

Департамент здравоохранения Администрации Приморского края
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени
Г.П. Сомова» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН
Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего
Профессионального Образования
Тихоокеанский Государственный Медицинский
Университет Минздрава Российской Федерации

**Применение полисахаридов из бурых водорослей
в комплексе с базисной терапией у пациентов
с облитерирующим атеросклерозом сосудов
нижних конечностей**

(Методические рекомендации)

Владивосток, 2013 г.

Департамент здравоохранения Администрации Приморского края
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени
Г.П. Сомова» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН
Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего
Профессионального Образования
Тихоокеанский Государственный Медицинский
Университет Минздрава Российской Федерации

Приморский край
Департамент здравоохранения
О.Ю. Бубнов



**Применение полисахаридов из бурых водорослей
в комплексе с базисной терапией у пациентов
с облитерирующим атеросклерозом сосудов
нижних конечностей**

(Методические рекомендации)

Аниотация

В методических рекомендациях представлен опыт применения полисахаридов из морской бурой водоросли *Fucus evanescens* (биологически активной добавки к пище «Фуколам») у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК) для оптимизации базисной терапии.

Применение полисахаридов оказывает регулирующее действие на факторы адаптивного и врожденного иммунитета, а также липидный обмен и систему гемостаза у пациентов с ОАСНК при включении в комплекс терапевтических мероприятий

Сочетание противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств полисахаридов из *F. evanescens* с антикоагулянтной активностью, а также гиполлипдемические, гипогликемические и антиоксидантные свойства делают перспективным их использование для улучшения гемореологии, микроциркуляции и снижения склонности к тромбозам, нормализации липидного и углеводного обмена при атеросклерозе.

Методические рекомендации предназначены для врачей – хирургов, терапевтов, иммунологов и других специалистов, занимающихся проблемами ОАСНК.

Основные учреждения-разработчики: ФГБУ «НИИЭМ имени Г.П. Сомова» СО РАМН, ФГБУН ТИБОХ им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава РФ

Авторы методических рекомендаций:

Майстровский К.В., зав. отделением анестезиологии и реанимации ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России

Запорожец Т.С., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ «НИИЭМ СО РАМН имени Г.П. Сомова» СО РАМН

Раповка В. Г. д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ГОУ ВПО «ТГМУ Росздрава» д.м.н., профессор - зав кафедрой

Звягинцева Т.Н. д.х.н., проф., зав. лабораторией химии ферментов ФГБУН ТИБОХ им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

Рецензенты: академик РАМН Н.Н.Беседнова

зав. отделением сосудистой хирургии ГБУЗ ПККБ № 1 Фефелов Е.А.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, вызванные развитием атеросклероза, являются главной причиной смертности в экономически развитых странах и России. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) - один из вариантов атеросклероза, при котором поражаются преимущественно крупные артерии.

По данным эпидемиологических исследований число больных с ОАСНК в общей популяции составляет 2-3% населения в целом, распространённость заболевания у пациентов старше 50 лет - более 20%. При этом в действительности ОАСНК страдают гораздо большее число людей: субклинические (асимптомные) формы встречаются в 3-4 раза чаще, чем клинические проявления (перемежающаяся хромота) (Meijer W.T. et al., 1998; Leng G.C. et al., 1996). К 2015 году прогнозируется увеличение смертности от атеросклероза еще на 10% (Душкин М.И., 2006).

Главными причинами консервативной терапии больных ОАСНК являются пожизненность и непрерывность лечения, дифференцированный подход с учетом нозологической формы и стадии заболевания, комплексность лечения с использованием всех вариантов лечебных воздействий. В то же время работы, посвященные долговременной комплексной программе лечебных мероприятий, практически отсутствуют как в нашей стране, так и за рубежом, в связи, с чем эффективность консервативного лечения больных ОАСНК сосудов нижних конечностей крайне низка (Кошкин В.М., 2005). На практике у большинства пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, как правило, используются препараты, улучшающие микроциркуляцию и коррегирующие гемостаз. За рамками терапии остается терапия, направленная на подавление гиперпродукции цитокинов и свободных радикалов, повышение антиоксидантной активности крови, иммунокоррекцию, нормализацию липидного и углеводного обмена. В числе прочих факторов, одной из причин такого положения является высокая стоимость фармакологических препаратов.

Учитывая вышесказанное, одним из возможных подходов, направленных на подавление воспалительного процесса, эффективную коррекцию липидного и углеводного обмена, тромбоцитарного гемостаза и иммунных нарушений у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, может явиться включение в комплексную терапию атеросклероза биологически активных веществ природного происхождения, обладающих многокомпонентным действием, в том числе сульфатированных полисахаридов из бурых водорослей. Допущение это основывается на том, что сульфатированные полисахариды водорослей - фукоиданы - обладают широким спектром биологической активности, включая антикоагулянтную, антитромботическую, противовоспалительную, иммуностимулирующую, противоопухолевую, антибактериальную, антивирусную, а также антиагрегационную, антигипертензивную, антигиперлипидемическую, антигипертензивную.

1. Современные представления о патогенезе атеросклероза

На сегодняшний день существует много теорий, касающихся причин возникновения и развития атеросклероза (свободнорадикальная гипотеза, липидная гипотеза, макрофагальная теория Leary, гипотеза хронического повреждения эндотелия, теория недостаточности рецепторов ЛПНП и др.), сложен и не вполне расшифрован патогенез. Однако до настоящего времени ни одна из них, даже самая популярная и аргументированная, не является общепризнанной и окончательно доказанной. Тем не менее, в настоящее время общепризнано, что ведущим механизмом формирования атеросклеротического поражения сосудов является хроническое иммунное воспаление (Binder C.J. et al., 2002; Hansson G.K., Hermansson A., 2011).

С точки зрения иммунологических механизмов, развитие атеросклеротического воспаления, с которым связаны формирование, развитие и исходы атеросклеротической бляшки, - это клеточные реакции, протекающие при участии цитокинов, молекул межклеточной адгезии, белков острой фазы, компонентов комплемента, активных форм

кислорода, оксида азота и др. Связывание модифицированных ЛПНП (мЛПНП) со скевенджер-рецепторами макрофагов и дендритных клеток через Toll-рецепторы (TLR) (Miller Y.I. et al 2003) и последующая презентация антиген-специфическим CD4⁺-Т-клеткам (Stemme S. et al., 1995) приводит к активации и пролиферации Т-клеток (Robertson A.K., Hansson G.K., 2006), которые формируют пролиферативный пул в месте повреждения эндотелия и фактически создают всю конструкцию бляшки. Miller Y.I. et al., 2005; Козлов В. А. с соавт., 2008; Shimada K., 2009). Приблизительно 30% Т-клеток в бляшках представляют собой Т-лимфоциты (CD3⁺CD4⁺), треть из них экспрессируют маркеры активации CD25, HLA-DR, -DQ (Hansson G.K. et al., 1989; Edfeldt K. et al., 2002), секретируют IFN-гамма, IL-2, TNF-альфа и другие провоспалительные цитокины, которые приводят к сосудистой активации, активации макрофагов и развитию иммунного воспаления. В атеросклеротических поражениях присутствуют также В-лимфоциты и плазматические клетки (Hansson G.K., Nilsson J., 2009), продуцирующие иммуноглобулины. В свою очередь, активированные макрофаги интимы секретируют в субэндотелиальное пространство более ста активных молекул (факторы complemento, коагуляционные факторы, простагландины, лейкотриены, протеолитические энзимы), поддерживающие воспаление. Нейтрофилы также участвуют в инициации и поддержании воспаления сосудистой стенки, адгезируя на мембране эндотелиальных клеток с последующей активной инфильтрацией. При этом активированные нейтрофилы участвуют в образовании активных форм кислорода, супероксид-радикалов, усиливающих перекисное окисление липидов и белков, денатурирующих белки, разрывающих липиды и повреждающих ДНК (Roberts C.K., 2006)

Усугубляют ситуацию нарушения системы гемостаза, углеводного и липидного обмена. У больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей уже при второй степени ишемии происходит активация как тромبوцитарного, так и коагуляционного гемостаза, развивающегося на фоне депрессии антикоагуляционного и фибринолитического потенциалов (Балуда В.П. и соавт., 1980). Более чем у половины больных с критической степенью ишемии наблюдается снижение резервных возможностей системы гемостаза в виде декомпенсированного типа реакции и вероятность перехода хронического ДВС-синдрома в подострую форму, что может значительно осложнить течение основного процесса.

Учитывая представленные выше, в самых общих чертах, патогенетические звенья атеросклеротического процесса, становится очевидным, что современный тактический подход к лечению больных с атеросклерозом, в том числе и атеросклерозом сосудов нижних конечностей, должен обеспечивать рациональное сочетание комплекса хирургических и консервативных методов направленных на:

- 1) улучшение микроциркуляции
- 2) подавление гиперпродукции цитокинов и свободных радикалов
- 3) подавление миграции или активации нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток
- 4) повышение антиоксидантной активности крови
- 5) иммунокоррекцию и коррекцию гемостаза
- 6) нормализацию липидного и углеводного обмена
- 7) стимуляцию развития коллатералей.

Для реализации указанных направлений лечения должны использоваться фармакологические средства, обеспечивающие воздействие на все звенья патологического процесса.

2. Полисахариды водорослей в комплексном лечении пациентов с атеросклерозом

В последнее время опубликовано много работ, посвященных терапевтическому потенциалу фукоиданов - сульфатированных гомо- и гетерополисахаридов из бурых водорослей, где основным моносахаридным остатком является L-фукоза (Berteau O., 2003), обладающих широким спектром биологической активности. Полифункциональность их

действия связана с особенностями структуры (они обладают некоторым структурным сходством с компонентами внеклеточных тканей, в т.ч. жидких соединительных тканей - плазмы крови и лимфатической жидкости), благодаря чему могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через важные ключевые рецепторы клеток и ферментов. Исследования фукоиданов проводятся в Австралии, Японии, Корее, России и Китае, а также в Европе и в странах Американского континента.

Возможность использования фукоиданов в лечении атеросклероза предопределяется сочетанием противовоспалительных, антикоагулянтных, антитромботических, антидислипидемических, ангиогенных, антипролиферативных и др. свойств этих полисахаридов. Кроме того, современные методы экстракции и идентификации полисахаридов, позволяющие получать воспроизводимые препараты обеспечивают возможность получения фракций фукоидана по стандартам, применимым к лекарственным препаратам, и могут стать основой для разработки лекарственных форм (US Department of Health and Human Services, FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER))

Фукоиданы уменьшают гиперплазию интимы и увеличивают просвет суженных сосудов, ингибируя пролиферацию гладкомышечных сосудистых клеток (ГМКс) (Logeart D. et al., 1997; Deux J. et al., 2002). Антипролиферативные свойства полисахарида обусловлены способностью подавлять синтез белка и коллагена V типа (Logeart D. et al., 1996). Блокируя сайты, которые распознаются лигандами воспалительных клеток, а также снижая экспрессию и предотвращая ядерную транслокацию фосфорилированных митогенактивированных протеинкиназ в макрофагах, стимулированных МЛПНП, фукоиданы препятствуют адгезии клеток к фибронектину (Religa P. Et al., 2000).

Фукоидан снижает экспрессию CD44-рецептора для гиалуроновой кислоты, а также других лигандов, таких как остеоонтин, коллаген и металлопротеиназы, ответственных за гиперплазию интимы сосудов, специфично ингибирует MMP2 (фермент, который расщепляет коллаген IV типа, основной структурный компонент базальных мембран) (Hawaty H. et al., 2011; Deux, J.-F. et al., 2002). Эти результаты обнадеживают с точки зрения возможного использования фукоидана для предотвращения рестеноза в стенте.

В последние годы в качестве новой тактики улучшения перфузии ишемизированных тканей с помощью усиления естественных, но недостаточных процессов неоваскуляризации был предложен терапевтический ангиогенез, который иногда называют биологическим шунтированием (Парфенова Е.В., Ткачук В.А., 2007). Ангиогенез приводит к увеличению плотности капиллярной сети в ишемизированных тканях и уменьшению периферического сосудистого сопротивления, что необходимо для обеспечения перфузии тканей. Многообещающими являются исследования фукоидана в качестве индуктора ангиогенеза, стимулирующего реваскуляризацию в ишемических областях. Сульфатированные полисахариды бурых водорослей – фукоиданы – имитируют действие гепаран-сульфатов протеогликанов, играющих важную роль во взаимодействии с проангиогенными факторами роста. Так, например, высокомолекулярный фукоидан обладает способностью связывать факторы роста, например, FGFs, и защищать их от протеолиза (Belford D. et al., 1993). Один из возможных механизмов проангиогенного действия фукоидана связан с его способностью к мобилизации стволовых клеток-предшественников, участвующих в процессах неоваскуляризации. Фукоидан вызывает мобилизацию стволовых клеток костного мозга, способствуя освобождению связанного с гликозаминогликанами стромального фактора SDF-1 (Frenette P.S., Weiss L., 2002; Sweeney E.A. et al., 2002).

Сульфатированные полисахариды обладают иммуномодулирующим действием, которое может быть потенциально применено для снижения активности иммунных клеток с целью смягчения негативных последствий, связанных с воспалением (Chen D.

et al., 2008). Плейотропное противовоспалительное действие фукоидана включает ингибирование селективных (Bachelet-Violette L. et al., 2009), комплемента (Galebskaia L.V., 2003) и ферментов, участвующих в разрушении тканей при воспалении, таких как гепараназы и эластазы, металлопротеазы (Senni K. et al., 2006; Parish C.R. et al., 2001). Блокада молекул адгезии, в частности селективных, фукоиданами препятствует связыванию лимфоцитов и нейтрофилов с эндотелием сосудов и предотвращает миграцию этих клеток в очаг воспаления (Zhang X.W., et al., 2001). Более медленная диссоциация блокатора рецептора (фукоидана) по сравнению с физиологическим лигандом является ключевым для его ингибирующего потенциала (Simonis D. et al., 2007).

Противовоспалительные эффекты фукоидана обусловлены ингибированием ключевых сигнальных путей активации универсального ядерного фактора транскрипции NF- κ B (Park H.Y. et al., 2008; Pokharel Y. et al., 2006) и последующей блокадой секреции воспалительных цитокинов, синтеза коллагена и чрезмерной пролиферации фибробластов (Du X. et al., 2010; Hwang P.A. et al., 2011). Фукоидан также препятствует синтезу и высвобождению активных форм кислорода, а также проявляет антиоксидантные свойства (Бао Y. et al., 2008). Фукоидан из *F. evanescens* проявляет свойства модулятора продукции провоспалительных цитокинов, обладая регуляторным эффектом: под действием полисахарида исходно низкая продукция цитокинов усиливается, исходно высокая - снижается (Запорожец Т.С., 2006).

В процессе поиска новых гиполипидемических средств в экспериментальных и клинических исследованиях подтверждена способность сульфатированных полисахаридов нормализовать липидный профиль сыворотки крови, что предопределило возможность его использования для коррекции нарушений метаболизма липидов (Han L-K., et al., 2004).

Особый интерес вызывает антикоагулянтное действие фукоиданов. В настоящее время известны два механизма антикоагулянтного действия фукоиданов: один реализуется посредством прямого ингибирования активности факторов VII, XI, XII свертывания крови, второй основан на гепариноподобном ингибировании свертывающих факторов посредством активации специфического эндогенного ингибитора - антитромбина-III (АТ-III). Влияние большинства типов фукоидана при внутривенном введении *in vivo* направлено на увеличение общего времени свертывания, причем этот эффект обратим (Cumashi A. et al., 2007; Irhimeh M.R. et al., 2009). Отличный от действия гепарина механизм действия фукоиданов представляет большой практический интерес, поскольку их можно будет использовать в случаях, когда применение самого гепарина по тем или иным причинам неэффективно (Fonseca R.J. et al., 2009). Антикоагулянтное действие фукоиданов (как и гепарина) можно быстро отменить с помощью внутривенного введения биосовместимых катионных полимеров, таких как протаминсульфат и ВИМ-ДЭМК (синтетический сополимер 1-винилимидазола с диэтилмаленнамом).

В серии работ (Дрозд Н.Н. с соавт., 2011; Кузнецова Т.А. с соавт., 2003) установлены механизмы антикоагулянтного действия фукоиданов из *F. evanescens*, оказывающего влияние на факторы внутреннего и внешнего путей свертывания, а также на конечный этап свертывания или превращение фибриногена в фибрин под воздействием тромбина. Фукоидан из *F. evanescens* также активировал эндогенную фибринолитическую систему крови, повышая потенциальную активность плазминовой системы. Усиление фибринолиза под влиянием фукоидана является важной характеристикой препарата, т.к. позволяет рассматривать его как потенциальное средство с тромболитической активностью.

В литературных источниках последних лет стали появляться сведения, касающиеся изучения биологической активности альгинатов - полисахаридов, выделенных из морских бурых водорослей, состоящих из остатков гулуруновой и манурановой кислот, соединенных между собой 1→4 связью (Хотимченко Ю.С. с соавт., 2001; Сергеева Н.В. с соавт., 2012). Данные, представленные в работе Н.В. Сергеевой с

соавт. (2012), свидетельствуют об иммуномодулирующей и цитокининдуцирующей активности альгинатов. Авторами показано концентрационнонезависимое цитокининдуцирующее действие альгината натрия в отношении спонтанной и митогениндуцированной продукции цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- α мононуклеарами периферической крови *in vitro*. Полученные исследователями результаты, свидетельствуют об усилении функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы, способствующей активации клеточного и гуморального звена иммунитета.

Таким образом, сочетание противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств полисахаридов из морских водорослей с антикоагулянтной активностью, а также гиполипидемические, гипогликемические и антиоксидантные свойства делают перспективным их использование для улучшения гемореологии, микроциркуляции и снижения склонности к тромбозам, нормализации липидного и углеводного обмена при атеросклерозе.

3. Применение полисахаридов бурых водорослей в комплексной терапии пациентов с ОАСНК

БАД «Фуколам» на основе полисахаридов из бурой водоросли *Fucus evanescens* (фукоидан, альгиновые кислоты) (капсулы по 0,5 г) разрешена к применению (Свидетельство Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о государственной регистрации (№77 99 23 3 У. 739.1.06 от 30.01.06), изготовлена Тихоокеанским институтом биоорганической химии ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159 (адрес производства: Приморский край, Хасанский район, Рисовая Падь).

Нормативная документация: ТУ 9284-065-02698170-2005 «Фуколам «Биологически активная добавка к пище»; СанПиН 2.3.2.1078-01 "Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов", СанПиН 2.3.2.1290-03 "Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)".

В исследование были включены пациенты от 40 до 60 лет с окклюзионными заболеваниями сосудов и ишемией конечностей II – III стадий по Фонтейну – Покровскому (n=60), находившиеся на лечении в краевой клинической больнице № 1 г. Владивостока. Диагноз ОАСНК выставлялся на основании клинической картины заболевания в соответствии с классификацией Фонтейна-Покровского с учетом клинической картины, данных лабораторных исследований (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ свёртывающей и антисвёртывающей системы), а также результатов инструментальных методов (аускультация, термометрия, измерение лодыжечного-плечевого индекса, ультразвукового дуплексного исследования сосудов).

Критерии исключения: сахарный диабет, системное инфекционное заболевание, почечная или печёночная недостаточность, злокачественное новообразование любой локализации.

Всех включенных в исследование пациентов рандомизировали методом случайной выборки на однородные, сопоставимые по возрасту и клинической картине группы.

Все пациенты были разделены на 2 группы: большие 1 группы получали традиционную, адекватную форме и тяжести заболевания терапию, включающую охранительный режим, лечебное питание, дезинтоксикационную терапию, антикоагулянты, антигипоксанты, антиагреганты, ангиопротекторы, средства, улучшающие трофику тканей.

Пациенты 2 группы в дополнение к традиционной терапии получали БАД «Фуколам» по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в день в течение 28 дней. Группа контроля состояла из 30 здоровых доноров без очевидных факторов риска развития атеросклероза.

Методы исследования, план, этические нормы, критерии отбора и исключения из протокола, а также протокол исследования утверждены комитетом по биомедицинской этике (протокол № 2 от 06.11.07).

Всем пациентам проводили исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета, липидного обмена, цитокинового статуса, системы гемостаза, факторов неспецифической резистентности, уровня растворимых молекул адгезии.

Все исследования проводились дважды: до начала лечения и после его окончания.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statistica-7» и «Excel».

3.1 Влияние Фуколама на показатели адаптивного и врожденного иммунитета у пациентов с ОАСНК

До начала лечения в усредненной выборке (все пациенты) общее количество лейкоцитов периферической крови, а также относительное содержание и абсолютное количество лимфоцитов у пациентов с ОАСНК значимо превышало показатели в группе здоровых доноров. Показатели, характеризующие структуру основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови находились в границах значений, констатирующих удовлетворительную функцию иммунной системы, хотя средние значения относительного содержания и абсолютного количества CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов отличались от таковых у здоровых доноров (табл.1). В то же время у пациентов были выявлены признаки хронической T-клеточной активации, сопряженной с увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих ранние и поздние активационные антигены - рецептор к IL-2 (CD25), антигены главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR), апоптотический маркер CD95/Fas (табл.2).

В динамике лечения у пациентов показатели, характеризующие структуру основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов обеих группы, не изменялись.

Уровень активационного антигена CD25⁺ на всех лимфоцитах и на T-лимфоцитах пациентов контрольной группы не изменялся, у пациентов опытной группы – снижался (табл. 2). Экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR), играющих ключевую роль в антигенной стимуляции CD4 T-клеток, на T-лимфоцитах у пациентов контрольной группы на фоне базовой терапии увеличивалась, тогда как у пациентов опытной группы значимо не изменялась. Значения проапоптотического маркера CD95/Fas после окончания лечения в контрольной группе оставались повышенными по сравнению с таковыми у здоровых лиц, тогда как у пациентов опытной группы снижались по отношению к показателям, зарегистрированным до начала лечения.

В целом, результаты, представленные в этом разделе, позволили установить, что включение в схему консервативной терапии фукоидана уменьшает экспрессию активационных процессов на клетках периферической крови, что является отражением процессов, способствующих подавлению активации T- лимфоцитов и дифференциации T – хелперов I-типа, приводящих, в конечном итоге, к снижению воспалительного ответа. Учитывая способность фукоидана индуцировать апоптоз лимфоцитов (Запорожец Т.С., 2006), снижение относительного содержания HLA-DR⁺, CD25⁺-, CD95⁺- T-лимфоцитов в группе пациентов, получавших в комплексе с базисной терапией фукоидан, может быть связано с усилением апоптоза активированных лимфоидных клеток, обусловленного потенциальными проапоптотическими свойствами фукоидана.

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с ОАСНК

Показатель	Здоровые доноры		Все пациенты с ОАСНК (n=60)		Пациенты с ОАСНК II стадия (n=30)		Пациенты с ОАСНК III стадия (n=30)	
	М±σ (Me) (I.Q.-U.Q.)	P	М±σ (Me) (I.Q.-U.Q.)	P	М±σ (Me) (I.Q.-U.Q.)	P	М±σ (Me) (I.Q.-U.Q.)	P
Лейкоциты (кл/мкл)	6002±2010	0,001	7524±1211	0,001	7291±1881	0,000	7889±1894	0,000
Лимфоциты %	31,0±6,2	0,045	33,8±4,2	0,045	34,3±7,6	0,025	30,9±6,9	0,942
Лимфоциты (кл/мкл)	1860±372	0,000	2543±316	0,000	2503±454	0,000	2445±459	0,000
CD3 ⁺ (%)	73,3±5,4	0,316	71,7±7,8	0,316	72,4±3,5	0,641	69,00(65,00-71,00)	0,000
CD3 ⁺ (кл/мкл)	1363±101	0,000	1775±195	0,000	1805±88	0,000	1656,00 (1560,0-750,0)	0,000
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	46,1±4,1	0,006	43,8±5,8	0,006	41,1±4,5	0,000	48,6±3,1*	0,004
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (кл/мкл)	857±76	0,000	1095±145	0,000	1025±112	0,000	1180±74*	0,000
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	25,1±5,5	0,050	27,9±7,7	0,050	30,6±3,7	0,000	20,1±3,0*	0,000
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (кл/мкл)	466±102	0,000	697±195	0,000	765±92	0,000	482±72*	0,000
ИРИ(CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	1,8±0,2	0,012	1,6±0,4	0,012	1,1±0,2	0,000	2,4±0,5	0,000
CD19 ⁺ (%)	12,0±3,2	0,564	12,6±3,2	0,564	11,4±3,9	0,198	16,00 (12,00-21,00)*	0,000
CD19 ⁺ (кл/мкл)	223±54	0,006	300±130	0,006	285±98	0,009	384,00(288,00-504,00)	0,000
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)	10,4±2,8	0,570	13,1±5,8	0,570	12,0±5,4	0,230	15,9±4,1*	0,000
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (кл/мкл)	193±52	0,000	333±145	0,000	240±110	0,074	381±98	0,000
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)	2,1(0,50-7,30)	0,003	6,4(2,00-10,00)	0,003	5,00(2,00-8,00)	0,005	7,50(3,00-12,00)	0,000
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (кл/мкл)	36,0(12,60-102,00)	0,000	160,00 (50,00-250,50)	0,000	125,00(50,00-200,00)	0,000	185,00(75,00-290,00)	0,000

Примечание: *p<0,01 - значимость различий показателей (по сравнению с показателями у пациентов с II стадией ОАСНК).

Таблица 2
 Активационные маркеры ЛПК у здоровых доноров и пациентов с ОАСНК до и после терапии (на всех лимфоцитах и на Т-лимфоцитах) (все пациенты)

Субпопуляция лимфоцитов	Под-группа ¹	М±σ (LQ-UQ) ²	Подгруппы сравнения	p	к/мл М±σ (LQ-UQ) ²	Подгруппы сравнения	p
CD25+	1	19,8±7,7	1-5	0,506	486±182	1-5	0,000
	2	21,0±6,3	2-5	0,341	478±143	2-5	0,000
	3	21,9±6,3	3-5	0,134	505±145	3-5	0,000
	4	17,1±3,6 ³	4-5	0,041	385±113 ⁶	4-5	0,000
	5	10,6±2,4	-	-	231±52	-	0,000
CD3+CD25+	1	10(9,0-18,0)	1-5	0,008	235,50(200,00-425,50)	1-5	0,005
	2	14,9±4,7 ⁴	2-5	0,000	339±107 ⁵	2-5	0,000
	3	15(12-18)	3-5	0,000	330,00(265,00-400,00)	3-5	0,000
	4	10,00(9,00-16,00) ⁶	4-5	0,002	225,00(200,00-360,00) ⁶	4-5	0,009
	5	6,7±1,4	-	-	128±35	-	-
CD95+	1	24,00(15,00-29,00)	1-5	0,034	570,00(350,00-685,00)	1-5	0,361
	2	24,00(20,00-28,00)	2-5	0,001	545,00(455,00-640,00)	2-5	0,587
	3	25,00(15,00-29,00)	3-5	0,050	550,00(330,00-640,00)	3-5	0,559
	4	20,00(11,00-26,00) ⁶	4-5	0,550	430,00(240,00-560,00) ⁶	4-5	0,069
	5	17,5±4,7	-	-	325±87	-	-
CD3+CD95+	1	10,00(9,00-13,50)	1-5	0,000	240,00(210,00-320,00)	1-5	0,000
	2	15,50(10,50-17,00)	2-5	0,000	350,00(240,00-380,00) ⁷	2-5	0,000
	3	13,6±5,3	3-5	0,000	313±76	3-5	0,000
	4	11,4±4,1 ⁸	4-5	0,000	256±92 ⁸	4-5	0,000
	5	6,9±1,9	-	-	128±35	-	-
HLA-DR+	1	18,8±4,3	1-5	0,035	445±106	1-5	0,002
	2	19,5±3,8	2-5	0,001	445±141	2-5	0,000
	3	19,2±4,8	3-5	0,024	443±110	3-5	0,002
	4	17,9±3,0	4-5	0,038	403±67	4-5	0,011
	5	15,5±4,0	-	-	288±74	-	-
CD3+HLA-DR+	1	7,1±3,6	1-5	0,009	168±85	1-5	0,000
	2	10,2±3,9 ⁹	2-5	0,000	232±88 ⁹	2-5	0,000
	3	4,6±2,2	3-5	0,000	106±99	3-5	0,000
	4	5,8±1,7	4-5	0,000	130±38	4-5	0,000
	5	3,4±1,8	-	-	63±33	-	-

Примечание: ¹1- контрольная группа до лечения, 2- контрольная группа после лечения, 3- опытная группа до лечения, 4- опытная группа после лечения, 5- здоровые, ² в скобках - значения интерквартильного интервала, ³ Различие между показателями контрольной и опытной подгрупп статистически значимо, ⁴ Различие между показателями контрольной и опытной подгрупп статистически значимо, ⁵ Различие между показателями контрольной и опытной подгрупп статистически значимо, ⁶ Различие между

Было установлено также, что до начала терапии повышенное содержание В-лимфоцитов (16,00 (12,00-21,00)%) у пациентов с заболеванием III стадии сопровождалось значимым увеличением уровня IgG в сыворотке крови (16,3±3,8 г/л), превышающим средние значения показателя среди всех обследованных пациентов (14,2±3,7 г/л, $p=0,029$). Увеличение концентрации IgG отражает участие В-системы иммунитета в развитии хронического воспалительного процесса у пациентов с ОАСНК и может быть связано с усилением продукции анти-мЛПНП аутоантител.

В результате проведенной терапии в группе пациентов, получавших полисахариды из бурых водорослей в комплексе с базисным лечением, отмечено снижение концентрации IgG в сыворотке крови до уровня средне-нормальных значений с 14,7±2,1 г/л до 12,8±2,1 г/л, $p=0,008$). В контрольной группе пациентов, получавших только базисное лечение, также наблюдалось значимое снижение концентрации IgG в сыворотке крови с 14,6±1,4 г/л до 13,5±1,2 г/л ($p=0,002$), однако у пациентов опытной группы на фоне приема полисахаридов из бурых водорослей содержание IgG в сыворотке крови после лечения было значимо ниже по сравнению с таковым в контрольной группе ($p_1=0,022$).

Сохранение функциональной активности и адекватной реактивности фагоцитарных клеток при атеросклерозе, предполагающей усиленную активацию в условиях повышенного уровня ЦИК, формирующихся при связывании анти-мЛПНП с ЛПНП, обеспечивает их своевременную элиминацию.

Анализ активности фагоцитарной системы показал, что у пациентов контрольной группы после базисной терапии количество клеток, участвующих в фагоцитозе, значимо не менялось по отношению к показателям до начала и сохранялось на сниженном уровне. Количество латексных частиц, поглощенных нейтрофилами крови (ФЧ), также не изменялось. В результате проведенной комплексной терапии в группе пациентов с ОАСНК, получавших полисахариды из бурых водорослей, наблюдалось увеличение количества нейтрофилов периферической крови, участвующих в фагоцитозе, а также количества латексных частиц, поглощенных нейтрофилами крови (ФЧ).

У пациентов контрольной группы на фоне лечения сохранялся высокий уровень продукции АФК, тогда как включение полисахаридов из бурых водорослей в комплекс с базисной терапией приводило к модуляции окислительно-восстановительного потенциала и функционально-метаболических резервов нейтрофилов – снижению показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста и увеличению резервного потенциала нейтрофилов (табл. 3).

Таблица 3

Функциональная активность нейтрофилов крови пациентов с ОАСНК до и после терапии

Показатель	Здоровые доноры (n=300)	Контрольная группа (n=30)	Опытная группа (n=30)
	M±σ	M±σ	M±σ
ФП %	78±2,4	60±4,2 59±2,8	58±3,4 68±3,0*
ФЧ	4,8±0,4	3,1±0,4 2,9±0,8	3,4±0,4 4,6±0,6*
НСТ-тест (спонтан.) (OD x10 ⁻³)	15,3±4,5	44,2±14,3 53,5±11,6*	46,9±17,8 26,7±14,8*
НСТ-тест (индуцир.) (OD x10 ⁻³)	32,4±9,0	53,5±9,8 59,3±8,8	51,2±8,8 34,6±5,7*
ФР нейтрофилов, у.е.	2,2±2,0	1,2±0,5 1,1±0,5	1,1±0,4 1,3±0,6*

Примечание: в числителе - показатели до начала лечения, в знаменателе - показатели после лечения; * - значимость различий ($p<0,001$) между показателями до и после лечения

3.2. Влияние Фуколама на состояние системы гемостаза у пациентов с ОАСНК

Состояние системы гемостаза оценивали по показателям протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ). Определяли также содержание фибриногена и количество тромбоцитов при поступлении пациентов в стационар и после окончания лечения. Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях гемостаза у пациентов с ОАСНК, сопровождающихся активацией прокоагулянтного звена системы гемостаза (снижение АПТВ, увеличение концентрации фибриногена, укорочение ТВ) (табл.). На фоне проводимой консервативной терапии у пациентов контрольной группы не было отмечено значимых изменений в системе гемостаза по сравнению с исходными значениями. У пациентов опытной группы на фоне дополнительного приёма Фуколама наблюдалось снижение ПТИ с $95,1 \pm 6,9\%$ до $88,8 \pm 6,9\%$ ($p=0,007$), удлинение ТВ с $12,8 \pm 1,6$ сек до $13,9 \pm 1,6$ сек ($p=0,03$) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели системы гемостаза у пациентов с ОАСНК

Показатели	Группа	M±σ	(Me)	(LQ-UQ)		p
ТВ (сек.)	1	12,6±1,5*	12,9000	12,0000	13,5000	
	2	12,8±1,8	12,5000	11,4000	14,0000	0,705
	3	12,8±1,6*	12,50000	12,15000	13,50000	
	4	13,9±1,6	13,60000	12,60000	14,00000	0,036
	5	15,2±3,4		18-24		
ПТИ (%)	1	99,2±5,6	100,0000	96,00000	103,0000	
	2	96,2±5,9	96,0000	85,00000	105,0000	0,09
	3	95,1±6,9	93,5000	90,0000	99,0000	
	4	88,8±6,9	88,0000	87,0000	94,0000	0,00
	5	94,6±5,0				
АПТВ (сек.)	1	35,5±2,0*	35,70000	34,20000	36,20000	
	2	35,8±3,2	35,00000	33,90000	36,80000	0,833
	3	33,7±3,6*	33,35000	30,80000	36,80000	
	4	34,0±4,0	34,80000	30,80000	37,00000	0,649
	5	37,6±3,0				
ФГ (г/л)	1	3,8 ±0,7*	4,000000	3,200000	4,400000	
	2	4,2±0,6	4,100000	4,000000	4,600000	0,004
	3	4,3±0,4*	4,300000	4,200000	4,500000	
	4	4,2±0,4	4,300000	4,100000	4,500000	
	5	3,1±0,7				
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	1	262,5±64	277,5000	199,0000	310,0000	
	2	280,0±79	292,0000	210,0000	320,0000	0,959
	3	265,0±53	262,0000	221,0000	291,0000	
	4	234,4±48	241,5000	190,5000	269,0000	0,096
	5	255,5±28				

Примечание: - 1 – контрольная группа до лечения, 2 – контрольная группа после лечения, 3 – опытная группа до лечения, 4 – опытная группа после лечения, 5 – здоровые; * - $p < 0,05$ (по сравнению с показателями в группе здоровых добровольцев), p – значимость различий между показателями в группах до и после лечения

Таким образом, включение БАД «Фуколам» в схему консервативной терапии пациентов с ОАСНК приводит к снижению гиперкоагуляционного потенциала крови.

3.3. Коррекция липидного обмена у пациентов с ОАСНК полисахаридами из *F. evanescens*

Нами в предварительных экспериментальных исследованиях была установлена способность фукоидана из *F. evanescens* снижать уровень глюкозы и общего холестерина, нормализовать распределение холестерина между фракциями липопротеидов, снижать коэффициент атерогенности и стабилизировать уровень продуктов перекисного окисления липидов у мышей с алиментарной гиперхолестеринемией и аллоксаниндуцированным диабетом (Майстровский К.В. с соавт. 2009).

В настоящем разделе представлены результаты исследования влияния Фуколама на липидный обмен у пациентов с ОАСНК.

Согласно последним данным Совета Экспертов и Методических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, опубликованных в 2009 году (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. Москва, 2009) верхняя граница нормального уровня ОХС в сыворотке крови в российской популяции составляет 6,2 ммоль/л. Однако, с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений, желательно, чтобы уровень ОХС в сыворотке крови не превышал 5,0 ммоль/л, ТГ - 1,7 ммоль/л, ЛПНП - 3,0 ммоль/л, а ЛПВП был в пределах 1,0-1,89 ммоль/л.

В нашем исследовании уровень общего холестерина, в сыворотке крови пациентов с ОАСНК, варьировал от нормальных значений (<5,2 ммоль/л) до высоких ($\geq 6,2$ ммоль/л), средние значения в группах до начала исследования находились в пределах 5,2 \pm 0,8 (табл.5).

Таблица 5

Показатели липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей до начала терапии (вся выборка)

Показатель	Группы	М \pm σ	(Ме)(LQ;UQ)	Min	Max	p
Холестерин, ммоль/л	ОАСНК	5,2 \pm 0,8	4,80(4,30;6,30)	4,20	7,20	0,000
	Здоровые	3,8 \pm 0,8				
ЛПВП, ммоль/л	ОАСНК	1,1 \pm 0,3	1,20(0,80;1,50)	0,70	1,8	0,000
	Здоровые	1,4 \pm 0,2				
ЛПНП, ммоль/л	ОАСНК	2,7 \pm 0,8	2,90(0,95;3,53)	0,50	3,90	0,000
	Здоровые	2,4 \pm 0,4				
ЛПОНП, ммоль/л	ОАСНК	1,0 \pm 0,5	0,92(0,52;1,60)	0,42	2,50	0,000
	Здоровые	0,6 \pm 0,2				
Индекс атерогенности	ОАСНК	3,7 \pm 1,0	3,70(2,40;4,70)	1,20	6,0	0,000
	Здоровые	2,4 \pm 0,2				
Триглицериды, ммоль/л	ОАСНК	1,4 \pm 0,3	1,44(0,92;1,91)	0,65	2,14	0,000
	Здоровые	0,9 \pm 0,2				

Неблагоприятное распределение ОХС между атерогенными и антиатерогенными фракциями липопротеидов у пациентов с ОАСНК - накопление его в ЛПОНП и ЛПНП - приводило к увеличению индекса атерогенности, значимо отличавшегося от такового у здоровых доноров. Уровень триглицеридов находился в границах значений нормы, однако значимо отличался от средних значений в группе здоровых доноров (табл.5).

У пациентов с заболеванием III стадии ишемии уровень ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и индекс атерогенности был значимо выше, а ЛПВП - значимо ниже по сравнению с таковыми у пациентов было выше по сравнению с заболеванием II стадии.

Наиболее высокие уровни ЛПНП ($3,6 \pm 0,2$ $3,5(3,4;39)$ ммоль/л) определялись у пациентов с ОАСНК с сопутствующим диагнозом ишемическая болезнь I и II степени, гипертоническая болезнь I и II степени при сопутствующей гиперхолестеринемии ($6,6 \pm 0,6$ ($6,45$ ($5,9;7,2$)) ммоль/л).

По окончании традиционного базового лечения концентрация общего холестерина в сыворотке крови пациентов контрольной группы ($5,1 \pm 0,6$ ммоль/л) не изменялась по сравнению с исходными значениями ($5,2 \pm 0,8$ ммоль/л) ($p=0,686$). Аналогичная динамика была характерна и для показателей агрессивных липидных фракций – ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов, уровень которых оставался на прежнем уровне (табл.6).

Таблица 6

Показатели липидного обмена у пациентов с ОАСНК после базового курса лечения

Показатель	Подгруппа*	M $\pm\sigma$	Mediana (Me)(LQ;UQ)	p
Холестерин, ммоль/л	1	4,50 \pm 0,7	4,30(3,70;4,50)	P ₁₋₂ =0,026
	2	5,08 \pm 1,2	4,60(3,60;6,60)	
	Здоровые доноры	3,8 \pm 0,8		
ЛПВП, ммоль/л	1	1,10 \pm 0,21	1,00(0,90;1,45)	P ₁₋₂ =0,006
	2	0,90 \pm 0,32	1,00(0,55;1,32)	
	Здоровые доноры	1,4 \pm 0,2		
ЛПНП, ммоль/л	1	2,1 \pm 0,8	1,99(0,95;3,40)	P ₁₋₂ =0,600
	2	3,2 \pm 0,4	3,40(2,72;3,53)	
	Здоровые доноры	2,4 \pm 0,4		
ЛПОНП, ммоль/л	1	0,70 \pm 0,2	0,97(0,41;0,93)	P ₁₋₂ =0,000
	2	1,20 \pm 0,5	0,97(0,77;2,0)	
	Здоровые доноры	0,6 \pm 0,1		
Индекс атерогенности	1	3,5 \pm 1,2		P ₁₋₂ =0,000
	2	2,2 \pm 1,0		
	Здоровые доноры	2,4 \pm 0,2		
Триглицериды, ммоль/л	1	1,40 \pm 0,3	1,40 (0,90; 1,78)	P ₁₋₂ =0,000
	2	1,67 \pm 0,2	1,55(1,42; 2,14)	
	Здоровые доноры	0,9 \pm 0,2		

Примечание: * - подгруппы сравнения: 1- пациенты опытной группы до лечения; 2 - пациенты опытной группы после лечения.

У пациентов, получавших полисахариды из *F. evanescens*, наблюдалась отчетливая антиатерогенная динамика липидного обмена (табл.7). На фоне снижения уровня общего холестерина наблюдалась нормализация его распределения между фракциями липопротеидов: концентрация ЛПВП в сыворотке крови увеличивалась, концентрация ЛПНП – снижалась, что приводило к снижению индекса атерогенности. Уровень триглицеридов снижался у пациентов как с исходно высокими показателями, так и у пациентов с показателями, находящимися в границах средне-нормальных значений.

Таким образом, применение полисахаридов из бурых водорослей в комплексе с базисной терапией у пациентов с ОАСНК оказывает иммуномодулирующее действие на факторы врожденного и адаптивного иммунитета, сопровождающееся снижением экспрессии активационных антигенов на лимфоцитах, нормализацией уровня IgG, модуляцией окислительно-восстановительного потенциала и функционально-метаболических резервов нейтрофилов, а также нормализует распределение холестерина между фракциями липопротеидов и снижает гиперкоагуляционный потенциал крови.

Таблица 7

Показатели липидного обмена у пациентов с ОАСНК после базового курса лечения с включением Фуколама

Показатель	Подгруппа*	M±σ	Mediana (Me)(LQ,UQ)	t-test
Холестерин, ммоль/л	1	4,9±0,6	4,90(4,30;5,80)	0,007
	2	4,1±0,5	3,95(3,45;4,80)	
	Здоровые доноры	3,8±0,8		
ЛПВП, ммоль/л	1	1,0±0,1	0,9(0,70;1,20)	0,009
	2	1,3±0,3	1,3(1,14;1,9)	
	Здоровые доноры	1,4±0,2		
ЛПНП, ммоль/л	1	2,9±0,6	2,90(2,12;3,80)	0,045
	2	2,2±0,4	2,06(1,72;2,74)	
	Здоровые доноры	2,4±0,4		
ЛПОНП, ммоль/л	1	0,8±0,1	0,79(0,67;0,93)	0,006
	2	0,6±0,2	0,58(0,36;0,52)	
	Здоровые доноры	0,6±0,1		
Индекс атерогенности	1	4,1±0,4	4,10(3,70;4,70)	0,000
	2	2,3±0,6	2,26(1,60;3,30)	
	Здоровые доноры	2,3±0,7		
Триглицериды, ммоль/л	1	1,6±0,3	1,55(1,23;1,92)	0,000
	2	1,4±0,2	1,35(1,14;1,59)	
	Здоровые доноры	0,9±0,2		

Примечание: * - подгруппы сравнения: 1- пациенты опытной группы до лечения, 2 - пациенты опытной группы после лечения.

Ранее считалось, что фукоиданы при их пероральном применении действуют подобно пищевым волокнам - высокомолекулярным структурам, так как не подвергаются ферментативной трансформации в организме человека и не могут проникать в кровь, поскольку фукоиданазы – ферменты, расщепляющие молекулы фукоиданов с образованием сульфатированных олигосахаридов (ди-, три-, тетра- и пентафукоолигосахаридов) и фукозы, обнаружены только у морских бактерий и моллюсков (Кусайкин М.И., 2003). Исследования последних лет по детекции фукоиданов в периферической крови после перорального применения показали, что полисахариды, обладающие высокой молекулярной массой, оказывают системное действие после их применения. Так, Irhimel M.R. et al. (2005), используя антитела к высокосульфатированному фукоидану, обнаружил производные фукоидана – галактофукана сульфат - в плазме крови здоровых людей, принимавших перорально порошок целой водоросли *Undaria*, содержащий 10% галактофукана сульфата, а также очищенный галактофукана сульфат. Tokita Y. et al. (2010) также обнаружил фукоидан из *Cladosiphon okamuranus* в сыворотке крови и моче здоровых людей через 6 и 9 ч после приема внутрь. Эти исследования демонстрируют системное влияние фукоидана после перорального приема. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными, поскольку отражают возможность системного действия полисахаридов из бурой водоросли *F. evanesceps* после перорального применения.

Сочетание противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств полисахаридов из морских водорослей с антикоагулянтной активностью, а также гиполипидемические, гипогликемические и антиоксидантные свойства позволяют рекомендовать его использование у пациентов с ОАСНК.

4. Рекомендации по применению БАД «Фуколам»

БАД «Фуколам» рекомендуется применять для повышения эффективности патогенетической терапии в комплексе с базисной терапией у пациентов с ОАСНК в стационаре, а также в амбулаторных условиях с целью коррекции дисфункции иммунной системы, нормализации липидного обмена, снижения склонности к тромбозам восстановления баланса между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты клеток.

БАД «Фуколам»:

- оказывает иммуномодулирующее действие на показатели адаптивного и врожденного иммунитета
- снижает экспрессию активационных антигенов на лимфоцитах
- нормализует уровень IgG
- увеличивает фагоцитарную активность нейтрофилов.
- модулирует окислительно-восстановительный потенциал крови
- снижает уровень общего холестерина, нормализует распределение холестерина между фракциями липопротеидов, снижает коэффициент атерогенности
- снижает гиперкоагуляционный потенциал крови

Форма выпуска: капсулы по 0,5 г №30

Состав капсулы: фукоидан из водоросли *Fucus evanescens* – 100 мг, альгинат кальция – 400 мг.

Способ применения: взрослым по 1 капсуле 2 раза в день. Курс приема 30-60 дней.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, повышенная свертываемость крови.

Срок годности и условия хранения: 3 года. Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре от 0 °С до +22 °С

Литература

- В.М. Кошкин, Ю.М. Стойко. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2005. №1. С.132-135.
- Leng G.C., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Incidence natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population // *Int. J. Epidemiol.* 1996. V. 25. P. 282-290.
- Душкин М.И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // *Бюлл. СО РАМН*. 2006. № 2. С. 47-55
- Singh R., Mengi S., Xu Y. et al. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process// *Exp. Clin. Cardiol.* 2002. V. P. 40-53.
- Binder C.J., Chang M.K., Shaw P.X. et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis // *Nat. Med.* 2002. V. 8. P. 1218-1226.
- Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis// *Nat/ Immunol.* 2011. V.12. P. 204-212.
- Stemme S., Faber B., Holm J. et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995. V. 92. P. 3893-3897.
- Miller Y.L., Viriyakosol S., Worrall D.S. et al. Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25. P. 1213-1219.
- Robertson A.K., Hansson G.K. T-cells in atherogenesis: for better or for worse? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. V. 26. P. 2421-2432.
- Козлов В.А., Душкин М.И., Верещагин Е.И. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы её развития // *Цитокины и воспаление*. 2008 Т. 7. С. 8-14.
- Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease. Heterogeneity of Leukocyte Subsets Participating in the Pathogenesis of Atherosclerosis// *Circ. J.* 2009. V. 73. P. 994-1001.
- Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis// *Annu. Rev. Immunol.* 2004. V. 22. P. 361-403.
- Stemme S., Faber B., Holm J. et al. T lymphocytes from human atherosclerosis plaques recognize oxidized low density lipoprotein // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995. V. 92. P. 3893-3897.
- Robertson A.K., Rudling M., Zhou X. et al. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 112. P. 1342-1350.
- Roberts C.K. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome // *Metabolism*. 2006. V. 55. P. 928-934.
- Быркин Н.Н. Комплексный подход к лечению больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: дис. ... докт. мед. наук / Н.Н. Быркин. - Москва, 2002.
- Berteau O. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, function and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide// *Glycobiology*. 2003. V.13. P.29-40.
- US Department of Health and Human Services, FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry Botanical Drug Products, 2004. Available online: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> (accessed on 20 May 2011).
- Logeat D., Prigent-Richard S., Boisson-Vidal C. et al. Fucans, sulfated polysaccharides extracted from brown seaweeds, inhibit vascular smooth muscle cell proliferation. II. Degradation and molecular weight effect // *Eur. J. Cell. Biol.* 1997. V.74. P. 385-390.
- Deux J., Meddahi-Pellé A., Blanche A.F. et al. Low Molecular Weight Fucoidan Prevents Neointimal Hyperplasia in Rabbit Iliac Artery In-Stent Restenosis Model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. V.22. P.1604-1612.
- Logeat D., Letourneur D., Jozefonvicz J. Collagen synthesis by vascular smooth muscle cells in the presence of antiproliferative polysaccharides // *J. Biomedical Materials*. 1996. V. 30. P. 501 - 508.
- Religa P., Kazi M., Thyberg J. et al. UFucoidan inhibits smooth muscle cell proliferation and reduces mitogen-activated protein kinase activity // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000. V. 20. P. 419-426.
- Hlawaty H., Suffee N., Sutton A. et al. Low molecular weight fucoidan prevents intimal hyperplasia in rat injured thoracic aorta through the modulation of matrix metalloproteinase-2 expression // *Biochem. Pharmacol.* 2011. V. 81. P. 233-243.

Deux J.-F., Aime M.-P., Le Blanche A.F. et al. Low molecular weight fucoidan prevents neointimal hyperplasia in rabbits iliac artery in-stent restenosis model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. V. 22. 1604-1609.

В.В.Парфенова, В.А.Ткачук Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // *Кардиологический вестник*. 2007. Т. 2. С.

Bachelet-Violente L., Bertholon J. D. Lavigne R. et al. Affinity of low molecular weight fucoidan for P-selectin triggers its binding to activated human platelets // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009. V.102 P. S6

Senni K., Gueniche F., Foucault-Bertaud A. et al. Fucoidan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis // *Arch. Biochem. Biophys.* 2006. V. 445. P. 56-64.

Simonis D., Fritzsche J., Alban S., Bendas G. Kinetic Analysis of Heparin and Glucan Sulfates Binding to P-Selectin and Its Impact on the General Understanding of Selectin Inhibition // *Biochemistry*. 2007. V. 46. P. 6156-6164.

Park H.Y., Han M.H., Park C. et al. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells // *Food Chem. Toxicol.* 2011. V. 49. P. 745-752.

Вao Y.X., Cui Y.Q., Luo D.Z., Wang X.M. Fucoidan: advances in the study of its anti-inflammatory and anti-oxidative effects // *Article in Chinese*. 2008. V.43. P.1186-1189.

Запорожец, Т.С. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробрионтов: дис. ... д-ра. мед. наук / Т.С. Запорожец. - Владивосток, 2006. 355с

Fonseca R.J., Santos G.R., Mourao P.A. Effects of polysaccharides enriched in 2,4-disulfated fucose units on coagulation, thrombosis and bleeding. Practical and conceptual implications // *Thromb. Haemost.* 2009. V.102. P. 829-836.

Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds // *Glycobiology*. 2007. V.17. P. 541-552.

Irhimeh M.R., Fitton J.H., Lowenthal R.M. Pilot clinical study to evaluate the anticoagulant activity of fucoidan // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2009. V. 20. P. 607-610.

Дрозд Н.Н., Мифталова Н.Т., Савчик Е.Ю., Калинин Т.В., Макаров В.А., Имбе Т.И., Звягинцева Т.Н., Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н. Противотромботическая и геморрагическая активности фукоидана, выделенного из водоросли *Fucus evanesces* // *Эксп. клин. Фармакология*. 2011. Т. 74. С. 26-30.

Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. и др. Иммуностимулирующая и антикоагулянтная активность фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanesces* // *Антибиотики и химиотерапия*. 2003. Т. 48. С. 11-13.

Павин Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз // *Бюлл. СО РАМН*. 2006. №2. С. 16-22

Han L.-K., Kensaku G., Hitomichi O. Anti-obesity effects of fucoidan prepared from *Cladosiphon Okamurae tokida* (Okinawanozuku) // *Japanese Journal of Constitutional Medicine*. 2004. V. 66. P. 55-60.

Wang S.Z., Bi A.F. Clinic observation of fucoidan on patients with hyperlipidemia // *Med. J. Qilu*. 1994. P. 173-174.

Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н., Каленик Т.К., Моткина Е.В., Имбе Т.И. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanesces* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей // *Тихоокеанский мед. журн.* 2009. Т. 3. - С.97-100.

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. Москва, 2009. (Электронный ресурс). - Режим доступа: <http://www.solvay-pharma.ru/files/articles/10046/1257496922390.pdf>

Хотимченко Ю.С. с соавт. Физико-химические свойства, физиологическая активность и применение альгинатов - полисахаридов бурых водорослей // *Биология моря*. 2001. Т. 27. С. 151-162.

Сергеева Н.В., Богданович Л.Н., Хотимченко Ю.С. Влияние альгината натрия на спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров in vitro // *Тихоокеанский мед. журн.* 2012. № 1. С.35-37.

Galebskaia L.V., Riumina E.V., Bogomaz T.A., Preobrazhenskaia M.E. The mechanisms of fucoidan action on human complement // *Biomed. Khim.* 2003. V.49. P.542-547.

Irhimeh M.R., Fitton J.H., Lowenthal R.M., Kongtawelert P. A quantitative method to detect fucoidan in human plasma using a novel antibody // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2005. V.27. P. 705-711.

Tokita Y., Nakajima K., Mochida H. et al. Development of a fucoidan-specific antibody and measurement of fucoidan in serum and urine by sandwich ELISA // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010. V. 74. P. 350-357.

Список сокращений

АПТВ - активированное парциальное тромбиновое время
АФК – активные формы кислорода
БАД – биологически активная добавка к пище
ЛПК – лимфоциты периферической крови
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛПОНП- липопротеины особо низкой плотности
ПТИ - протромбиновый индекс
ТГ- триглицериды
ТВ- тромбиновое время
ФГ – фибриноген
ФП – фагоцитарный показатель
ФЧ – фагоцитарное число
ХС - холестерин
CD3⁺-лимфоциты
CD4⁺-лимфоциты
CD8⁺-лимфоциты
CD19⁺-лимфоциты
CD25, CD95, HLA-DR – молекулы активации
IgA, IgG, IgM – иммуноглобулины А, G, М
IL – 1,4,6,10 – интерлейкины 1,4,6,10
IFN γ – интерферон- γ
NK – натуральные киллерные клетки
NKT – Т-лимфоциты с функцией натуральных киллерных клеток

Содержание

Введение	3
1. Современные представления о патогенезе атеросклероза	3
2. Полисахариды в комплексном лечении пациентов с атеросклерозом	4
3. Применение полисахаридов бурых водорослей в комплексной терапии пациентов с ОАСНК	7
3.1 Влияние Фуколама на показатели врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с ОАСНК	8
3.2 Влияние Фуколама на состояние системы гемостаза у пациентов с ОАСНК	12
3.3. Коррекция липидного обмена у пациентов с ОАСНК полисахаридами из <i>F. evanesceps</i>	13
4. Рекомендации по применению БАД Фуколам	16
5. Список литературы	17
6. Список сокращений	19

Зак. № 7п. Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл. п. л. 1,16. Тираж 100 экз.
Подписано в печать 17.01.2014 г.
Печать офсетная с оригинала заказчика.

Отпечатано в типографии ОАО «Дальприбор»
690105, г. Владивосток, ул. Бородинская, 46/50,
тел.: 232-70-49, 232-78-17