

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЧЕСНОКА, РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ НА ПРИМЕРЕ ОЛИВКОВОГО, ЛЬНЯНОГО И АМАРАНТОВОГО, А ТАКЖЕ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН НА ПРИМЕРЕ ПЕКТИНА, АЛЬГИНАТА И ХИТОЗАНА

А.А.МУХАММЕД, М.Л.МАКСИМОВ

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова,
ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 4, Москва, Россия, 119991*

Аннотация. Являясь этиологической основой большинства сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероз в настоящее время признан наиболее распространённым и социально значимым заболеванием в мире. Помимо возраста, пола, сахарного диабета, курения и гипертонии, в последнее время его всё чаще связывают с такими нарушениями липидного обмена, как дислипидемия и гиперлипидемия. Среди потенциальных гиполипидемических лекарственных средств особое место по праву занимают традиционные натуральные продукты. В свете имеющихся данных литературы, актуальным представляется применение натуральных препаратов на основе чеснока, растительных масел (амарантового, льняного и оливкового), а также пищевых волокон (пектина, альгината и хитозана). В рамках нашей работы, на моделях экспериментальной гиперлипидемии у крыс, порошок чеснока (300мг/кг) достоверно лучше других средств снижал ТГ (-23,7%, -22,8%), хитозан (300мг/кг) достоверно лучше снижал ОХС (-19,1%, -20,8%), а амарантовое масло (5мл/кг) достоверно лучше снижало ЛПНП (-14,3%, -15,0%) и повышало ЛПВП (+13,6%, +12,5%) при уровне значимости $p < 0,05$. Учитывая синергизм, проявляющийся при сочетанном применении природных компонентов, позволяющий усилить полезные свойства каждого, не менее актуальным представляется применение натурального поликомпонентного комплекса на основе самых эффективных сочетаний изучаемых объектов. При сравнительном изучении гиполипидемических свойств парных комбинаций исследуемых средств на моделях экспериментальной гиперлипидемии у крыс, достоверно лучший гиполипидемический эффект был выявлен у сочетаний порошок чеснока/амарантовое масло (300мг/5мл) ($KA=0,98 \pm 0,02$, $1,11 \pm 0,01$), хитозан/амарантовое масло (300мг/5мл) ($KA=1,01 \pm 0,03$, $1,19 \pm 0,02$), при уровне значимости $p < 0,05$. При дальнейшем изучении гиполипидемических свойств комплекса порошок чеснока/амарантовое масло/хитозан (300мг/5мл/300мг) на моделях экспериментальной гиперлипидемии у крыс, у сочетания был выявлен достоверно лучший гиполипидемический эффект. Комплекс достоверно снижал уровни ОХС (-21,7%, -23,0%), ТГ (-20%, -20,9%), ЛПНП (-16,5%, -16,0%) и повышал уровень ЛПВП (+12,3%, +12,6%) при уровне значимости $p < 0,05$.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперлипидемия, дислипидемия, полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3, пищевые волокна, лечение, профилактика, ишемическая болезнь сердца, неправильное питание, холестерин, чеснок, амарантовое масло, хитозан, сквален, альгинат, пектин, оливковое масло, льняное масло

THE STUDY OF HYPOLIPIDEMIAS PROPERTIES OF GARLIC, VEGETABLE OILS (OLIVE, FLAX AND AMARANTH) AND DIETARY FIBER ON THE EXAMPLE OF PECTIN, ALGINATE AND CHITOSAN

A.A. MUKHAMMED, M.L. MAKSIMOV

*The 1st Moscow State I.M. Sechenov Medical University,
Str. Large pirogovskaya 2, building 4, Moscow, Russia, 119991*

Abstract. The atherosclerosis as the etiological basis of most cardiovascular diseases, is now recognized as the most common and socially significant pathology in the world. In addition to age, sex, diabetes, smoking, hypertension, the atherosclerosis nowadays is increasingly associated with lipid metabolism disorders such as dyslipidemia and hyperlipidemia. Among potential lipid-lowering drugs the traditional natural products have been rightfully occupying a special place. According to literature data, the use of natural preparations on the basis of garlic, vegetable oils (amaranth, flax and olive), and dietary fiber (pectin, alginate and chitosan) is relevant. In this study, the natural drugs used in rats with experimental hyperlipidemia, the results of use of garlic powder (300mg/kg) showed the most significant decrease of TG (-23.7%, -22.8%). The use of chitosan (300mg/kg) better lowered total cholesterol (-19.1%, 20, 8C%), amaranth oil (5ml/kg) significantly better lowered LDL (-14.3%, -15.0%) and increased HDL (+13.6%, +12.5%) at the significance level of $p < 0.05$. The synergism is manifested when combined application of natural components and allows to enhancing the beneficial properties of each component, so the use of natural multicomponent complex on the basis of the most effective combinations of the studied objects is relevant. A comparative study of lipid-lowering properties of paired combinations of studied preparations on experimental hyperlipidemia models in rats allowed to revealing best lipid-lowering effect in combinations of garlic powder / amaranth oil (300mg/5ml) ($KA = 0,98 \pm 0,02$, $1,11 \pm 0,01$); and chitosan / amaranth oil (300mg/5ml) ($KA=1,01 \pm 0,03$, $1,19 \pm 0,02$)

at $p < 0.05$. Further study of lipid-lowering properties of complex garlic powder/ amaranth oil/ chitosan (300 mg/5ml/300mg) in experimental models hyperlipidemia rats was revealed significantly better lipid-lowering effect. The complex was significantly reduced levels of total cholesterol (-21,7%, -23,0%), TG (-20%, -20,9%), LDL (-16,5%, -16,0%) and increased levels of HDL (+12,3%, +12,6%) at the significance level of $p < 0.05$.

Key words: atherosclerosis, hyperlipidemia, dyslipidemia, polyunsaturated fatty acids, omega-3, dietary fiber, treatment, prevention, prophylaxis, coronary heart disease, poor diet, cholesterol, garlic, amaranth oil, chitosan, squalene, alginates, pectin, olive oil, flax oil.

Являясь этиологической основой большинства *сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), атеросклероз (АС)* признан «неинфекционной пандемией XXI века» [24]. В настоящее время АС – наиболее распространённое и социально значимое заболевание в мире, а его клинические проявления, ведущее место среди которых занимают *ишемическая болезнь сердца (ИБС)* и *острый инфаркт миокарда (ОИМ)*, в течение последних десятилетий прочно занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах [30].

АС – это традиционно известное последствие нарушений липидного обмена (дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглице-ридемии) и снижения эластичности сосудов различного калибра [14]. Статины, ингибиторы *3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы)*, являются неотъемлемым компонентом стратегии сердечно-сосудистой профилактики. Ввиду широкого применения статинов [28], всё чаще обсуждаемых в литературе вызванных ими и другими химическими гипополипидемическими средствами побочных явлений [19], актуальным представляется вопрос поиска их альтернативы или замены.

Среди потенциальных антиатеросклеротических лекарственных средств особое место по праву занимают традиционные натуральные продукты. Комплексные растительные препараты имеют ряд преимуществ перед монопрепаратами. В частности, благодаря сложному и сбалансированному химическому составу, рациональному сочетанию биологически активных веществ, они оказывают многостороннее действие на организм: воздействуют, с одной стороны, непосредственно на очаг поражения, с другой стороны, обеспечивают фармакологическую коррекцию различных функциональных систем. Кроме того, синергизм, проявляющийся при сочетанном применении природных компонентов в сборах позволяет усилить полезные свойства каждого из составляющих [1, 50-54].

Материалы и методы исследования. В рамках работы были исследованы гипополипидемические свойства чеснока, амарантового, оливкового, льняного масел, а также хитозана, пектина и альгината. Экспериментальные исследования проводились на белых беспородных крысах самцах с исходной массой тела $250,0 \pm 5,0$ г на базе Центрального вивария и лаборатории БАС НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. Сеченова (зав. центр. вивария А.В. Лузин, зав. лабораторией к.б.н., доцент Л.А. Павлова). Животных содержали в стандартных условиях вивария с соблюдением всех правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [5]. Животные были поделены на группы: интактную, контрольную, препарат сравнения (Алисат®) и опытные. Эксперименты с животными были выполнены в 3 этапа. В рамках первого были исследованы отдельные гипополипидемические свойства чеснока (300 мг/кг), оливкового, амарантового и льняного масел (5мл/кг), а также пектина, альгината и хитозана (300мг/кг) на фоне двух моделей экспериментально индуцированных гиперлипидемий – витаминной и твиновой [3]. В рамках второго этапа, на фоне экспериментально индуцированных гиперлипидемий, проводилось сравнительное изучение гипополипидемических свойств парных сочетаний названных объектов. На третьем этапе были изучены показатели комплексного использования трех наиболее эффективных сочетаний исследуемых средств.

В рамках проводимого исследования изучали показатели, характеризующие гипополипидемическое и антисклеротическое действие препаратов в сыворотке крови у животных – содержание *общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)*, а также *коэффициента атерогенности (КА=(общий ХС–ЛПВП)/ЛПВП)* [10].

При статистической обработке полученных данных использовались непараметрические методы сравнения, при расчете p применяли поправку Вилкоксона Для количественных показателей вычисляли среднее *арифметическое значение (M)*, *стандартное отклонение (SD)*. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Качественные признаки описаны абсолютными (n) и относительными значениями (%). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при вероятности $p \leq 0,05$. Для оценки достоверности различий средних до и после лечения использовали Kruskal-Wallis Anova test (непараметрический тест) [23].

Результаты и их обсуждение. Согласно данным табл. 1, атерогенность контроля возросла с ($КА=1.70 \pm 0.03$) по отношению к здоровым особям (интактная группа) ($КА=0.71 \pm 0.02$), при уровне значимости $p < 0,05$. Все опытные группы достоверно отличаются от группы контроля ($p < 0,01$). Наибольшее снижение относительно контрольной группы ОХС получено при применении хитозана (19,1%), ТГ – чеснока (23,7%), ЛПНП – амарантового масла (14,3%), КА – амарантового масла (43,5%), наибольшее повышение ЛПВП – амарантового масла (13,9%). Наиболее эффективным среди изучаемых компонентов было амарантовое масло. Применение амарантового масла при витаминной модели ГЛП у крыс вело к достоверному снижению концентрации ОХС на 17,7%, ТГ на 13,1%, и ХС ЛПНП на 14,3% и повышению содержания ХС ЛПВП плазмы на

13,9% при $p < 0,01$ по отношению к контролю. Самой малой эффективностью отличались альгинаты. Их применение вело к достоверному снижению ОХС на 18,3%, ТГ на 13,8%, и ХС ЛПНП на 12,3%, увеличению содержания ЛПВП плазмы на 0,8% при $p < 0,01$ по отношению к контролю, соответственно.

Таблица 1

Влияние раздельного применения чеснока, растительных масел и пищевых волокон на липидный профиль у крыс при витаминной модели гиперлипидемии

Витаминная модель гиперлипидемии						
Крысы N	Группа	Показатели липидного профиля				
		ОХС (мг/дл) M±σ	ТГ (мг/дл) M±σ	ЛПВП (мг/дл) M±σ	ЛПНП (мг/дл) M±σ	КА M±σ
5	⁽¹⁾ Интактная	74,1 ± 0,3	49,0 ± 0,6	43,3 ± 0,5	28,4 ± 0,4	0,71 ± 0,02
5	⁽²⁾ Контроль	98,4 ± 0,5	57,1 ± 0,4	36,4 ± 0,7	49,3 ± 0,5	1,70 ± 0,03
5	⁽³⁾ Препарат сравнения Алисат®	82,4 ± 0,6 - 16,3%	44,2 ± 1,4 - 22,6%	39,4 ± 0,4 + 8,4%	43,7 ± 0,5 - 11,4%	1,08 ± 0,01
6	⁽⁴⁾ Чеснок 300мг/кг	82,0 ± 0,64 - 16,7%	43,6 ± 0,4 - 23,7%	39,9 ± 0,3 + 9,7%	42,5 ± 0,4 - 13,8%	1,05 ± 0,02
6	⁽⁵⁾ Амарантовое масло 5мл/кг	81,0 ± 0,4 - 17,7%	49,6 ± 0,5 - 13,10%	41,3 ± 0,5 + 13,6%	42,2 ± 0,8 - 14,3%	0,96 ± 0,02
5	⁽⁶⁾ Льняное масло 5мл/кг	81,0 ± 0,4 - 16,8%	50,8 ± 0,4 - 11,1%	40,7 ± 0,2 + 11,9%	43,1 ± 0,3 - 12,5%	1,01 ± 0,01
6	⁽⁷⁾ Оливковое. масло 5мл/кг	83,2 ± 0,6 - 15,5%	51,4 ± 0,7 - 10,0%	40,9 ± 0,6 + 12,4%	43,6 ± 0,5 - 11,4%	1,03 ± 0,03
6	⁽⁸⁾ Хитозан 300мг/кг	79,7 ± 0,5 - 19,1%	48,2 ± 0,3 - 15,7%	37,4 ± 0,5 + 2,7%	42,9 ± 0,3 - 13,0%	1,13 ± 0,03
5	⁽⁹⁾ Альгинат 300мг/кг	80,4 ± 0,5 - 18,3%	49,2 ± 0,4 - 13,8%	36,7 ± 0,7 + 0,8%	43,3 ± 0,5 - 12,3%	1,19 ± 0,05
6	⁽¹⁰⁾ Пектин 300мг/кг	79,8 ± 0,3 - 19,0%	48,0 ± 0,4 - 15,9%	36,8 ± 0,6 + 1,3%	42,7 ± 1,1 - 13,4%	1,14 ± 0,02

Примечание: – достоверность по отношению к контролю ($p < 0,05$), процентные значения, указанные в ячейках, отражают насколько повысился или понизился (+/-) тот или иной показатель по отношению к контролю

Согласно табл. 2, атерогенность контроля (КА=1,97±0,03) значительно возросла по отношению к здоровым особям (интактная группа) (КА=0,71±0,02) при уровне значимости $p < 0,05$. Из табл. 2 также следует, что применение чеснока снижает концентрацию атерогенных показателей липидного профиля плазмы крови, в частности ОХС, ТГ и ЛПНП, оказывает благотворное влияние на уровень ХС ЛПВП. Применение чеснока при твиновой модели гиперлипидемии у крыс, приводило к снижению концентрации ОХС на 19,7%, ТГ на 22,8%, и ХС ЛПНП на 13,5%, при достоверности по отношению к контролю в ($p < 0,05$). Параллельно сказанному, применение чеснока приводило к увеличению содержания ХС ЛПВП плазмы на 9,9%.

Из табл. 3 следует, что сочетанное применение чеснока и исследуемых масел в различной степени снижает концентрацию атерогенных показателей липидного профиля плазмы крови животных, в частности ОХС, ТГ и ЛПНП, повышают уровень ХС ЛПВП. Сочетанное применение амарантового масла с порошком чеснока при изучении профилактико-терапевтического эффекта у крыс (витаминная диета), приводило к достоверному снижению концентрации ОХС на 17,9%, ТГ на 18,7%, и ХС ЛПНП на 13,6% и увеличению содержания ХС ЛПВП плазмы на целых 11,8% при уровне значимости $p < 0,01$ по отношению к контролю.

Влияние раздельного применения чеснока, растительных масел и пищевых волокон на липидный профиль у крыс при твиновой модели гиперлипидемии

Твиновая модель гиперлипидемии						
Крысы N	Группа	Показатели липидного профиля				
		ОХС(мг/дл) M±σ	ТГ(мг/дл) M±σ	ЛПВП (мг/дл) M±σ	ЛПНП (мг/дл) M±σ	КА M±σ
6	⁽¹⁾ Интактная	74,1 ± 0,3	49,0 ± 0,6	43,3 ± 0,5	28,4 ± 0,4	0,71 ± 0,02
6	⁽²⁾ Контроль	114 ± 0,3	75,4 ± 0,4	38,5 ± 0,5	61,5 ± 0,3	1,97 ± 0,03
6	⁽³⁾ Препарат сравнения	93,8 ± 0,2 - 17,9%	58,4 ± 0,4 - 22,6%	41,9 ± 0,3 + 8,8%	53,5 ± 0,5 - 13,0%	1,24 ± 0,01
5	⁽⁴⁾ Чеснок 300мг/кг	92,5 ± 0,5 - 19,0%	58,2 ± 0,4 - 22,8%	42,3 ± 0,4 + 9,9%	53,2 ± 0,3 - 13,5%	1,18 ± 0,01
5	⁽⁵⁾ Амарант 5мл/кг	92,9 ± 0,2 - 18,7%	64,4 ± 0,6 - 14,6%	43,3 ± 0,3 + 12,5%	52,3 ± 0,5 - 15,0%	1,14 ± 0,01
6	⁽⁶⁾ Льн. Масло 5мл/кг	93,6 ± 0,2 - 18,0%	65,3 ± 0,4 - 13,4%	43,1 ± 0,3 + 12,0%	53,1 ± 0,3 - 13,7%	1,17 ± 0,01
5	⁽⁷⁾ Олив. масло 5мл/кг	94,3 ± 0,3 - 17,4%	66,4 ± 0,4 - 11,9%	42,2 ± 0,4 + 9,6%	54,3 ± 0,3 - 11,7%	1,23 ± 0,02
6	⁽⁸⁾ Хитозан 300мг	90,4 ± 0,3 - 20,8%	62,8 ± 0,2 - 16,7%	39,0 ± 0,3 + 1,3%	53,1 ± 0,3 - 13,7%	1,31 ± 0,01
5	⁽⁹⁾ Альгинат 300мг	91,7 ± 0,4 - 19,7%	64,1 ± 0,3 - 15,0%	38,7 ± 0,3 + 0,5%	54,65 ± 0,4 - 11,1%	1,36 ± 0,02
5	⁽¹⁰⁾ Пектин 300мг	91,5 ± 0,44 - 19,9%	63,3 ± 0,3 - 16,1%	38,9 ± 0,14 + 1,0%	53,32 ± 0,38 - 13,3%	1,35 ± 0,01

Примечание: – достоверность по отношению к контролю (p<0,05), процентные значения, указанные в ячейках, отражают насколько повысился или понизился (+/-) тот или иной показатель по отношению к контролю

Согласно табл. 4, применение масла амаранта совместно с хитозаном при твиновой диете, приводило к снижению концентрации ОХС на 20,3%, ТГ на 16,1%, и ХС ЛПНП на 15,1%, увеличению содержания ЛПВП на 7,8%, при уровне значимости по отношению к контролю p<0,01. Сочетанное применение чеснока и масла амаранта при твиновой ГЛП у крыс приводило к снижению концентрации ОХС, ТГ и ХС ЛПНП на 20,0%, 21,8%, и 15,1% соответственно, увеличению содержания ХС ЛПВП плазмы на 12%. при уровне значимости по отношению к контролю p<0,01.

Из табл. 5 следует, что сочетанное применение чеснока, амарантового масла и хитозана в наиболее оптимальной степени достоверно снижает концентрацию атерогенных показателей липидного профиля плазмы крови животных, в частности ОХС (- 21,7%), ТГ (- 20%) и ЛПНП (- 16,5%), достоверно повышает уровень антиатерогенного ХС ЛПВП (+ 12,3%) при уровне значимости p=0,02 относительно здоровых животных, группы контроля и препарата сравнения.

Влияние парного сочетания чеснока, растительных масел и пищевых волокон на липидный профиль у крыс при витаминной модели гиперлипидемии

Витаминная модель гиперлипидемии						
Крысы N	Группа	Показатели липидного профиля				
		ОХС (мг/дл) M±σ	ТГ (мг/дл) M±σ	ЛПВП (мг/дл) M±σ	ЛПНП (мг/дл) M±σ	КА M±σ
5	Интактная ⁽¹⁾	74,1 ± 0,3	49,0±0,6	43,3±0,5	28,4±0,4	0,71±0,02
5	Контроль ⁽²⁾	98,4±0,5	57,1±0,4	36,4±0,5	49,3±0,5	1,70±0,03
5	Препарат сравнения ⁽³⁾	82,4±0,6	44,2±1,4	39,4±0,4	43,7±0,5	1,09±0,02
6	Чеснок/ Амарант ⁽⁴⁾	80,8±0,5 - 17,9%	46,4±0,5 - 18,7%	40,7±0,4 + 11,8%	42,6±0,5 - 13,6%	0,98±0,02
6	Чеснок/ ЛМ ⁽⁵⁾	81,5±0,6 -17,2%	46,2±0,8 19,1%	41,0±0,4 +12,6%	42,8±0,4 -13,2%	0,99±0,02
6	Чеснок/ ОМ ⁽⁶⁾	82,9±0,3 - 15,8%	48,9±0,4 - 14,4%	40,1±0,3 + 10,2%	43,2±0,5 - 12,4%	1,07±0,01
6	Хитозан/ Амарант ⁽⁷⁾	79,1±0,4 - 19,6%	48,8±0,4 - 14,5%	39,3±0,5 + 8,0%	42,3±0,5 - 14,2%	1,01±0,03
6	Хитозан/ ЛМ ⁽⁸⁾	80,2±0,5 - 18,5%	65,8±0,5 + 15,2%	39,2±0,3 + 7,7%	42,6±0,4 - 13,6%	1,05±0,02
6	Хитозан/ ОМ ⁽⁹⁾	82,1±0,7 - 16,6%	66,1±0,7 + 15,8%	38,7± 0,3 + 6,3%	43,4±0,4 - 12,0%	1,12±0,03
5	Альгинат/ Амарант ⁽¹⁰⁾	81,2±0,3 - 17,5%	65,2±0,4 + 14,2%	38,4±0,4 + 5,5%	42,5±0,4 - 13,8%	1,11±0,02
6	Альгинат/ ЛМ ⁽¹¹⁾	82,0±0,2 - 17,0%	65,7±0,4 + 15,1%	38,7±0,2 + 6,3%	43,3±0,5 - 12,2%	1,12±0,01
5	Альгинат/ ОМ ⁽¹²⁾	82,0±0,3 - 16,7%	66,3±0,5 +16,1%	38,6± 0,5 + 6,0%	43,8±0,4 - 11,2%	1,13±0,02
6	Пектин/ Амарант ⁽¹³⁾	79,5±0,4 - 19,2%	64,4±0,4 + 12,8%	39,1±0,3 + 7,4%	42,8±0,3 - 13,2%	1,04±0,01
6	Пектин/ ЛМ ⁽¹⁴⁾	80,7±0,4 - 18,0%	65,1±0,3 + 14,0%	38,9±0,2 + 6,9%	43,0±0,2 - 12,8%	1,07±0,01
6	Пектин/ ОМ ⁽¹⁵⁾	82,3±0,4 - 16,4%	66,2± 0,3 + 15,9%	38,3±0,4 + 6,9%	43,0±0,6 - 12,8%	1,15±0,02

Примечание: – достоверность по отношению к контролю (p<0,05). процентные значения, указанные в ячейках, отражают насколько повысился или понизился (+/-) тот или иной показатель по отношению к контролю

Из табл. 6 следует, что сочетанное применение чеснока, амарантового масла и хитозана при твиновой модели ГЛП достоверно ещё более снижает концентрацию атерогенных показателей липидного профиля плазмы крови животных, в частности ОХС (- 23,0%), ТГ (- 20,9%) и ЛПНП (- 16,0%), достоверно повышает уровень антиатерогенного ХС ЛПВП (+ 12,6%) при уровне значимости p<0,05 относительно здоровых животных, группы контроля и препарата сравнения.

Влияние парного сочетания чеснока, растительных масел и пищевых волокон на липидный профиль у крыс при твиновой модели гиперлипидемии

Крысы N	Группа	Твиновая модель гиперлипидемии				
		Показатели липидного профиля				
		ОХС (мг/дл) M±σ	ТГ (мг/дл) M±σ	ЛПВП (мг/дл) M±σ	ЛПНП (мг/дл) M±σ	КА M±σ
5	Интактная ⁽¹⁾	74,1±0,3	49,0±0,6	43,3±0,5	28,4±0,4	0,71±0,02
6	Контроль ⁽²⁾	114±0,3	75,4±0,4	38,5±0,5	61,5±0,3	1,97±0,03
6	Препарат сравнения ⁽³⁾	93,8±0,2	58,4±0,4	41,9±0,3	53,5±0,5	1,24±0,01
6	Чеснок/ Амарант ⁽⁴⁾	91,2±0,4 - 20,0%	59,0±0,5 - 21,8%	43,1±0,3 + 12,0%	52,2±0,3 - 15,1%	1,11±0,02
6	Чеснок/ ЛМ ⁽⁵⁾	92,3±0,32 - 19,0%	59,3±0,4 - 21,4%	43,2±0,3 + 12,2%	52,5±0,3 - 14,6%	1,14±0,02
6	Чеснок/ ОМ ⁽⁶⁾	93,1±0,4 - 18,3%	63,8±0,2 - 15,4%	42,2±0,3 + 9,6%	53,3±0,5 - 13,3%	1,20±0,02
5	Хитозан/ Амарант ⁽⁷⁾	90,9±0,2 - 20,3%	63,3±0,3 - 16,1%	41,5±0,4 + 7,8%	52,5±0,4 - 14,6%	1,19±0,03
6	Хитозан/ ЛМ ⁽⁸⁾	92,2±0,2 - 19,1%	64,6±0,2 - 14,3%	41,5±0,3 + 7,8%	53,5±0,3 - 13,0%	1,22± 0,01
5	Хитозан/ ОМ ⁽⁹⁾	93,8±0,2 - 17,7%	65,8±0,4 - 12,7%	40,1±0,5 + 4,2%	53,8±0,2 - 12,5%	1,34± 0,03
6	Хитозан/ ОМ ⁽⁹⁾	92,96 ± 0,25 - 18,6%	45,18± 0,26 - 13,8%	41,65± 0,78 + 6,6%	53,18 ± 0,21 - 13,7%	1,23±0,04
6	Альгинат/ Амарант ⁽¹⁰⁾	93,0±0,3 - 18,4%	45,2±0,3 -40,1%	41,7±0,8 + 8,3%	53,2±0,2 - 13,5%	1,23±0,04
6	Альгинат/ ЛМ ⁽¹¹⁾	93,6±0,3 - 17,9%	65,3±0,1 - 13,4%	40,9±0,4 + 6,2%	53,8±0,2 - 12,5%	1,29±0,03
6	Альгинат/ ОМ ⁽¹²⁾	94,7±0,4 - 16,9%	66,2±0,2 - 12,2%	40,7±0,2 + 5,7%	54,3±0,2 - 11,7%	1,32±0,02
6	Пектин/ Амарант ⁽¹³⁾	91,4±0,3 - 19,8%	64,0±0,2 - 15,1%	41,6±0,3 + 8,1%	53,2±0,1 - 13,5%	1,19±0,01
5	Пектин/ ЛМ ⁽¹⁴⁾	92,8±0,2 - 18,6%	64,8±0,4 - 14,1%	41,2±0,1 + 7,0%	53,7±0,2 - 11,1%	1,24±0,01
6	Пектин/ ОМ ⁽¹⁵⁾	94,3±0,2 - 17,3%	66,0±0,1 - 12,5%	40,7±0,4 + 5,7%	54,3±0,2 - 11,7%	1,31±0,02

Примечание: – достоверность по отношению к контролю (p<0,05), процентные значения, указанные в ячейках, отражают насколько повысился или понизился (+/-) тот или иной показатель по отношению к контролю

В основе нарушения обмена жиров могут лежать изменения функции *липопротеинов* (ЛП) плазмы крови и/или изменения их уровней и соотношений. Эти факторы сами по себе или в сочетании с другими факторами риска ССЗ могут привести к развитию АС [21]. Наибольшее значение в развитии атеросклероза имеют ЛПНП (атерогенные ЛП) и ЛПВП (антиатерогенные ЛП). ЛПНП подвергаются перекисному окислению, активируют моноциты, проникают в субэндотелиальное пространство сосудов, превращаются в макрофаги, а затем в пигментные клетки и играют важную роль в формировании атеросклеротической бляшки. Следовательно, ЛПНП являются главной мишенью гиполипидемической терапии.

Не менее важным является изучение уровней ОХС и ТГ крови. Свободный ХС участвует в образовании жирных кислот. *Этерифицированный ХС* (ЭХС) является результатом соединения с жирными кислотами, обнаруживается преимущественно в плазме крови, атеросклеротических бляшках. Триглицериды представляют собой эфиры жирных кислот, глицерина, входят в состав липопротеинов, в основном хиломикрон и *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП).

Влияние сочетанного применения чеснока, амарантового масла и хитозана на липидный профиль у крыс при витаминной модели гиперлипидемии

Витаминная модель гиперлипидемии						
Крысы N	Компонент	Показатели липидного профиля				
5	Интактная ⁽¹⁾	ОХС (мг/дл) M±σ	ТГ (мг/дл) M±σ	ЛПВП (мг/дл) M±σ	ЛПНП (мг/дл) M±σ	КА M±σ
		74,1±0,3	49,0 ± 0,6	43,3 ± 0,5	28,4± 0,4	0,71±0,02
5	Контроль ⁽²⁾	98,4±0,5	57,1 ± 0,4	36,4± 0,5	49,3 ±0,5	1,71±0,04
5	Препарат сравнения ⁽³⁾	82,4±0,6 - 16,3%	44,2 ± 1,4 - 22,6%	39,4 ± 0,4 + 8,4%	43,7 ± 0,59 - 11,4%	1,09±0,02
6	Чеснок/ Амарант/ Хитозан ⁽⁴⁾	77,1±0,2 - 21,7%	45,7± 0,3 - 20%	40,9± 0,5 + 12,3%	41,1 ±0,3 - 16,5%	0,89±0,03

Примечание: – достоверность по отношению к контролю (p<0,05)

Таблица 6

Влияние сочетанного применения чеснока, амарантового масла и хитозана на липидный профиль у крыс при твиновой модели гиперлипидемии

Твиновая модель гиперлипидемии						
Крысы	Группа	Показатели липидного профиля				
5	Интактная ⁽¹⁾	ОХС (мг/дл) M±σ	ТГ (мг/дл) M±σ	ЛПВП (мг/дл) M±σ	ЛПНП (мг/дл) M±σ	КА M±σ
		74,1±0,3	48,98 ± 0,58	43,30 ± 0,47	28,42± 0,41	0,71±0,02
6	Контроль ⁽²⁾	114,21± 0,29	75,40 ± 0,40	38,45± 0,46	61,46 ±0,32	1,97±0,03
6	Препарат сравнения ⁽³⁾	93,81 ± 0,21 -17,9%	58,38 ±0,41 - 22,6%	41,86 ± 0,25 + 8,9%	53,53 ± 0,47 - 12,9%	1,24±0,01
6	Чеснок/ Амарант/ Хитозан ⁽⁴⁾	87,9 ± 0,20 - 23,0%	59,68± 0,36 - 20,9%	43,30± 0,18 + 12,6%	51,63± 0,25 - 16,0%	1,03±0,01

Примечание: – достоверность по отношению к контролю (p<0,05)

Содержание жирных кислот и фосфолипидов в крови не связано с риском развития ИБС, поэтому они не обладают диагностической ценностью [6].

Алиментарная (витаминная) гиперлипидемия сопровождается усилением процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) в гепатоцитах на фоне антиоксидантной активности ферментов в цитолизе клеток, следствием чего является окислительная модификация ХС ЛПНП и проявление атерогенных свойств [20]. Механизм гиперлипидемического действия поверхностно-активного детергента Твин-80 обусловлен его способностью связывать липиды липопротеинов плазмы крови, образуя мицеллы, изолированные от действия фермента липопротеидлипазы [9].

Гиполипидемические и антиатерогенные свойства чеснока доказаны десятком научных исследований за последние несколько лет [33, 38]. Результаты нашего исследования доказали безусловную гиполипидемическую активность чеснока в отношении показателей липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП). Различные этапы нашей работы продемонстрировали достоверное снижение ОХС, ТГ, ЛПНП и повышение ЛПВП при применении порошка чеснока на витаминной и твиновой моделях ГЛП у крыс. При витаминной ГЛП, порошок чеснока снижал показатели ОХС, ТГ, ЛПНП на 16,7%, 23,7%, 13,8%, соответственно и повышал ЛПВП на 9,7%. При твиновой ГЛП, порошок чеснока снижал показатели ОХС, ТГ, ЛПНП на 19,0%, 22,8% и 13,5%, соответственно, и повышал ЛПВП 9,9%. Эти данные коррелировали с результатами предыдущих исследований, продемонстрировавших снижение уровня ОХС, ТГ, ЛПНП и повышение ЛПВП при введении животным экстрактов чеснока на экспериментально индуцированной гиперхолестеринемии [22, 29]. Согласно нашей работе, гиполипидемический эффект изучаемого порошка чеснока превосходил гиполипидемический эффект препарата сравнения (Алисат®) при обеих моделях индуцированной ГЛП. КА при

витаминовой модели составил 1,09, при твиновой – 1,24. Данный показатель для порошка чеснока при витаминной модели составлял 1,05, при твиновой модели 1,18. Это могло бы означать, что разные чесночные порошки обладают разной гиполлипидемической активностью. Данное сравнение было проведено впервые, и ранее не освещалось в литературе.

Парное сочетание чесночного порошка и масел, особенно амарантового, в нашем исследовании, еще более улучшало показатели липидного спектра крови и достоверно понижало ЛПНП, ОХС и ТГ, способствуя повышению ЛПВП при обоих моделях ГЛП у крыс (витаминовой и твиновой). Подобные сочетания были проведены впервые: информации по ним в литературных источниках найдено не было. Тем не менее, данные улучшения показателей липидов крови за счет сочетания чеснока с продуктом, богатым на НЖК в нашей работе коррелировали с результатами исследований, похожей направленности [43, 44].

Наилучшие результаты по снижению показателей ЛПНП, ОХС, и ТГ и повышению ЛПВП были достигнуты при сочетании чеснока, масла амаранта и хитозана. Данное сочетание при витаминной ГЛП снижало атерогенные показатели ОХС, ТГ и ХС ЛПНП на 17,9%, 18,7% и 13,6% соответственно, и повышало антиатерогенные, в частности ХС ЛПВП на 11,8%. При твиновой ГЛП, ОХС, ТГ и ХС ЛПНП снижались на 20,0%, 21,8% и 15,1%, ХС ЛПВП повышался на 12,0%.

Эти и похожие данные объясняют высокий объем продаж чесночных препаратов в некоторых европейских странах, который сравним с объемами продаж наиболее часто используемых лекарств [39].

Антиатерогенные свойства чеснока обусловлены его химической составляющей. Было показано, что удаление из чеснока серосодержащих соединений, в частности органических сульфидов и особенно S-алкилпроизводных цистеина (важнейшим из которых является Аллиин), практически полностью лишает данный продукт его биологической активности [40].

Несмотря на то, что гиполлипидемический эффект чеснока в основном объясняют его способностью ингибировать синтез ХС, доказано его прямое антиатерогенное и антиатеросклеротическое действие на толщину стенки артерии или сосуда [13, 32, 34].

В последние годы, значительно возрос интерес к использованию *ненасыщенных жирных кислот* (НЖК), особенно класса омега-3, в профилактике ССЗ, несмотря на выраженный эффект статинов, успевших себя зарекомендовать в лечении дислипидемии [55-57]. Согласно современным клиническим и экспериментальным исследованиям, представленным в фундаментальных эпидемиологических программах, механизм действия полиненасыщенных жирных кислот, особенно класса омега-3, сводится к ограничению всасывания пищевого ХС в тонком кишечнике, стимуляции в печени синтеза желчных кислот, торможению синтеза и секреции ХС ЛПОНП в гепатоцитах, повышают уровень ХС ЛПВП и усиливают липопротеинолиполилиз [11]. Эти данные согласуются с результатами нашей работы, где при помощи витаминной и твиновой моделей ГЛП были продемонстрированы гиполлипидемические свойства оливкового, льняного и амарантового масел. Все изучаемые растительные масла снижали атерогенные показатели (ОХС, ТГ, ЛПНП) и повышали антиатерогенные (ЛПВП). Изучаемые растительные масла содержат в своём составе ПНЖК семейства омега-3. Таким образом, результаты нашей работы коррелируют с результатами экспериментальных работ учёных Верткина А.Л. (1991), Исаева В.А. (1997), Мартынова А.И. (2007), Панченко В. М. (2002) и др. о положительном влиянии омега-3 ПНЖК на липидный обмен. В рамках упомянутых работ также отмечено, что дефицит ПНЖК в питании крыс сопровождается снижением уровней ЛПВП [4, 7, 8, 15, 16, 17, 18].

Механизм антиатерогенного действия Омега-3 ПНЖК обусловлен их химическим составом. Омега-3 ПНЖК снижают воспалительные изменения в сосудистой стенке и подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток в области бляшки, повышению электрической стабильности миоцитов. Они способствуют изменению жидкостных свойств мембран клеток и, соответственно, повышению активности мембранных рецепторов, способствуют образованию простагландинов и лейкотриенов с меньшей тромбогенной и воспалительной активностью [31]. В своих работах В.Н. Титов (2001, 1998) предположил, что уровень определяемого в крови ХС на самом деле отражает уровень *эстерифицированного холестерина* (ЭХС), который клетки, при дефиците полиеновых *жирных кислот*, не могут поглотить [25, 26]. Полученные нами результаты отражают более мощные антиатерогенные свойства амарантового масла нежели льняного и оливкового масел, что можно объяснить наличием в амаранте не только полиеновых жирных кислот, в частности, линолевой, а-линоленовой кислотой, но и сквалена. Это наблюдение согласуется с результатами работы Tilvis R.S. и Miettinen T.A. (1986), где одновременное применение гиперлипидемической диеты с маслом амаранта в процентном соотношении 5% приводило к снижению ОХС и ХС ЛПНП в пределах (15-22%) по сравнению с интактными животными [48]. Сквален стимулирует активность ацилкоэнзима: *холестерин ацилтрансферазу*, однако одновременно с этим, действует как ингибитор *ГМГ-коэнзим-А-редуктазы*, который является мишенью для таких препаратов как статины. Таким образом, приём сквалена приводит к снижению уровня стеролов в печени и сыворотке крови.

Наименьший среди изучаемых масел гиполлипидемический эффект оливкового масла можно объяснить: практическим отсутствием ПНЖК за счёт присутствия менее эффективных мононенасыщенных жирных кислот в лице олеиновой кислоты, по сравнению с льняным маслом, а также низким содержанием сквалена, в сравнении с амарантовым маслом.

Результаты нашей работы доказывают гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические свой-

ства изучаемых *пищевых волокон* (ПВ). Так, в условиях витаминной модели ГЛП, пектин, альгинат и хитозан снижали ОХС, ТГ и ЛПНП, повышала ЛПВП при обоих моделях ГЛП [36, 37, 41, 45-47].

Гипохолестеринемические свойства некрахмальных полисахаридов являются наиболее изученными эффектами этих соединений. В то же время, механизм, благодаря которому эти соединения уменьшают концентрацию холестерина и триглицеридов, до настоящего времени до конца не ясен. Основным механизмом эффектов, оказываемых полисахаридами, считается связывание желчных кислот в тонком кишечнике и препятствие их реабсорбции обратно в кровотока [42], что ведет к увеличению синтеза желчных кислот *de novo* в печени за счет деградации ХС, а также усилению фекальной экскреции желчных кислот в результате повышения вязкости содержимого кишечника [35]. Серия экспериментов в условиях *in vitro* показала, что благодаря высокому аффинитету к холевой кислоте, пектины и альгинаты эффективно взаимодействуют с ней, образуя с субстратом прочные комплексы [27].

Результаты настоящей работы не противоречат упомянутым возможным механизмам действия ПВ. Таким образом, более мощный гипохолестеринемический эффект пектинов, по сравнению с альгинатами, дает основание полагать, что пектины отличаются более сильным аффинитетом к субстрату холевой кислоты, нежели альгинаты.

Наше исследование также выявило, что хитозан лучше снижал показатели липидного спектра крови, нежели альгинаты, и при этом не уступал пектинам. Эти данные можно объяснить тем, что хитозан, наряду с прочими возможными механизмами действия пищевых волокон, способен образовывать ионные комплексы с жирами, в том числе с ХС, и ингибировать их абсорбцию и рециркуляцию из кишечника в печень [49].

Сочетание изучаемых компонентов выявило более выраженный гипохолестеринемический эффект комплексов, нежели их отдельных составляющих. Результаты таких сочетаний были лучше, чем в случае применения препарата сравнения Алисат®. Лучшие парные сочетания (чеснок/амарантовое масло: КА=0,98±0,02, хитозан/амарантовое масло: КА=1,01±0,03, при витаминной ГЛП и; КА=1,11±0,02, КА=1,19±0,03, при твиновой ГЛП) были изучены в виде комплекса (чеснок/амарантовое масло/хитозан). Результаты доказали, что данный состав обладал самой высокой гипохолестеринемической активностью. Комплекс (чеснок/амарантовое масло/хитозан) превосходил по антиатерогенному эффекту подобные эффекты у препарата сравнения Алисат®. Это доказывает наличие синергизма в пользу более выраженного, суммарного эффекта их сочетанного применения. Данные нашей работы согласуются с данными исследовательских работ Kassem S.S., et al. (2011), и Morgos N.C. (1997), нацеленных на изучение эффекта сочетаний природных компонентов, известных своими гипохолестеринемическими свойствами [43, 44]. Наше исследование совпадает с диссертационными работами Мелтонян В. В., (2013) и Банзаракшеев В. Г., (2004), в рамках которых были исследованы поликомпонентные средства природного происхождения, где каждый компонент дополняет и усиливает эффект другого [2, 12].

Выводы:

– При сравнительном изучении гипохолестеринемических свойств порошка чеснока, амарантового, льняного и оливкового масел, а также хитозана, альгината и пектина было выявлено, что *Порошок чеснока* достоверно лучше других средств снижал ТГ (-23,7%, -22,8%), *хитозан* достоверно лучше снижал ОХС (-19,1%, -20,8%), а *амарантовое масло* достоверно лучше снижало ЛПНП (-14,3%, -15,0%) и повышало ЛПВП (+13,6%, +12,5%) при уровне значимости $p < 0,05$ по отношению к контролю.

– При сравнительном изучении гипохолестеринемических свойств парных сочетаний порошка чеснока с амарантовым, льняным и оливковым маслами, а также сочетаний названных масел с пектином, альгинатами и хитозаном, *достоверно лучший* гипохолестеринемический эффект был выявлен у сочетаний: *порошок чеснока/амарантовое масло* (КА=0,98±0,02, 1,11±0,01), *хитозан/амарантовое масло* (КА=1,01±0,03, 1,19±0,02), при уровне значимости $p < 0,05$ относительно контроля.

– При изучении гипохолестеринемических свойств комплекса порошок чеснока/амарантовое масло/хитозан было выявлено, что данное средство достоверно снижает уровни ОХС (-21,7%, -23,0%), ТГ (-20%, -20,9%), ЛПНП (-16,5%, -16,0%) и достоверно повышает уровень ЛПВП (+12,3%, +12,6%) при уровне значимости относительно контроля $p < 0,05$.

– На основании разработанных теоретических положений и экспериментальных методов исследования был создан гипохолестеринемический комплекс природного происхождения на основе чеснока, амарантового масла и хитозана. Конечный гипохолестеринемический эффект комплекса построен на синергизме гипохолестеринемических эффектов каждого из компонентов по отдельности. Полученный поликомпонентный состав может быть рекомендован для проведения дальнейших расширенных клинических испытаний.

Литература

1. Асеева Т.А., Блинова К.Ф., Яковлев Р.П. Лекарственные растения тибетской медицины. Новосибирск: Наука, 1989.
2. Банзаракшеев В.Г. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства при экспериментальных дислипидемиях: дис. на соиск. уч. степени кан. мед. наук. Улан-Удэ, 2004. 153 с.

3. Бела́й И.М., Остапенко А.А. и др. Влияние 7-(2-гидрокси-3-изопропокси-пропил)-3-метил-8-(4-метилпиперидин-1-ил) – ксантинана показатели липидного обмена // Запорож. мед. журн : науч.-практ. журн. 2011. Т.13. №3. С. 120–123.
4. Верткин А.Л., Прохорович Е.А. Эйконол для профилактики и лечения атеросклероза // Врач. 1991. №9. С. 47–49.
5. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123). Страсбург, 1986.
6. Житникова Л.М. «Новые» статины – новые возможности для врача и пациента // Российский медицинский журнал. 2011. №29. С. 1832–1835.
7. Исаев В.А. Влияние непредельных жирных кислот w-3 класса на гемостаз сердечно-сосудистой системы. Автореферат докторской диссертации, 1997. 306 с.
8. Исаев В.А., Лютова Л.В., Карабасова М.А., Панченко В.М., Андреев Г.В., Ершов А.А. и др. Эйконол в коррекции гемостаза и фибринолиза при ИБС // Врач. 1996. №9. С. 24–25.
9. Климов А.Н., Рыженков В.Е. Методические рекомендации по экспериментальному изучению гиполлипидемических и антиатеросклеротических средств. М.: МЗ СССР, 1988.
10. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. (2-е изд., перераб. и доп.). Минск: Беларусь, 1982. 366 с.
11. Мартынов А.И., Чельцов В.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике: Метод. рекомендации. М., 2007. №2, 4. 16 с.
12. Мелтонян В.В., Исследования по разработке нового грудного сбора и изучению его фармакологической активности: дис. на соиск. уч. степени кан. биол. наук. Старая Купавна, 2013. 123 с.
13. Моисеев С.В. Квай: нужен ли чеснок при атеросклерозе? // Клинич. фармакология и терапия. 1997. №6(4). С.61–62.
14. Недогада С.В., Морозова Т.Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики // Артериальная гипертензия. 2012. N 1. С. 5–10.
15. Панченко В.М., Ершов А.А., Исаев В.А., Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 класса (тыквейнол) в лечении больных ИБС с гиперлипидемией // Фарматека. 2002. №2-3. С.78–79.
16. Панченко В.М., Лютова Л.В., Карабасова М.А., Ершов А.А. и соавт. Влияние тыквейнола на липидтранспортную систему и системы гемостаза, фибринолиз больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. 2002. №9. С. 54–56.
17. Панченко В.М., Назлуханян С.О., Ершов А.А. и соавт. Влияние доканола и эйконола на атерогенную дислипидемию больных ИБС // Тезисы доклада на межд. конгрессе «Человек и лекарство». М., 1995.
18. Панченко В.М., Назлуханян С.О., Исаев В.А., Ершов А.А. Эйфитол и липидный обмен при различных клинических формах ИБС // Врач. 1997. №8. С. 18–19.
19. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Безопасность статинов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. N 4. С. 9–14.
20. Разыкова Г.В. Фармакологическое изучение гиполлипидемических свойств гераноретинала, лаврового и лимонного эфирных масел: дис. на соиск. канд. степ. мед. наук. Душанбе, 2012. 136 с.
21. Рекомендации европейского общества кардиологов (ESC)/ европейского общества атеросклероза (EAS) по ведению пациентов с дислипидемиями, 2011.
22. Рыженков В.Е., Макаров В.Г. Биологически активные вещества чеснока (*allium Sativum L.*) и их использование в питании человека // Вопр. питания. 2003. Т.72. №4. С. 42–46.
23. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., Математическая статистика в клинических исследованиях. Москва: изд-во Геотар-Медиа, 2006.
24. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Heart Protection Study-исследование защиты сердца (по материалам симпозиума) // Клинич. фармакология и терапия. 2002. №1. С. 71–74.
25. Титов В.Н. Атеросклероз – патология полиеновых жирных кислот // Клинич. лаборатор. диагностика. 2001. № 1. С.3-8.
26. Титов В.Н. Физиологические основы транспорта в крови жирных кислот // Кардиология. 1998. Т.38. №1. С. 143–149.
27. Хотимченко М.Ю. Гиполлипидемическая активность низкоэтерифицированных пектинов при этаноловом поражении печени в эксперименте // Биология моря. 2009. Т. 35. №4. С. 302–305.
28. Aitken M. (for IMS Institute for Healthcare Informatics). //The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015-2011, 26.
29. Andrianova I.V., Orekhov A.N. Effects of garlic on development of experimental atherosclerosis in rabbits. In: 66th Congress of the European Atherosclerosis Society. Florence, Italy, 1996. 101 p.
30. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Muenster (PROCAM) study // Circulation. 2002. Vol. 105(3). P. 310–315.
31. Connor W.E. Importance of n-fatty acids in health and disease // Am. J. Clin. Nutr. 2000. 7. P. 171–175.

32. Gerhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extract on cholesterol biosynthesis in hepatocytes // *lipids*. 1993. Vol. 28. P. 613–619.
33. Hassan H.A. Effect of garlic (*Allium sativum*) extract on lipid profile in Rats // *D.J.P.S.* 2012. 8(2). P. 83–88.
34. Isensee H., Rietz B., Jacob R. Cardio-protective actions of garlic // *Drug. Res.* 1993. Vol. 43. P. 94–98.
35. Ismail M.F., Gad M.Z., Hamdy M.A. Study of the hypolipidemic properties of pectin, garlic and ginseng in hypercholesterolemic rabbits // *Pharmacol. Res.* 1999. 39(2). P. 157–166.
36. Jimenez-Escrig A., Sanchez-Muniz F.J. Dietary fiber from edible seaweeds: Chemical structure, physico-chemical properties, and effects on cholesterol metabolism // *Nutr. Res.* 2000. Vol. 20. P. 585.
37. Jing S., Yamaguchi T. Removal of phosphate from dilute phosphate solution by an iron chitosan complex to be used as an oral sorbent // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992. Vol. 65. P. 1866–1870.
38. Lau Benjamin H.S. Suppression of LDL oxidation by garlic // *J. Nutr.* 2001. Vol. 131(3S). P. 958–988.
39. Lawson L.D. Bioactive Organosulfur Compounds of Garlic and Garlic Products // *ACS Series Human Medical Agents from Plants*. 1993. Vol. 21. P. 306–325.
40. Lawson L.D., Ransom D.K., Hughes B.G. Inhibition of whole blood platelet aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products // *Thromb Res.* 1992. Vol. 65(2). P. 141–156.
41. Marounek M., Volek Z., Synytsya A., Copikova J. Effect of pectin and amidated pectin on cholesterol homeostasis and cecal metabolism in rats fed a high-cholesterol diet // *Physiol. Res.* 2007. Vol. 56. P. 433–442.
42. Matheson H.B., Story J.A. Dietary psyllium hydrocolloid and pectin increase bile-acid pool size and change bile-acid composition in rats // *J. Nutr.* 1994. Vol. 124(8). P. 1161–1165.
43. Mohamed M.S., Abdel-Kader M.M., Kassem S.S. Effect of dietary garlic and onion on liver and tibial mineral concentrations in omega-3 fatty acids rich oil fed rats // *Agriculture & Biology Journal of North America*. 2011. Vol. 2. Issue.5. P.745.
44. Morcos N.C. Modulation of lipid profile by fish oil and garlic combination// *J. Natl. Med. Assoc.* 1997. 89(10). P. 673–678.
45. Nishide E., Anzai, H., and Uchida, N. Effects of alginates on the ingestion and excretion of cholesterol in the rat // *J. Appl. Phycol.* 1993. Vol. 5. P. 207.
46. Qujeq D., Ataei G., Effects of dietary chitosan on serum lipid and lipoprotein concentrations in rats // *Iranian Biomedical Journal*. 2000. Vol. 4(2/3). P. 69–73.
47. Razdan A., Pettersson D. Hypolipidaemic, gastrointestinal and related responses of broiler chickens to chitosans of different viscosity // *British Journal of Nutrition*. 1996. Vol. 76. P. 387–397.
48. Sainani O.S., Desai D.B., Natu M.N. et al. Onion, garlic, and experimental atherosclerosis // *Jpn. Heart. J.* 1979. Vol. 20. P. 351–357.
49. Ylitalo R., Lehtinen S., Wuolijoki E. et al. Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan // *Drug Res.* 2002. Vol. 52. P. 1-7.
50. Наумова Э.М., Олейникова М.М., Хадарцев А.А., Валентинов Б.Г., Карташова Н.М. Клинические и гемодинамические эффекты «Болюсов Хуато» при ишемической болезни сердца // *Современные наукоемкие технологии: тез. докл. конгресса «Высокие технологии» (Париж, 5-8 ноября 2004)*. М., 2004. № 4. С. 50.
51. Борисова О.Н., Валентинов Б.Г., Демушкина И.Г., Карташова Н.М., Наумова Э.М., Олейникова М.М., Хадарцев А.А. Фитопрепарат «Болюсы Хуато» в лечении артериальной гипертензии // *Вестник новых медицинских технологий*. 2004. № 4. С. 98–100.
52. Валентинов Б.Г., Наумова Э.М., Олейникова М.М., Хадарцев А.А. Влияние «Коронатеры» на психофизическую адаптацию больных ишемической болезнью сердца // *Вестник новых медицинских технологий*. 2004. № 4. С. 62–64.
53. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. № 1. С. 92–95.
54. Борисова О.Н., Живогляд Р.Н., Хадарцева К.А., Юргель Е.Н., Хадарцев А.А., Наумова Э.М. Сочетанное применение коронатеры и гирудотерапии при рефлекторной стенокардии в пожилом возрасте // *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. № 1. С. 95–98.
55. Панышина М.В., Силаева Е.Б., Раннева Л.К. Возможности диагностики и совместного применения немедикаментозных способов профилактики и реабилитации преэклампсии (научный обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. 2013. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf>
56. Панышина М.В. Технология немедикаментозной профилактики преэклампсии // *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. 2013. №1. URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4320.pdf>
57. Панышина М.В., Волков В.Г., Хадарцева К.А. Опыт профилактики гестоза // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. №4. С. 141–142.

References

1. Aseeva TA, Blinova KF, Yakovlev RP. Lekarstvennyye rasteniya tibetskoymeditsiny. Novosibirsk: Nauka; 1989. Russian.
2. Banzaraksheev VG. Farmakoterapevticheskaya effektivnost' kompleksnogo rastitel'nogo sredstva pri eksperimental'nykh dislipoproteidemiyyakh [dissertation]. Ulan-Ude; 2004. Russian.
3. Belay IM, Ostapenko AA i dr. Vliyanie 7-(2-gidroksi-3-izopropoksi-propil)-3-metil-8-(4-metilpiperidin-1-il) – ksantinana pokazateli lipidnogo obmena. Zaporozh. med. zhurn: nauch.-prakt. zhurn. 2011;13(3):120-3. Russian.
4. Vertkin AL, Prokhorovich EA. Eykonol dlya profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Vrach. 1991;9:47-9. Russian.
5. Evropeyskaya Konventsiya o zashchite pozvonochnykh zhivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh (ETS N 123). Strasburg; 1986. Russian.
6. Zhitnikova LM. «Novyye» statiny – novyye vozmozhnosti dlya vracha i patsienta. Rossiyskiy medi-tsinskiy zhurnal. 2011;29:1832-35. Russian.
7. Isaev VA. Vliyanie nepredel'nykh zhirnykh kislot w-3 klasa na gemostaz serdechno-sosudistoy sistemy [dissertation]; 1997. Russian.
8. Isaev VA, Lyutova LV, Karabasova MA, Panchenko VM, Andreenko GV, Ershov AA i dr. Eykonol v korrektsii gemostaza i fibrinoliza pri IBS. Vrach. 1996;9:24-5. Russian.
9. Klimov AN, Ryzhenkov VE. Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu gipolipidemicheskikh i antiateroskleroticheskikh sredstv. Moscow: MZ SSSR; 1988. Russian.
10. Kolb VG, Kamyshnikov VS. Spravochnik po klinicheskoy khimii. (2-e izd., pererab. i dop.). Minsk: Belarus'; 1982. Russian.
11. Martynov AI, Chel'tsov VV. Omega-3 polinenasyschennyye zhirnyye kisloty v kardiologicheskoy praktike: Metod. rekomendatsii. Moscow; 2007;2,4:16. Russian.
12. Meltonyan VV. Issledovaniya po razrabotke novogo grudnogo sbora i izucheniyu ego farmakologicheskoy aktivnosti [dissertation]. Staraya Kupavna; 2013. Russian.
13. Moiseev SV. Kvay: nuzhen li chesnok pri ateroskleroze? Klinich. farmakologiya i terapiya. 1997;6(4):61-2. Russian.
14. Nedogoda SV, Morozova TE. Vozmozhnosti korrektsii narusheniy lipidnogo obmena inhibitorami angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v usloviyakh real'noy klinicheskoy praktiki. Arterial'naya gipertenziya. 2012;1:5-10. Russian.
15. Panchenko VM, Ershov AA, Isaev VA. Polinenasyschennyye zhirnyye kisloty omega-3 klasa (tykveynol) v lechenii bol'nykh IBS s giperlipidemiyyey. Farmateka. 2002;2-3:78-9. Russian.
16. Panchenko VM, Lyutova LV, Karabasova MA, Ershov AA i soavt. Vliyanie tykveynola na lipidtransportnyuyu sistemu i sistemu gemostaza, fibrinoliz bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. Klinicheskaya meditsina. 2002;9:54-6. Russian.
17. Panchenko VM, Nazlukhanyan SO, Ershov AA i soavt. Vliyanie dokanola i eykonola na aterogennuyu dislipidemiyyu bol'nykh IBS. Tezisy doklada na mezhd. kongresse «Chelovek i lekarstvo». Moscow; 1995. Russian.
18. Panchenko VM, Nazlukhanyan SO, Isaev VA, Ershov AA. Eyfitol i lipidnyy obmen pri razlichnykh klinicheskikh formakh IBS. Vrach. 1997;8:18-9. Russian.
19. Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina YuV. Bezopasnost' statinov. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012;4:9-14. Russian.
20. Razykova GV. Farmakologicheskoe izuchenie gipolipidemicheskikh svoystv geranoretinola, lavrovo-go i limonnogo efirnykh masel [dissertation]. Dushanbe; 2012. Russian.
21. Rekomendatsii evropeyskogo obshchestva kardiologov (ESC)/ evropeyskogo obshchestva ateroskleroza (EAS) po vedeniyu patsientov s dislipidemiyyami; 2011.
22. Ryzhenkov VE, Makarov VG. Biologicheskii aktivnyye veshchestva chesnoka (allium Sativum L.) i ikh ispol'zovanie v pitanii cheloveka. Vopr. pitaniya. 2003;72(4):42-6. Russian.
23. Sergienko VI, Bondareva IB. Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh. Moscow: izdvo Geotar-Media; 2006. Russian.
24. Susekov AV, Zubareva MYu, Kukharchuk VV. Heart Protection Study-issledovanie zashchity serdtsa (po materialam simpoziuma). Klinich. farmakologiya i terapiya. 2002;1:71-4. Russian.
25. Titov VN. Ateroskleroz – patologiya polienovykh zhirnykh kislot. Klinich. laborator. diagnostika. 2001;1:3-8. Russian.
26. Titov VN. Fiziologicheskii osnovy transporta v krovi zhirnykh kislot. Kardiologiya. 1998;38(1):143-9.
27. Khotimchenko MYu. Gipolipidemicheskaya aktivnost' nizkoeterifitsirovannykh pektinov pri etanolovom porazhenii pecheni v eksperimente. Biologiya morya. 2009;35(4):302-5. Russian.
28. Aitken M. (for IMS Institute for Healthcare Informatics). The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015-2011.

29. Andrianova IV, Orekhov AN. Effects of garlic on development of experimental atherosclerosis in rabbits. In: 66th Congress of the European Atherosclerosis Society. Florence, Italy; 1996.
30. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Muenster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
31. Connor WE. Importance of n-fatty acids in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;7:171-5.
32. Gerhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extract on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *lipids*. 1993;28:613-9.
33. Hassan HA. Effect of garlic (*Allium sativum*) extract on lipid profile in Rats. *D.J.P.S.* 2012;8(2):83-8.
34. Isensee H, Rietz B, Jacob R. Cardio-protective actions of garlic. *Drug. Res.* 1993;43:94-8.
35. Ismail MF, Gad MZ, Hamdy MA. Study of the hypolipidemic properties of pectin, garlic and ginseng in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacol. Res.* 1999;39(2):157-66.
36. Jimenez-Escrig A, Sanchez-Muniz FJ. Dietary fiber from edible seaweeds: Chemical structure, physico-chemical properties, and effects on cholesterol metabolism. *Nutr. Res.* 2000;20:585.
37. Jing S, Yamaguchi T. Removal of phosphate from dilute phosphate solution by an iron chitosan complex to be used as an oral sorbent. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992;65:1866-70.
38. Lau Benjamin HS. Suppression of LDL oxidation by garlic. *J. Nutr.* 2001;131(3S):958-88.
39. Lawson LD. Bioactive Organosulfur Compounds of Garlic and Garlic Products. *ACS Series Human Medical Agents from Plants*. 1993;21:306-25.
40. Lawson LD, Ransom DK, Hughes BG. Inhibition of whole blood platelet aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products. *Thromb Res.* 1992;65(2):141-56.
41. Marounek M, Volek Z, Synytsya A, Copikova J. Effect of pectin and amidated pectin on cholesterol homeostasis and cecal metabolism in rats fed a high-cholesterol diet. *Physiol. Res.* 2007;56:433-42.
42. Matheson HB, Story JA. Dietary psyllium hydrocolloid and pectin increase bile-acid pool size and change bile-acid composition in rats. *J. Nutr.* 1994;124(8):1161-5.
43. Mohamed MS, Abdel-Kader MM, Kassem SS. Effect of dietary garlic and onion on liver and tibial mineral concentrations in omega-3 fatty acids rich oil fed rats. *Agriculture & Biology Journal of North America*. 2011;2(5):745.
44. Morcos NC. Modulation of lipid profile by fish oil and garlic combination. *J. Natl. Med. Assoc.* 1997;89(10):673-8.
45. Nishide E, Anzai H, Uchida N. Effects of alginates on the ingestion and excretion of cholesterol in the rat. *J. Appl. Phycol.* 1993;5:207.
46. Qujeq D, Ataei G. Effects of dietary chitosan on serum lipid and lipoprotein concentrations in rats. *Iranian Biomedical Journal*. 2000;4(2/3):69-73.
47. Razdan A, Pettersson D. Hypolipidaemic, gastrointestinal and related responses of broiler chickens to chitosans of different viscosity. *British Journal of Nutrition*. 1996;76:387-97.
48. Sainani OS, Desai DB, Natsu MN et al. Onion, garlic, and experimental atherosclerosis. *Jpn. Heart. J.* 1979;20:351-7.
49. Ylitalo R, Lehtinen S, Wuolijoki E et al. Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan. *Drug Res.* 2002;52:1-7.
50. Naumova EM, Oleynikova MM, Khadartsev AA, Valentinov BG, Kartashova NM. Klinicheskie i gemodinamicheskie efekty «Bolyusov Khuato» pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii: tez. dokl. kongressa «Vysokie tekhnologii» (Parizh, 5-8 noyabrya 2004)*. Moscow; 2004. Russian.
51. Borisova ON, Valentinov BG, Demushkina IG, Kartashova NM, Naumova EM, Oleynikova MM, Khadartsev AA. Fitopreparat «Bolyusy Khuato» v lechenii arterial'noy gipertenzii [The phytomedicament «huato's boluses» in treatment of arterial hypertension]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2004;4:98-100. Russian.
52. Valentinov BG, Naumova EM, Oleynikova MM, Khadartsev AA. Vliyanie «Koronatery» na psichofizicheskuyu adaptatsiyu bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [An effect of coronatera on psychophysical adaptation of patients with cardiac ischemia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2004;4:62-4. Russian.
53. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatera v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya [Coronatera combined with phytomelanin laser phoresis at exertional angina]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;1:92-5. Russian.
54. Borisova ON, Zhivoglyad RN, Khadartseva KA, Yurgel' EN, Khadartsev AA, Naumova EM. Sochetannoe primeneniye koronateriy i girudoterapii pri reflektornoy stenokardii v pozhilom vozraste [Coronatera combined with phytomelanin laser phoresis at exertional angina]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;1:95-8. Russian.
55. Pan'shina MV, Silaeva EB, Ranneva LK. Vozmozhnosti diagnostiki i sovmestnogo primeneniya nemedikamentoznykh sposobov profilaktiki i reabilitatsii preeklampsii (nauchnyy obzor literatury) [Ability to diagnose and joint application of non-drug methods of prophylaxis and rehabilitation of pre-eclampsia (scientific review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [Internet]*. 2013 [2013 Oct 15];1: [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf>

56. Pan'shina MV. Tekhnologiya nemedikamentoznoy profilaktiki preeklampsii [The technology of medication preventing preeclampsia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). [Inter-net]. 2013 [2013 Feb 19];1: [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4320.pdf>

57. Pan'shina MV, Volkov VG, Khadartseva KA. Opyt profilaktiki gestoza [Experiens of preventive maintenance of complications of pregnancy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;4:141-2. Russian.