq - нафтосемихинон эхинохрома А, H_3Nq - тетракетон.

Полученные нами экспериментальные данные позволяют предположить следующие механизмы действия ЭХА при нарушениях липидного и углеводного обменов: 1) ЭХА усиливает метаболизм глюкозы, уменьшая его количество в крови; 2) ЭХА взаимодействует с ДТ-диафоразой эндотелиальных клеток сосудов, продуцируя H_2O_2 ; 3) H_2O_2 – обладает вазодилатацией (сосудорасширяющим действием); 4) H_2O_2 – в условиях ишемии и гипоксии дополнительный источник получения кислорода клетками за счёт функционирования каталазы; 5) H_2O_2 выступает в роли сигнальной молекулы и вызывает резкое усиление синтеза разных видов PPAR – главных регуляторов углеводного и липидного обмена [16].

Полифенольный препарат “Люромарин”, также как ЭХА, обладает выраженным антидиабетическим и антигиперлипидемическим действием, способствуя существенной нормализации клинических показателей в плазме крови по сравнению с нелечеными животными.

Можно предположить, что положительный эффект препарата “Люромарин”, который состоит из ЛТ и РК, связан с отмеченным ранее модулирующим действием этих полифенольных соединений на различные изоформы PPAR. Изоформы PPAR α , δ и γ - это клеточные рецепторы, которые играют ключевую роль в защите от патологий, возникающих при развитии метаболического синдрома. Вслед за активацией разные изоформы PPAR формируют гетеродимеры с ретиноид-Х рецепторами, которые могут связываться со звеньями ответа PPAR в промоторной области экспрессируемого гена и модулировать (повышать или понижать) их транскрипцию. PPAR γ преимущественно экспрессируется в жировой ткани и используется для лечения сахарного диабета 2 типа. Антагонисты PPAR γ препятствуют ожирению и обладают антидиабетической активностью. Экспрессия PPAR α происходит главным образом в печени, буром жире, почках, сердце и скелетной мускулатуре. Активация PPAR α стимулирует экспрессию липопротеинлипазы и наблюдаемый в этом случае резкий подъём уровня этого фермента ведёт к понижению уровня триглицеридов в хиломикронах и в липопротеинах очень низкой плотности. Кроме того, активация PPAR α приводит к увеличению уровня холестерина-липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) путём увеличения экспрессии печеночного аполипопротеина А-I и II и содействует переходу холестерина из клеток к ЛПВП [3]. PPAR δ экспрессируется повсеместно. Его активация на клеточном уровне увеличивает окисление жирных кислот и расход энергии в мышцах, стимулирует липогенез в адипоцитах и уменьшает продукцию глюкозы. При этом в организме улучшается липопротеиновый профиль, снижаются уровень триглицеридов и инсулинорезистентность. Поэтому неслучайно PPAR δ выступает в качестве мишени для потенциальных препаратов при лечении ожирения. Все три подтипа PPAR играют роль в улучшении гиперлипидемического статуса, прежде всего через ингибирование воспаления [6, 19].

Кроме того, ранее было показано [20], что РК и ЛТ обеспечивают улавливание, стабилизацию и обезвреживание активных форм кислорода, защищая белки, ферменты и ДНК от их прямого действия, а также оказывают противовоспалительное действие по разным внутриклеточным биохимическим путям: 1) ингибируют образование ферментов (фосфолипаза А₂, циклооксигеназа, липоксигеназа), принимающих участие в образовании эйкозаноидов. Вследствие этого уменьшается содержание провоспалительных молекул (простагландинов, лейкотриенов); 2) ингибируют факторы активации транскрипции, модулирующие экспрессию провоспалительных генов (циклооксигеназы-2, индуцибельной NO синтазы, фактора некроза опухоли- α , а также интерлейкинов-1 β и -6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ. Полученные нами результаты позволяют предположить, что признаки воспаления можно уменьшать, манипулируя соотношением ω -3/ ω -6 жирных кислот, а также ингибировать пути индукции воспалительных процессов в организме, нейтрализовать активные формы кислорода и блокировать цепные реакции, добавляя биоантиоксиданты. При этом необходимо найти оптимальное сочетание полярных липидов и антиоксидантов разной химической природы, чтобы получить наилучший терапевтический эффект.

Таким образом, определение оптимальных соотношений полярных липидов, содержащих ω -3 и ω -6 жирные кислоты и различных биоантиоксидантов, а также выяснение особенностей механизма их действия при совместном применении, является важной основой для наиболее рационального их применения в качестве лечебно-профилактических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Calder P.C.* (2006) *Am. J. Clinical Nutrition*, **83**, 1505-1519.
2. *Bays H.E., Goldberg R.B., Truitt K.E., Jones M.R.* (2008) *Arch. Intern. Med.*, **168**, 1975-1983.
3. *Mueller M., Lukas B., Novak J., Simoncini T., Genazzani A.R., Jungbauer A.* (2008) *J. Agric. Food Chem.*, **56**(24), 11621-11630.
4. *Lebedev A.V.* (2008) *Hemoglobin*, **32**, 79-165.
5. *Ding L., Jin D., Chen X.* (2009) *J. Nutr. Biochem.*, **21**, 941-947.
6. *Barbier O., Torra I.P., Duguay Y., Blanquart C., Fruchart J.C., Glineur C., Staels B.* (2002) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **22**(5), 717-722.
7. *Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H.* (1957) *J. Biol. Chem.*, **226**, 497-509.
8. *Sanina N.M., Goncharova S.N., Kostetsky E.Y.* (2004) *Phytochemistry*, **65**, 721-730.
9. *Максимов О.Б., Кулеш Н.И., Горовой П.Г.* (2002) Полифенолы дальневосточных растений. Владивосток: Дальнаука, с. 332
10. *Nishibori K.* (1961) *Nature*, **192**, 1293-1294.
11. *Попов А.М., Бурцева Т.И., Семенова Н.В., Ли И.А., Козловская Э.П.* (2003) Биомед. химия, **49**, 394-400.
12. *Тутельян В.А., Суханов Б.П., Австриевский А.Н.* (1999) в кн.: Биологически активные добавки в питании человека (оценка качества и безопасности, эффективность, характеристика, применение в профилактической и клинической медицине) Томск, Изд-во НТЛ, сс. 279-280.
13. *Yanai H., Tomono Y., Ito K., Furutani N., Yoshida H., Tada N.* (2007) *Nutr. J.*, **6**, 43-57.
14. *Baylin A., Kim M.K., Donovan-Palmer A., Siles X., Dougherty L., Tocco P., Campos H.* (2005) *Am. J. Epidemiol.*, **162**, 373-381.
15. *Calder P.C.* (2009) *Biochimie*, **91**(6), 791-795.
16. *Кривошапко О.Н., Попов А.М., Артюков А.А.* (2009) Здоровье. Медицинская экология. Наука, №4-5, 85-88
17. *Perry G., Epel D.* (1981) *Exp. Cell Res.*, **134**, 65-72.
18. *Veal E.A., Day A.M., Morgan B.A.* (2007) *Mol. Cell.*, **26**(1), 1-14.
19. *Jay M.A., Ren J.* (2007) *Curr Diabetes Rev.*, **3**(1), 33-39.
20. *Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S.* (2004) *J. Pharmacol. Sci.*, **96**, 229-245.

Поступила: 12. 01. 2010.

PARTICULARITIES OF CORRECTIVE ACTION OF POLAR LIPIDS
AND BIOANTIOXIDANTS FROM SEA HYDROBIONTS AT IMBALANCES OF LIPID
AND CARBOHYDRATE METABOLISM

O.N. Krivoshapko¹, A.M. Popov¹, A.A. Artyukov¹, E.Y. Kostetsky²

¹Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Science,
pr. 100-let Vladivostoku, 159, Vladivostok, 690022 Russia; tel.: (4232)311661; fax: (4232)314050;
e-mail: popovam@piboc.dvo.ru

²Far East State University, Vladivostok

A total mixture of phospho- and glycolipids from sea macrophytes *Sargassum pallidum*, *Ulva fenestrata*, *Zostera marina* was separated and the fatty acid composition was determined. Biological activity of the mixtures of polar lipids and natural antioxidants echinochrome A from flat sea urchin *Scaphechinus mirabilis* and polyphenolic complex from sea grass *Zostera marina* was studied in rats with experimental model of atherosclerosis and diabetes. These experiments revealed optimal compositions for mixtures of polar lipids and antioxidants, which possess high medical-corrective activity. Proposed mechanisms of action of the polar lipids (containing different polyunsaturated fatty acids) and antioxidants studied are presented. These compositions may be used for creation of new biologically-active additives and drugs.

Key words: polar lipids, luteolin, rosmarinic acid, diabetes, hyperlipidemia, 1, 4-naphthoquinones.