

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ ФУКОИДАНА НА УРОВЕНЬ И ДИНАМИКУ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МЫШЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ,
ИНДУЦИРОВАННОЙ Р-407Кузнецова Т.А.¹, Персиянова Е.В.¹, Макаренкова И.Д.¹, Беседнова Н.Н.¹,
Меньшова Р.В.², Звягинцева Т.Н.²¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова²Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

АННОТАЦИЯ

Цель: изучить влияние фукоидана (сульфатированного полисахарида из бурых водорослей) на динамику показателей липидного обмена мышей на модели дислипидемии, индуцированной полноксамером Р-407. **Материалы и методы.** В работе использовали фукоидан, выделенный из бурой водоросли *Fucus evanescens*, с молекулярной массой 160 кДа. Экспериментальные исследования проводили на неинбредных белых мышах. Модель дислипидемии и атеросклероза у животных вызывали внутрибрюшинным введением полноксамера 407 (Р-407). **Результаты.** В условиях дислипидемии выявлена способность фукоидана нормализовать основные показатели липидного обмена у мышей (уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и очень низкой плотности в сыворотке крови). **Заключение.** Выявленные в экспериментах нормализующие эффекты позволяют рассматривать фукоидан в качестве основы при разработке новых биопрепаратов с липидкорректирующим действием и рекомендовать к дальнейшему изучению в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, полноксамер-407, липиды крови, фукоидан.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной заболеваемости и общей смертности населения является атеросклероз. Это заболевание характеризуется поражением крупных сосудов, образованием атеросклеротических бляшек, сужением просвета артерий, и как следствие, нарушением кровоснабжения органов и

тканей. Нарушение обмена липидов в организме, сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в интима сосудов, является одним из ключевых механизмов развития атеросклероза. В этой связи актуальной проблемой как для Дальневосточного региона России, так и мирового научного сообщества, остается поиск био-

Кузнецова Татьяна Алексеевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией иммунологии, «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1, тел. (423) 244-24-46, e-mail: takuznets@mail.ru

Персиянова Елена Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П.Сомова», тел. (423) 244-24-46, e-mail: helen-pers@yandex.ru

Макаренкова Илона Дамировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии, «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», тел. (423) 244-24-46, e-mail: ilona_m@mail.ru

Беседнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук, проф., академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П.Сомова», тел. (423) 244-24-46, e-mail: besednoff_lev@mail.ru

Меньшова Роза Владимировна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, Проспект 100 лет Владивостоку, 159, тел. (423) 231-07-05; e-mail: menshova-r@yandex.ru

Звягинцева Татьяна Николаевна, д-р химических наук, главный научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, тел. (423) 231-07-05; e-mail: zuyag@piboc.dvo.ru

Адрес для корреспонденции: Кузнецова Татьяна Алексеевна. Домашний адрес: 690013, г. Владивосток, ул. Адм. Кузнецова, д. 90, кв. 117. тел. (423) 244-24-46; e-mail: takuznets@mail.ru

Работа выполнена в рамках проекта 15-1-5-011 – Сульфатированные полисахариды бурых водорослей как основа для создания мишень-ориентированных лекарственных средств терапии заболеваний сердечнососудистой системы.

логически активных веществ (БАВ), в том числе из морских гидробионтов, для разработки на их основе новых лекарственных форм противовоспалительного и антидислипидемического действия.

Фукоиданы – сульфатированные полисахариды из бурых водорослей относятся к числу нетоксичных и безопасных БАВ природного происхождения с огромным потенциалом биологического действия [1-3]. Эти соединения оказывают ряд полезных фармакологических эффектов, таких, как антиоксидантный, противовоспалительный, антиэндотоксический, антикоагулянтный, иммуномодулирующий, а также гиподислипидемический, гипогликемический и др. [4-7]. В связи с этим, фукоиданы представляют перспективную основу для разработки различных биопрепаратов [3-5].

На различных экспериментальных моделях рядом авторов показано, что фукоиданы из бурых водорослей способствуют нормализации обменных процессов, в том числе липидного обмена [8, 9].

Цель настоящей работы – изучение влияния фукоидана на уровень и динамику показателей липидного обмена у мышей на модели дислипидемии, индуцированной полоксамером-407.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали фукоидан, сульфатированный полисахарид, выделенный из бурой водоросли *Fucus evanescens* Охотского моря и любезно предоставленный сотрудниками лаборатории химии ферментов ТИБОХ ДВО РАН [10]. По химической структуре это 1→3;1→4-α-L-фукан с молекулярной массой 160 кДа, его моносахаридный состав представлен фукозой, галактозой, ксилозой соответственно 88,4; 6,0; 1,8 моль % [10].

Экспериментальные исследования проводили на неинбредных белых мышах. Работа выполнена с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах. Выведение животных из опыта осуществляли с использованием эфирного наркоза.

Острую и хроническую токсичность фукоидана определяли у мышей-самцов массой 14-16 г при парентеральном способе введения в дозах 5, 50 и 100 мг/кг и пероральном – в дозах 5, 50 и 250 мг/кг (по 10 особей в группе) в соответствии с нормативным правовым актом [11]. Контрольным животным вводили 0,85% раствор NaCl. Осуществляли визуальное наблюдение в течение 21 дня с оценкой внешнего вида животных, выживаемости, массы тела. Исследовали патоморфологические изменения в органах мышей (сердце, печень, почки, легкие) под действием фукоидана. С этой целью иссекали образцы органов, фиксировали в 10% нейтральном растворе забуференного параформальдегида (формалина). Провод-

ку в гистологическом автомате и заливку в парафин осуществляли стандартным методом. Из каждого образца готовили 3-5 срезов, которые окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. Просмотр препаратов и микрофото съемку проводили на микроскопе марки «Amplime», Германия.

Модель дислипидемии и атеросклероза у мышей массой 20-22 г вызывали внутрибрюшинным введением полоксамера 407 (P-407 или Pluronic F-127 «Sigma») в дозе 500 мг/кг в течение 3-х дней [12]. Были сформированы три экспериментальные группы животных по 30 мышей в каждой: 1-я группа – животные, у которых воспроизводили модель дислипидемии и атеросклероза; 2-я группа – животные, у которых воспроизводили модель дислипидемии и атеросклероза с последующим пероральным (*per os*) назначением фукоидана в течение 30 дней (100 мг/кг или 2 мг/мышь в 0,05 мл); 3-я группа – животные, которым внутрибрюшинно вводили 0,85% раствор NaCl (контроль). Вскрытие животных осуществляли в динамике через 3, 15 и 30 дней после последней инъекции P-407.

Показатели липидного обмена исследовали с помощью автоматического анализатора ChemWell 2910 (Combi), США. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с использованием наборов фирмы «Analyticon», Германия.

Содержание холестерина в липопротеинах низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда (1972) при концентрации триглицеридов не выше 4,5 ммоль/л: ХС ЛПНП = ОХС – ХС ЛПВП – ХС ЛПОНП, ммоль/л; ХС ЛПОНП = ТГ/2,2, ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: КА = (ОХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП.

Цифровые данные подвергались статистической обработке с помощью пакета программы «Statistica-7». Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке острой токсичности фукоидана на протяжении всего срока эксперимента общее состояние, внешний вид и активность мышей оставались без изменений. Показатели массы тела у животных, получавших фукоидан, статистически значимо не отличались от таковых в контрольной группе, что свидетельствует об отсутствии у фукоидана токсических свойств в исследованном диапазоне доз (табл. 1). В течение продолжительного (4 недели) внутрибрюшинного введения фукоидана мышам в дозе 5 мг или *per os* в дозе 50 мг все мыши оставались живы, существенных изменений в поведении и двигательной активности не наблюдалось. Масса тела животных из-

Таблица 1

Динамика изменения массы тела мышей при однократном введении фукоидана

Доза фукоидана, способ введения	Масса тела животных, г (M±m)			
	Исходная	5 день	10 день	21 день
5 мг/кг, в/б	15,7±0,4	16,2±0,4	16,9±0,6	20,2±0,5
50 мг/кг, в/б	15,7±0,3	16,3±0,5	16,8±0,6	20,8±0,5
100 мг/кг, в/б	15,6±0,2	16,1±0,4	16,7±0,5	19,2±0,4
5 мг/кг, per os	15,5±0,3	16,1±0,5	16,8±0,4	20,1±0,4
50 мг/кг, per os	15,6±0,4	16,2±0,6	17,0±0,5	21,2±0,5
250 мг/кг, per os	15,7±0,5	16,2±0,5	17,0±0,5	20,4±0,4
Контроль	15,7±0,3	16,2±0,4	16,9±0,4	19,4±0,3

Примечание. M±m – средние показатели массы; n=10 на каждый срок; в/б – внутривентральное введение; per os – пероральное введение; контрольным животным вводили 0,85% раствор NaCl; все значения p>0,05 (различия не являются статистически значимыми по отношению к контролю).

менялась аналогично таковой в контрольной группе. Отмечено, что продолжительное введение фукоидана per os способствовало улучшению состояния волосяного покрова (шерсть животных становилась более густой и приобретала блеск).

Данные патоморфологического исследования свидетельствовали об отсутствии нарушений кровообращения, воспалительных экссудатов, выпотов, некробиотических изменений тканей и органов у мышей, получавших фукоидан.

Полученные результаты демонстрируют, что фукоидан не токсичен в исследуемом диапазоне доз от 5 до 250 мг/кг при парентеральном введении и при условии применения per os.

При исследовании показателей липидного спектра крови у мышей 1-й группы на 3 сут после последней инъекции P-407 выявлено нарушение липидного обмена. Так, в сыворотке этих животных уровни ОХС – 7,61 ммоль/л, ТГ – 3,69 ммоль/л, ХС

ЛПОНП – 1,68 ммоль/л значительно превышали таковые показатели в контрольной 3-й группе – 2,38 ммоль/л (p<0,01), 1,48 ммоль/л (p<0,01), 0,67 ммоль/л (p<0,05), соответственно, что привело к увеличению КА до 2,64 (p<0,05). Через 15 и 30 сут наблюдения ТГ у животных этой группы оставались на высоком уровне (p<0,05), в сравнении с контролем, тогда как остальные показатели приблизились к показателям у контрольных животных в 3-й группе (табл. 2).

На фоне перорального приема фукоидана во 2-й группе, по сравнению с 1-й группой, у животных уже через 3 дня наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП и КА на 38,1% (p<0,01) и 66,0% (p<0,01), соответственно. Через 15 дней отмечены повышенный уровень ХС ЛПВП на 52,5% (p<0,01), более низкие значения ТГ на 66,9% (p<0,01) и ХС ЛПОНП на 67,1% (p<0,01), КА в 3,8 раза (p<0,01) в сравнении с 1-й группой. Под влиянием месячного курса приема фукоидана у мышей сохранялись вдвое более низ-

Таблица 2

Влияние перорального введения фукоидана на динамику показателей липидного обмена мышей при дислипидемии, индуцированной P-407

Показатели	Модель дислипидемии и атеросклероза (M±δ) (группа 1)			Модель дислипидемии и атеросклероза + фукоидан (M±δ) (группа 2)			Контроль (M±δ) (группа 3)
	3 дня	15 дней	30 дней	3 дня	15 дней	30 дней	
ОХС, ммоль/л	7,61±0,53**	2,51±0,16	2,51±0,55	² 6,88±0,59*	2,81±0,18	2,37±0,51	2,38±0,39
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,09±0,12	1,60±0,27	1,64±0,15	2,46±0,16*	¹ 2,44±0,14*	1,81±0,15	1,73±0,15
ТГ, ммоль/л	3,69±0,33**	2,57±0,59*	2,39±0,53*	3,21±0,24*	¹ 1,54±0,41	¹ 1,14±0,41	1,48±0,24
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,84±0,43	-	-	¹ 2,76±0,21	-	0,04±0,001	-
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,68±0,18*	1,17±0,21	1,08±0,12	1,46±0,12*	¹ 0,7±0,001	¹ 0,52±0,06	0,67±0,08
КА	2,64±0,24*	0,57±0,045	0,53±0,08	¹ 1,59±0,17*	¹ 0,15±0,014*	0,31±0,05	0,38±0,041

Примечание. M±δ – средние показатели; n=10 на каждый срок; достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой: ** - p < 0,01; * - p < 0,05; достоверность различий показателей группы 2 в сравнении с группой 1 к соответствующему сроку: ¹ p < 0,01; ² - p < 0,001; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

кие уровни ТГ – 1,14 ммоль/л и ХС ЛПОНП – 0,52 ммоль/л по сравнению с 1-й группой (2,39 ммоль/л и 1,08 ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$)), которые статистически значимо не отличались к этому сроку (30-й день) от показателей у животных 3-й контрольной группы.

Таким образом, на модели дислипидемии у мышей, индуцированной Р-407, выявлена способность фукоидана, нетоксичного сульфатированного полисахарида из бурой водоросли *Fucus evanescens*, при пероральном применении нормализовать основные показатели липидного обмена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее на модели алиментарной гиперхолестеринемии, индуцированной атерогенной диетой (порошок холестерина, сало, высокоуглеводные продукты), нами было показано, что под влиянием 2-х месячного курса перорального приема препарата, содержащего фукоидан, у животных наблюдалась нормализация основных показателей липидного и углеводного обмена, активности ферментов аминотрансфераз [6].

В настоящей работе использована модель гиперлипидемии и атеросклероза, индуцированная полноксамером 407 – синтетическим поверхностно-активным веществом. Воспроизведение у экспериментальных животных (мыши, крысы, хомяки, кролики) Р-407-индуцированной модели дислипидемии (как при однократном, так и длительном введении), характеризуется в первую очередь увеличением сывороточных триглицеридов, общего холестерина, свободного холестерина, эфиров холестерина, свободных жирных кислот и уровней аполипопротеина В, а состояние гиперлипидемии поддерживается на стабильно устойчивом уровне. Высокий уровень триглицеридов плазмы крови исследователи объясняют угнетением фермента липопротеинлипазы, ответственного за деградацию триглицеридов [13-15].

Также Р-407-индуцированную гиперлипидемию связывают с повышением активности фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, отвечающего за транспорт холестерина и обмена веществ [13]. Как *in vitro*, так и *in vivo* полноксамер 407 подавляет активность и других критических липаз, участвующих в метаболизме липидов (эндотелиальной, печеночной, панкреатической) [12, 14, 15].

В механизмах действия Р-407 по повышению общего холестерина в плазме крови при острой липемии имеет место и его косвенное влияние на повышение синтеза и активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы печени, предшественника ключевой стадии синтеза холестерина [12].

Показано, что Р-407 приводит к дисфункции ЛПВП, что сказывалось на уменьшении активности

антиоксидантных ферментов, связанных с ЛПВП, к повышению концентрации ранних биомаркеров ишемической болезни сердца – растворимых молекул межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), молекул сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1) и Е-селектина (sE-selectin) [12, 16]. По мнению этих авторов, ряд данных событий способствует развитию дислипидемии и последующему формированию атеросклеротических поражений аорты.

Методом световой и электронной микроскопии показано, что при однократном введении Р-407 (через сутки) в полутонких срезах печени мышей появлялись гранулемы, расширялись синусоиды, повышалась численность, гетерогенность макрофагов. При этом макрофаги резко увеличивались в размере, их цитоплазма заполнялась липидным материалом, который придавал им пенистый вид [17]. При введении Р-407 (дважды в неделю в течение месяца) выявлены признаки внутрипеченочного холестаза и частичного некроза клеток паренхимы печени у мышей, в гепатоцитах развивались зоны без внутриклеточных органелл и с несколькими крупными вакуолями, содержащие электронно-легкий материал (жир) [18]. Эти авторы предполагают, что жировое перерождение печени (гепатоз) возникает за счет поглощения макрофагами повышенного уровня циркулирующих сывороточных липопротеинов, и внутрисомальным накоплением их и самого Р-407.

В исследованиях на аналогичной модели получены результаты, которые показали, что острая липемия у мышей, вызываемая однократным введением Р-407 в дозе 300 мг/кг, сопровождалась увеличением активности фермента хитотриозидазы сыворотки крови через 24 часа, как одного из показателей атеросклероза, которая коррелировала с повышенным уровнем общего холестерина и триглицеридов. Предварительное введение животным (1-3)-b-D-гликана предотвращало увеличение активности хитотриозидазы, вероятно, за счет его гиполипидемического действия [19].

Учитывая полученные нами данные и литературные сведения по механизмам гиполипидемического действия фукоиданов, можно сделать предположение об их способности ингибировать аккумуляцию липидов путем стимуляции липолиза в клетках жировой ткани адипоцитах, ингибировать адипогенез и дифференцировку адипоцитов, либо стимулировать внутриклеточный транспорт липопротеинлипазы и уменьшать деградацию этого фермента в адипоцитах [9, 20, 21]. Возможно, имеет место способность фукоиданов связывать холестерин и желчные кислоты, участвующие в транспорте жиров из кишечника в кровь [21]. Следует отметить особое значение выявленного нами снижения уровня ТГ под влиянием фукоидана, поскольку, как известно, при жировой инфильтрации печени макроvesикулярного типа ТГ

обычно выступают в качестве аккумулируемых липидов. Это связано с тем, что ТГ печени имеют самую высокую скорость оборота из всех эфиров жирных кислот печени, а также с отсутствием регуляции потребления жирных кислот печенью по механизму торможения обратной связи. Одной из причин накопления ТГ в печени при полноксамер-индуцированной дислипидемии может быть усиление их синтеза, вследствие повышения активности триглицеридсинтетазы, следовательно, можно предположить влияние фукоидана и на этот фермент.

Способность фукоидана к нормализации основных показателей липидного обмена позволяет рассматривать этот БАВ в качестве основы при разработке новых биопрепаратов с липидкорректирующим действием и рекомендовать к дальнейшему изучению в экспериментальных и клинических исследованиях.

ВЫВОДЫ

Фукоидан, сульфатированный полисахарид, выделенный из бурой водоросли *Fucus evanescens*, не токсичен при внутрибрюшинном введении мышам в дозах 5 - 100 мг/кг и при условии применения *per os* в дозах 5 - 250 мг/кг.

При пероральном введении фукоидана мышам с дислипидемией, индуцированной Р-407, выявлено его липидкорректирующее влияние, которое через 3 дня проявлялось снижением уровня ХС ЛПНП; через 15 дней – снижением ТГ и ХС ЛПОНП, повышением уровня ХС ЛПВП по сравнению с группой животных с дислипидемией, не получавших фукоидан; через 30 дней – нормализацией ТГ и ХС ЛПОНП до уровня показателей контрольной группы без дислипидемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Li N., Zhang Q., Song J. Toxicological evaluation of fucoidan extracted from *Laminaria japonica* in Wistar rats // Food Chem. Toxicol. 2005. Vol. 43. P. 421–426.
2. Kim K.J., Lee O.H., Lee B.Y. Genotoxicity studies on fucoidan from Sporophyll of *Undaria pinnatifida* // Food Chem. Toxicol. 2010. Vol. 48. P. 1101–1104.
3. Udani J., Hesslink R. The potential use of fucoidans from brown seaweed as a dietary supplement // J. Nutr. Food Sci. 2012. Vol. 2. N 10. 6 p.
4. Jiao G., Yu G., Zhang J., Ewart H.S. Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae // Mar. Drugs. 2011. Vol. 9. P. 196–223.
5. Ngo D.H., Kim S.K. Sulfated polysaccharides as bioactive agents from marine algae // Int. J. Biol. Macromol. 2013. Vol. 62. P. 70–75.
6. 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.
7. Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Gerbst A.G. et al. Anticoagulant and antithrombotic activities of modified xylofucan sulfate from the brown alga *Punctaria plantaginea* // Carbohydr. Polym. 2016. Vol. 136. P. 826–833.
8. Huang L., Wen K., Gao X., Liu Y. Hypolipidemic effect of fucoidan from *Laminaria japonica* in hyperlipidemic rats // Pharm. Biol. 2010. Vol. 48. P. 422–426.
9. Park M.K., Jung U., Roh C. Fucoidan from marine brown algae inhibits lipid accumulation // Mar. Drugs. 2011. Vol. 9. P. 1359–1367.
10. Anastuyuk S.D., Shevchenko N.M., Dmitrenok P.S., Zvyagintseva T.N. Structural similarities of fucoidans from brown algae *Silvetia babingtonii* and *Fucus evanescens*, determined by tandem MALDI-TOF mass spectrometry // Carbohydr. Res. 2012. Vol. 358. P. 78–81.
11. «Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов. Санитарные правила. СП 3.3.2.561-96» (утв. постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 31.10.96 № 33).
12. Johnston T.P. Poloxamer 407 as a general lipase inhibitor: its implications in lipid metabolism and atheroma formation in C57BL/6 mice // J. Pharm. Pharmacol. 2010. Vol. 62, № 12. P. 1807–1812.
13. Wasan K.M., Subramanian R., Kwong M. et al. Poloxamer 407-mediated alterations in the activities of enzymes regulating lipid metabolism in rats // J. Pharm. Pharm. Sci. 2003. Vol. 6. P. 189–197.
14. Johnston T.P. The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004. Vol. 43. P. 595–606.
15. Tanaka H., Ishida T., Johnston T.P. et al. Role of endothelial lipase in plasma HDL levels in a murine model of hypertriglyceridemia // J. Atheroscler. Thromb. 2009. Vol. 16. P. 327–338.
16. Yasuda T., Johnston T.P., Shinohara M. et al. The effect of poloxamer 407 on the functional properties of HDL in mice // J. Pharm. Pharmacol. 2012. Vol. 64. P. 677–687.
17. Логинова В.М., Тузиков Ф.В., Тузикова Н.А. и др. Влияние полноксамера 407 на фракционный и субфракционный состав липопротеинов сыворотки крови мышей // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30, № 5. С. 70–75.
18. Korolenko T.A., Johnston T.P., Tuzikov F.V. et al. Early-stage atherosclerosis in poloxamer 407-induced hyperlipidemic mice: pathological features and changes in the lipid composition of serum lipoprotein fractions and subfractions // Lipids Health Dis. 2016. Vol. 15. 13 p.
19. Pisareva E.E., Goncharova I.A., Tuzikov F. V. et al. Role of changes in serum chitotriosidase activity in mice under conditions of hyperlipidemia and lipid-lowering effect of carboxymethylated (1-3)- β -D-Glycan // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. Vol. 157. P. 555–559.
20. Yokota T., Nagashima M., Ghazizadeh M., Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes // Life. 2009. Vol. 84. P. 523–529.
21. 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. 22. P. 791–797.

EFFECT OF FUCOIDAN ON THE LEVEL AND DYNAMIC OF LIPID METABOLISM PARAMETERS IN P-407 INDUCED DYSLIPIDEMIA

Kuznetsova T.A.¹, Persiyanova E.V.¹, Makarenkova I.D.¹, Besednova N.N.¹, R.V. Menshova, T.N. Zvyagintseva

¹*G.P.Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology*

²*G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry*

The abstract:

Purpose: to study the effect of fucoidan (sulfated polysaccharide from brown algae) on the dynamics of lipid metabolism in the mice model of dyslipidemia induced poloxamer P-407.

Materials and methods. We used fucoidan, extracted from brown algae *Fucus evanescens* with a molecular weight 160 kDa. Experimental studies were conducted on noninbred white mice. The model of dyslipidemia and atherosclerosis in animals was induced by intraperitoneal injection of poloxamer 407 (P-407).

Results. We revealed the ability of *per os* administration of fucoidan to normalize the basic parameters of lipid metabolism in mice with dyslipidemia (serum levels of triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol and very low-density lipoprotein cholesterol).

Conclusion. Revealed experimental results allow to consider the fucoidan as the basis for the development of new biological products with lipid corrective action and to recommend it for further study in experimental and clinical trials.

Keywords: dyslipidemia, atherosclerosis, poloxamer-407, blood lipids, fucoidan.

*Статья поступила 5 мая 2016 г.
Принята в печать 15 мая 2016 г.*