

УДК 57.02

КОРРЕКЦИЯ СУЛЬФАПОРИНОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КРОЛИКОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

¹Иноятова Ф.Х., ²Рашидова С.Ш., ³Кутликова Г.М.

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, e-mail: med.edition.uz@gmail.com;

²Институт химии и физики полимеров АН Республики Узбекистан, Ташкент;

³Андижанский медицинский институт, Андижан, e-mail: khurshidakhon@gmail.com

У животных с экспериментальной гиперхолестеринемией в зависимости от срока наблюдения активизируются гладкомышечные клетки и макрофаги, обуславливая развитие воспаления в интиме, что подтверждается высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), эндотелина-1, гомоцистеина. Уровень их повышения совпадает с высокими значениями холестерина в липопротеинах низкой плотности и низкими значениями холестерина в липопротеинах высокой плотности. Сульфатированное производное хитозана снижает высокий уровень СРБ, эндотелина-1 и гомоцистеина. Это совпадает с его выраженными гиполипидемическими свойствами. Действие изученных препаратов превосходит классический гиполипидемический препарат гемфибразил.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, С-реактивный белок, эндотелин-1, гомоцистеин, лечение

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH SULFAPORIN IN HYPERCHOLESTEROLEMIC RABBITS

¹Inoyatova F.K., ²Rashidova S.S., ³Kutlikova G.M.

¹Tashkent Medical Academy, Tashkent, e-mail: med.edition.uz@gmail.com;

²Institute of Polymer Chemistry and Physics, Academy of Sciences of Uzbekistan, Tashkent;

³Andijan Medical Institute, Tashkent, e-mail: khurshidakhon@gmail.com

In animals with experimental hypercholesterolemia, depending on the time of survey, we observed activation of smooth muscle cells and macrophages, causing development of inflammation in the intima, as evidenced by high levels of C-reactive protein (CRP), endothelin-1, and homocysteine. The level of their increase coincides with high cholesterol in low density lipoproteins and low values of cholesterol in high density lipoproteins. Sulfated derivative of chitosan reduces high levels of CRP, endothelin-1 and homocysteine. This is consistent with its hypolipidemic effects. Action of the studied drugs surpasses classic lipid-lowering drug hemfibrasil.

Keywords: hypercholesterolemia, C-reactive protein, endothelin-1, homocysteine, treatment

В последние годы появилось много новых данных, позволивших значительно расширить представления о патогенезе атеросклероза [1,2]. По мнению ряда авторов [3–5], доказано, что нарушение функции эндотелия является одним из возможно главных ступеней в атерогенезе. В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает не только адекватную вазодилатацию, но и угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительному процессу, в основе которого лежит активизация адгезии лейкоцитов [6, 7].

В патогенезе атеросклероза важная роль принадлежит дислипидемии, что определяет запуск каскадного механизма воспаления [1, 7, 8]. Поэтому важная роль в разработке лечебных мероприятий принадлежит снижению уровня холестерина и других насыщенных жиров. Уделяется большое внимание природным биодegradирующим соединениям, в частности хитозану и его производным. В Институте химии и физики полимеров АН РУз под руководством С.Ш. Рашидовой разрабатываются различ-

ные метало- и нанопроизводные хитозана [9]. Однако, механизм действия сульфатированной формы хитозана на функции эндотелия при гиперхолестеринемии (ГХС) до конца невыяснен.

Цель исследования – изучить молекулярные механизмы дисфункции эндотелия при ГХС и возможность их коррекции сульфатопорином.

Материал и методы исследования

Были проведены эксперименты на 46 кроликах породы Шиншилла средним весом 2,5–3,0 кг, содержащихся на стандартном режиме питания. Модель экспериментальной ГХС у животных воспроизведена введением перорально растворенного холестерина (ХС) в подсолнечном масле в соотношении 0,2 г на 1 кг массы тела ежедневно в течение 3 мес. О развитии ГХС судили по увеличению уровня общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, которые определяли на биохимическом анализаторе. Через 2 месяца от начала эксперимента кролики были разделены на 5 групп: 1 группа – интактная (6 кроликов), которым через ротовую полость ежедневно вводили растительное масло по 1,0 мл/кг; 2 группа ГХС + H₂O – контрольная (8 кроликов); 3 группа ГХС + гемфибразил по 100 мг/кг (8 кроликов); 4 группа ГХС + сульфат хитозана по 25 мг/кг (8 кроликов); 5 группа – ГХС + сульфат

хитозана по 50 мкг/кг (8 кроликов). Действие препаратов исследовано в динамике: первоначальное 3-месячное состояние и через один месяц после введения препаратов. Содержание С-реактивного белка (СРБ) определяли на автоматизированном биохимическом анализаторе «Human» (Германия) с помощью специальных наборов реактивов. Уровень эндотелина-1 и гомоцистеина определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «ELIZA» [10]. Полученные результаты сравнивали с показателями контрольной и интактной групп. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

В последние годы рассматривается воспалительная теория атеросклероза. Аттрактантами для воспалительных клеток являются отложения в сосудах самих ЛПНП, которые могут регулировать экспрессию генов для колониестимулирующего фактора макрофагов. Это способствует увеличению воспалительного ответа в сосудистой стенке. В свою очередь, специфические медиаторы воспаления повышают связывание ЛПНП с эндотелием и гладкомышечными клетками, усиливают транскрипцию гена-рецептора ЛПНП. Получается, воспалительный цикл, модификация липопротеидов и дальнейшее атеросклеротическое воспаление в сосудистой стенке являются «заложниками» модифицированных ЛПНП [8, 11, 12].

Одним из показателей, отражающих наличие воспалительного процесса в организме, является СРБ. Определение данного показателя у кроликов в динамике ГХС показал его увеличение к концу первого месяца введения ХС до $13,50 \pm 0,57$ мкг/мл ($P < 0,001$) при значении этого показателя у интактных кроликов $5,17 \pm 0,40$ мкг/мл. Содержание СРБ в последующие сроки продолжает возрастать, составляя $19,00 \pm 0,96$ ($P < 0,001$) и $21,88 \pm 0,64$ ($P < 0,001$) мкг/л через 2 и 3 месяца от начала введения токсиканта.

Локальное повреждение в стенке артерии запускает далеко не локальные процессы, и это естественно. Локальное повреждение не может быть локальной проблемой. Одним из ключевых звеньев «глобализации» являются факторы хемотаксиса [8, 13]. Естественность иммунных нарушений, одно из проявлений которых формирование комплексов ЛПНП + IgG, предполагает изменения клеточного и гуморального иммунитета, которые обязательно наблюдаются. Получается, как тому и должно быть, при атеросклерозе имеют место изменения характерных для воспаления маркеров, в том числе и в периферической крови. Эти изменения четко привязаны к фазовому течению

атеросклероза, периодам его обострений и ремиссий, определяются общей массой вовлеченных в воспалительный процесс сосудов, другими признаками [12, 14]. Для выяснения данного вопроса мы анализировали зависимость между показателями атерогенных липопротеидов и уровнем СРБ.

Проведенные исследования показали, что по мере увеличения содержания ХС в ЛПНП возрастает и уровень СРБ, т.е. наблюдается прямая зависимость степени выраженности воспаления от содержания ХС в ЛПНП. Вследствие активации свободнорадикального окисления липидов и неферментативного гликозилирования белков изменяются структуры липидов и апоВ-100 в липопротеинах, а также их рецепторов. Модифицированные ЛПНП захватываются макрофагами через сквенджер-рецепторы, превращаются в пенистые клетки, способствуя повреждению эндотелия. При повреждении клеток эндотелия тромбоциты активируются в тромбоксан А₂ и тромбоцитарный фактор роста, стимулирующий пролиферацию гладкомышечных клеток и развитие воспаления. В последнее время считают, что повышение уровня СРБ в сыворотке крови отражает активность воспаления, которое еще до развития инфаркта миокарда или инсульта связано с активностью атероматоза [4, 13]. В связи с этим повышение концентрации СРБ необходимо рассматривать как признак атеросклероза.

Сильнейшим вазоконстриктором эндотелиального происхождения является эндотелин-1, высокая активность которого играет роль в усугублении дисфункции эндотелия [6,7]. Исследование его содержания в сыворотке крови кроликов с экспериментальной ГХС показало прогрессивное увеличение по мере усугубления процесса. Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови возрастает в 1,34 ($P < 0,05$); 2,14 ($P < 0,001$) и 2,66 ($P < 0,001$) раза, соответственно срокам через 1, 2 и 3 месяца от начала опыта. При этом нами была установлена прямая зависимость повышения его содержания от уровня гипербеталипопротеинемии. В частности, при содержании ХС в ЛПНП $2,38 \pm 0,27$ ммоль/л, уровень эндотелина-1 составляет $0,29 \pm 0,01$ мкг/мл. При уровне холестерина в ЛПНП $4,08 \pm 0,10$; $5,97 \pm 0,09$ и $6,48 \pm 0,11$ ммоль/л содержание эндотелина-1 прогрессивно возрастает до $0,39 \pm 0,01$; $0,62 \pm 0,03$ и $0,77 \pm 0,06$ мкг/мл, соответственно срокам.

В последнее время появились данные о ведущей роли гомоцистеина в развитии атеротромбоза [1, 5, 7]. Это связано с образованием дисульфидных производных белков, что приводит к сквенджер-захва-

ту мембранами эндотелия липопротеинов очень низкой и низкой плотности, снижению содержания сульфопроизводных гликозамингликанов, обуславливая снижение эластичности стенки сосуда и активизацию пролиферации гладкомышечных клеток. Высокая концентрация гомоцистеина вызывает оксидантный стресс, повышенную продукцию радикалов оксида азота и активацию провоспалительных факторов [15, 16].

Для выяснения роли гомоцистеина в нарушении функционирования эндотелия мы определили его содержание в сыворотке крови у кроликов с ГХС. При этом было установлено прогрессивное увеличение уровня гомоцистеина: увеличение в 1,72 ($P < 0,01$); 2,33 ($P < 0,001$) и 2,89 ($P < 0,001$) раза, соответственно срокам введения ХС 1, 2 и 3 месяца. Учитывая, что гипергомоцистеинемия усиливает захват эндотелиоцитами ЛПНП, представляло интерес исследование взаимосвязи между этими показателями. Проведенные исследования показали, что при уровне ХС в ЛПНП $2,38 \pm 0,27$ ммоль/л, содержание гомоцистеина составляет $3,46 \pm 0,25$ пг/мл. При уровне ХС в ЛПНП $4,08 \pm 0,10$; $5,97 \pm 0,09$ и $6,48 \pm 0,11$ ммоль/л содержание гомоцистеина повышается до $5,96 \pm 0,05$; $8,07 \pm 0,43$ и $9,99 \pm 0,17$ пг/мл, соответственно.

Таким образом, воспроизведение экспериментальной ГХС у подопытных кроликов сопровождается нарушением эндотелия вследствие накопления ХС липопротеидов очень низкой и низкой плотности. В механизме их лежат взаимообусловленные изменения СРб, эндотелина-1 и гомоцистеина, выраженность которых зависела от срока эксперимента. При этом выявлена четкая зависимость между повышением уровня вышеперечисленных соединений и содержанием ХС в ЛПНП. Эти взаимообусловленные изменения ведут к атерогенезу, нарушению целостности эндотелий сосудов и дисфункции эндотелия.

Проводимая фармакотерапия способствовала снижению воспалительных процессов в эндотелии сосудов (таблица). Так, фармакотерапия гемфибризидом способствовала снижению содержания СРб в сыворотке крови кроликов с ГХС в 1,46 ($P < 0,05$) раза относительно значений контрольной группы животных. Однако, несмотря на такое снижение, содержание данного белка сохранялось статистически значимо выше в 2,9 ($P < 0,001$) раза значений интактных кроликов, что свидетельствовало о сохранении воспалительных процессов в эндотелии сосудов.

Содержание СРб, эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией на фоне лечения

Группы, сроки (мес.)	Показатели		
	СРб, мкг/мл	Эндотелин-1, пг/мл	Гомоцистеин, пг/мл
Интактная	$5,17 \pm 0,40$	$0,291 \pm 0,010$	$3,46 \pm 0,25$
ГХС + H ₂ O	$21,88 \pm 0,64^a$	$0,772 \pm 0,060^a$	$9,99 \pm 0,17^a$
ГХС + гемфибризид	$15,00 \pm 1,87^{a,b}$	$0,328 \pm 0,016^{a,b}$	$6,96 \pm 0,32^{a,b}$
ГХС + сульфопорин 25 мкг/кг	$5,88 \pm 0,44^{b,v}$	$0,311 \pm 0,018^b$	$5,77 \pm 0,28^{a,b,v}$
ГХС + сульфопорин 50 мкг/кг	$4,75 \pm 0,45^{b,v}$	$0,253 \pm 0,016^{b,v}$	$4,58 \pm 0,23^{b,v}$

Примечания: а – достоверно по отношению к показателям интактных кроликов; б – достоверно по отношению к показателям контрольной группы; в – достоверно по отношению к показателям кроликов ГХС + гемфибризид ($P < 0,05$).

Фармакотерапия ГХС сульфопорином в дозе 25 мкг/кг статистически значимо в 3,72 ($P < 0,001$) раза снижала высокий уровень СРб относительно значений нелеченных животных. Однако его значения сохранялись выше нормативных. Увеличение дозы сульфопорина оказывало более выраженный эффект, статистически значимо снижая высокие значения СРб в сыворотке крови в 4,16 раза ($P < 0,001$). Данный показатель существенно не отличался от значений интактных кроликов, был несколько ниже значений группы животных, получавших сульфопорин в дозе 25 мкг/кг. У животных с ГХС при применении сульфопори-

на в дозах 25 и 50 мкг/кг в 2,55 и 3,16 раза снижался уровень СРб по сравнению со значениями группы животных, получавших гемфибризид.

Сопоставление уровня СРб с показателями ХС в ЛПНП показало следующие результаты. Так, по мере снижения уровня ХС в ЛПНП уменьшается и содержание СРб, что, видимо, обусловлено уменьшением фагоцитирования мЛПНП гладкомышечными клетками. При этом наименьший эффект на эти процессы оказывал гемфибризид, тогда как сульфопроизводные хитозана, значительно уменьшая секвенджерный захват мЛПНП, способствовали снижению воспа-

лительного процесса в эндотелии сосудов. Вместе с тем, анализ взаимосвязи изменения уровня СРб с содержанием ХС в ЛПВП показало снижение выраженности воспалительного процесса по мере увеличения содержания ХС в ЛПВП. Если у нелеченных животных уровень ХС в ЛПВП статистически значимо снижался на фоне резкого увеличения СРб, то при использовании сульфопорина восстановление уровня ХС в ЛПВП приводило к уменьшению содержания СРб в сыворотке крови. Видимо, это было обусловлено повышенным поступлением ХС в ЛПВП вследствие активизации ЛХАТ и переносу в печень. Захват излишков ХС приводит к улучшению функциональной активности эндотелия и восстановлению выработки простагландинов, заметному снижению провоспалительных цитокинов и тромбосана, повышающих воспалительные реакции в клетках.

Фармакотерапия подавляла выработку мощного хемоаттрактанта и вазодилатора – эндотелина-1 (см. таблицу). Так, фармакотерапия гемфибрилом снижала высокий уровень эндотелина-1 в 2,35 ($P < 0,001$) раза относительно значений нелеченной группы животных. Несмотря на такое снижение, данный показатель сохранялся выше значений интактных кроликов. В отличие от гемфибрила, сульфопорин в дозах 25 и 50 мкг/кг снижал уровень эндотелина-1 в 2,48 ($P < 0,001$) и 3,05 ($P < 0,001$) раза относительно значений нелеченной группы животных и существенно не отличался от показателей интактных кроликов. По сравнению с гемфибрилом, сульфопорин в дозе 50 мкг/кг снижал уровень эндотелина-1 в 1,3 ($P < 0,05$) раза, тогда как в дозе 25 мкг/кг отмечена лишь тенденция к снижению.

Сопоставительный анализ уровня эндотелина-1 с содержанием ХС в ЛПНП показало снижение первого по мере уменьшения ХС в ЛПНП. В этих исследованиях гемфибрил если уровень ХС ЛПНП снизился в среднем в 2 раза, то содержание эндотелина-1 – в 2,35 раза. В остальных группах отмечалось также более выраженное снижение эндотелина-1 по сравнению с ХС ЛПНП. Обратные изменения нами были выявлены при сопоставлении уровня ХС ЛПВП с содержанием эндотелина-1. Если содержание ХС ЛПВП возрастало приблизительно в 1,3 раза относительно нелеченной группы при лечении гемфибрилом, то уровень эндотелина-1 снижался более, чем в 2 раза. При применении сульфопорина в дозе 25 мкг/кг содержание ХС ЛПВП возрос в 1,8 раза, а уровень эндотелина-1 снизился в 2,48 раза.

Как было отмечено ранее, при гиперхолестеринемии резко возрастает уровень гомоцистеина, запускающего каскад свободнорадикальных процессов в эндотелиоцитах. Фармакотерапия гемфибрилом ГХС способствовала статистически значимому снижению гипергомоцистеинемии в 1,43 ($P < 0,01$) раза относительно значений контрольной группы кроликов (см. таблицу). Однако данный показатель все еще сохранялся выше значений интактных кроликов в 2 ($P < 0,001$) раза. У животных с ГХС, леченных сульфопорином в дозах 25 и 50 мкг/кг, уровень гомоцистеина снизился в 1,73 ($P < 0,001$) и 2,18 ($P < 0,001$) раза, соответственно относительно значений контрольной группы животных. При этом его значения сохранялись выше нормативных показателей в 1,67 ($P < 0,01$) и 1,32 ($P < 0,05$) раза, соответственно дозам. Следует отметить, что по сравнению с гемфибрилом, сульфопорин в 2,21 ($P < 0,001$) и 1,52 ($P < 0,01$) раза снижал уровень гомоцистеина в сыворотке крови кроликов с ГХС, соответственно дозам.

Анализ уровня гомоцистеина с содержанием ХС ЛПНП показал однонаправленность изменений изучаемых показателей. Несмотря на однонаправленность изменений изучаемых показателей, выраженность их была различной. Так, гемфибрил снижал уровень ХС ЛПНП в среднем в 2 раза, тогда как уровень гомоцистеина уменьшился в среднем в 1,4 раза. Такие же изменения были характерны и для других препаратов. Т. е., препараты в большей степени снижали содержание ХС ЛПНП, чем уровень гомоцистеина, что, видимо, было обусловлено специфичностью их действия на липидный спектр. Анализ уровня гомоцистеина с содержанием ХС ЛПВП показало их обратную направленность. По степени действия выраженности действия эти показатели существенно не отличались, одинаково повышая содержание ХС ЛПВП и снижая уровень гомоцистеина. Наибольшей эффективностью обладал сульфопорин, тогда как гемфибрил оказывал слабое действие.

Известно, что сульфатированные производные хитозана находят применение в качестве аффинных лигандов при создании сорбентов, для профилактики и лечения атеросклероза, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии и т.п. [17, 18]. Реакция замещения сульфогрупп (SO_3H) в хитозане позволяет осуществить получение его сульфатированного производного, обладающего высокоэффективными антибактериальными, антикоагулянтными, противоопухолевыми свойствами [19], а также повышенной способностью специфично связывать ЛПНП крови [20].

Выводы

1. Гиперхолестеринемия проявляется активизацией гладкомышечных клеток и макрофагов, обуславливая развитие воспаления в интиме, что подтверждается высоким уровнем СРб, эндотелина-1, гомоцистеина. Уровень их повышения совпадает с высокими значениями холестерина в липопротеинах низкой плотности и низкими значениями ХС в ЛПВП.

2. Сульфатированное производное хитозана снижает высокий уровень СРб, эндотелина-1 и гомоцистеина. Это совпадает с его выраженными гиполипидемическими свойствами. Действие изученных препаратов превосходит классический гиполипидемический препарат гемфибразил.

Список литературы

1. Климов А.Н., Шляхто Е.В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. – СПб.: Медицинская литература, 2006. – 248 с.
2. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот (биологические основы патогенеза, диагностика, профилактика и лечение атеросклероза). – М.: Изд. «Алтус», 2002.
3. Kawashima S., Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric synthase and atherosclerosis // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 998–1015.
4. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова и др. // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2007. – № 2. – С. 28–33.
5. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Маисеева О.М. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции // *Вестник РАМН.* – 2004. – № 6. – С. 50–52.
6. Brevetti G., Schiano V., Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 1–11.
7. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ. 2003. – 184 с.
8. Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза // *Архив патологии.* – 2005. – Вып. 5. – С. 6–15.
9. Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю. Хитин и хитозан *Bombux mori*. Синтез, свойства и применение. – Ташкент: Фан, 2009. – 246 с.
10. Левина А.А., Рахиянская А.А., Мелик-Нубаров Н.С., Мамукова Ю.И., Цветаева Н.В., Романова Е.А., Макарик Т.В., Хорошко Н.Д. Иммуноферментный метод определения гомоцистеина // *Патогенез.* – 2004. – № 1. – С. 92–96.
11. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // *Кардиология.* – 2009. – № 11. – С. 64–74.
12. Mallat Z., Taleb S., Ait-Oufella H., Tedgui A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis // *J Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50 (Suppl). – S. 364–369.
13. Абесадзе И.Т. Функциональное состояние эндотелия и оксидантная активность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 21 с.
14. Aukrust P., Otterdal K., Yndestad A., Sandberg W.J., Smith C., Ueland T., Øie E., Damås J.K., Gullestad L., Halvorsen B. The complex role of T-cell-based immunity in atherosclerosis. // *Curr Atheroscler Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 236–243.
15. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2002. – № 1. – С. 65–71.
16. Байрамукова А.А., Павленко М.А., Набиев М.П., Миррахимов Э. М. Гомоцистеинемия и риск развития атеросклероза. // *Центральный азиатский медицинский журнал.* – 2006. – № 2/3. – С. 137–144.
17. Перова Н.В., Метельская В.А. Растительные стеринны и станолы в роли пищевых факторов, снижающих гиперхолестеринемии путем ингибирования всасывания холестерина в кишечнике // *Кардиология.* – 2008. – № 5. – С. 62–67.
18. Трескунов К.А., Погорельская Л.В., Комаров Б.А., Албулов А.И. Биологически активные добавки к пище на основе хитозана и сухих экстрактов сборов лекарственных растений // *Практическая фитотерапия.* – 2000. – № 3. – С. 58–59.
19. Вихорева Т.Л. Синтез сульфатов полисахаридов и исследование их биологической активности // *Cellulose Chem. Technol.* – 1981. – Vol. 15. – P. 487–504.
20. Некоторые механизмы гипохолестеринемического действия сульфопорина / Ф.Х. Иноятова, Г.М. Кутликова, Р.Ю. Милушева и др. // *Вестник ТМА.* – 2011. – № 3. – С. 19–22.