

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ГОЛОТУРИЙ И ОПЫТ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ. ОБЗОР

Е.Д. Павлович¹, Н.В. Нестерова²

¹Ресурсный центр «Медицинский Сеченовский Предуниверсарий» (г. Москва),

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва)

Biologically active substances of holothuria and experience of their use in medicine. Overview

E. D. Pavlovich¹, N.V. Nesterova²

¹Resource Center «Medical Sechenovsky Pre-Universarium» (Moscow, Russia),

²First Moscow State Medical University. named after I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные о химическом составе морских иглокожих – голотурий. Выявлено высокое содержание в данных животных биологически активных веществ, способных оказывать физиологическое действие на организм человека (соединения йода, витамины группы В, аскорбиновая кислота и др.). Рассмотрены наиболее значимые соединения, входящие в состав голотурий – тритерпеновые гликозиды, а также их биологические эффекты. Приводится описание известных биологически активных добавок и лекарственных препаратов, изготавливаемых на основе тритерпеновых гликозидов голотурий.

Ключевые слова: голотурии, трепанг, биологически активные вещества, тритерпеновые гликозиды, биологически активные добавки.

RESUME

This article studies the chemical composition of the sea cucumbers. In these animals a high content of substances, which have physiological effects on the human body (iodine compounds, B vitamins, ascorbic acid, etc.) was found. The most significant compounds of holothurians are triterpene glycosides. Their biological effects are examined. A description of known biologically active additives and drugs made with holothurian triterpene glycosides is given.

Keywords: holothuria, trepang, biologically active substances, triterpene glycosides, biologically active additives.

Голотурии – морские животные, относящиеся к типу Иглокожих (лат. Echinodermata). Имеют широкий ареал распространения: они обитают практически во всех морях, за исключением Балтийского и Каспийского. Наиболее часто голотурии встречаются в тихоокеанском регионе, в частности в Японском и Охотском морях. Голотурии могут обитать как на мелководье, так и в глубоководных впадинах. Основным убежищем для них являются коралловые рифы, а также поросшие растительностью каменистые грунты. Класс голотурий представлен 1150 видами, разделенными на 6 отрядов. Промысловые виды, используемые в пищу, объединены под общим названием «трепанг» [1, 2].

Первые упоминания о применении трепанга происходят из Китая и датируются 220–280 гг. н.э. В Древнем Китае трепанга (морского огурца) сравнивали с жемчужиной, великим Даром Природы, что было обусловлено его полезными

свойствами [1]. Добыча морского огурца была традиционным промыслом рыбаков Китая [2].

Дальневосточный трепанг считается одним из самых дорогих деликатесных продуктов. С давних времен ведется его добыча в морях Дальнего Востока: трепанг активно добывался в российских водах в XIX веке. До 90-х годов XIX века вывоз трепанга в Китай, Корею и Японию достигал 2000 пудов (около 33 тыс. кг) в год [3].

Одним из представителей класса голотурий является вид *Holothuria atra*. В 2012 году Akram Tehranifard и M.R. Rahimibashar (Department of Marine Biology, Islamic Azad University Lahijan, Iran) разработали руководство по идентификации голотурий этого вида [4]. Голотурии *Holothuria atra* имеют чёрную или тёмно-коричневую окраску, длина их тела составляет 90–500 мм, вес 50–500 г. Тело голотурий данного вида имеет продолговатую форму, расширено в середине, заострено

у концов; ротовое отверстие расположено на брюшной стороне тела, окружено бахромой из 20 щупалец; анальное отверстие расположено на другом конце тела. Покровы тела образованы черепицеобразными чешуйками; на ощупь тело слизистое, шершавое. Имеются кожные выросты, преимущественно располагающиеся на брюшной стороне тела, кожные выросты имеют папиллы [4].

Этот вид является всеядным. Питаются голотурии в основном планктоном и органическими остатками, которые извлекают из донного ила и песка, пропуская его через пищеварительный канал [4].

Важное функциональное значение в организме голотурий имеют спикулы (минеральные элементы скелета). Эти образования поддерживают стенки тела животных, принимают участие в процессах пищеварения и питания, а также участвуют в защите от врагов. В течение долгого времени не проводились исследования для получения количественных данных о содержании спикул в тканях голотурий. Однако в 1980 году В.С. Левиным было исследовано относительное развитие щупалец голотурий и общее содержание спикул в них. Исследование показало, что количество спикул, содержащихся в тканях голотурий, значительно варьирует в зависимости от вида. Так, у вида *Holothuria atra* относительная масса спикул кожи тела от массы кожно-мышечного мешка составляет $10,0 \pm 0,5 \%$ [5].

Издревле голотурии вызывали интерес у людей благодаря возможности их использования в пищу и в народной медицине. В настоящее время эти организмы также продолжают быть ценным объектом промысла, так как представляют большой интерес для фармакологии. В последнее десятилетие голотурии приобретают всё большую популярность среди исследователей благодаря появлению новых данных об их химическом составе и физиологической активности биологически активных ингредиентов, выделенных из этих беспозвоночных [6].

Целью данной работы является изучение научной литературы по теме химического состава голотурий, биологической активности содержащихся в них веществ и их использования в медицине и фармакологии, сбор и анализ теоретических данных, а также определение уровня разработки проблемы в научной литературе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным методом при написании данной статьи было проведение документального ана-

лиза научных статей, исследовательских работ и патентной документации по теме химического состава голотурий, их использования в медицине, фармакологии и других видах деятельности.

В область изучения попали статьи и работы российских и зарубежных авторов, опубликованные в журналах, специализирующихся на морской биологии и научных открытиях: «Биология моря», «Научные труды Дальрыбвтуза», «Известия ТИНРО», *Journal of Basic and Applied Sciences* и др.

Для описания результатов исследований в области изучения химического состава голотурий и способов их применений были взяты новейшие научные труды вплоть до 2018 г. В то же время для исторического обзора и общей характеристики базой послужили работы, опубликованные начиная с 1952 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морские гидробионты, в частности голотурии, являются перспективным источником сырья для изготовления БАД. В работе А.Д. Перцевой отмечено высокое содержание в мясе трепанга соединений меди и железа. Трепанг также содержит в 100 раз больше соединений йода, чем другие беспозвоночные [7]. В мясе этих иглокожих были обнаружены витамины группы В (В12, тиамин, рибофлавин) и аскорбиновая кислота. Белки, содержащиеся в мясе трепанга, отличаются высоким содержанием следующих аминокислот: глицина, пролина и аспарагиновой кислоты. Всего содержится около 17 аминокислот, из которых около трети принадлежат к числу незаменимых [7].

По данным исследования Н.Б. Аюшина с соавт. (Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр), сумма глицина, пролина, аспарагиновой и глутаминовой кислот в тканях трепанга составляет 54–56 % от общего содержания аминокислот, что обуславливает положительный физиологический эффект продукции из голотурий [8].

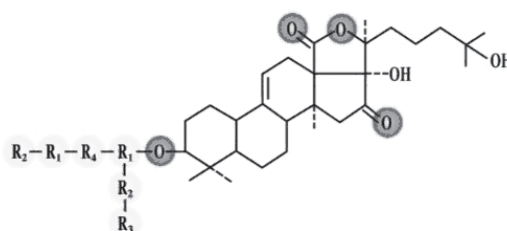


Рис. 1. Тритерпеновые гликозиды голотурии. Общая структура тритерпеновых гликозидов на примере голотурина В: R1 = D-ксилоза, R2 = D-глюкоза, R3 = 3.0.метил-D-глюкоза, R4 = D-хиновоза [14].

Действующим компонентом биологически активных углеводных комплексов, входящих в состав мяса трепанга, являются гексозные аминоксахара: галактозамин и глюкозамин [9].

Наибольший интерес вызывают содержащиеся в трепангах тритерпеновые гликозиды, обладающие широким спектром фармакотерапевтического действия. Считается, что именно благодаря наличию тритерпеновых гликозидов голотурии обладают высокой биологической активностью. Содержание этих веществ, не характерных для других групп животных, делает голотурий уникальными: они являются единственными представителями царства животных, продуцирующими тритерпеновые гликозиды. Эти соединения содержатся практически во всех органах и тканях голотурий, причем в преднерестовый период их содержание значительно увеличивается в гонадах самок [10].

До того как тритерпеновые гликозиды были обнаружены в голотуриях, соединения этого класса считались метаболитами исключительно высших наземных растений (например, женьшеня) [11]. Впервые сведения о содержании тритерпеновых гликозидов, подобных растительным, в тканях голотурий появились в 1950–60-е гг. [12].

По своей химической природе тритерпеновые гликозиды являются соединениями, содержащими полициклический спирт в качестве агликона и присоединенный к нему олигосахаридный фрагмент (углеводную цепь). Это является общим в строении гликозидов голотурий и женьшеня. Однако у гликозидов голотурий в основе агликона лежит так называемый голостановый углеродный скелет, характерный только для данных иглокожих. В этом заключается главное различие между тритерпеновыми гликозидами женьшеня и голотурий [13].

Широкий спектр физиологической активности тритерпеновых гликозидов голотурий открывает большие перспективы для их практического использования в качестве лекарств и биологически активных добавок к пище [15]. По данным различных исследований, тритерпеновые гликозиды голотурий обладают следующими видами действия [16, 17]:

- гемолитическое, цитотоксическое, цитостатическое, противоопухолевое, антигрибковое, иммуномодулирующее;
- антигиперлипидемическое и гипохолестеринемическое;
- противомикробное, противопаразитарное, противовирусное в отношении широкого спектра бактерий и вирусов;

– избирательное действие на сердечно-сосудистую систему [16, 17].

Опубликованы результаты исследований, подтверждающие следующие механизмы и виды действия тритерпеновых гликозидов голотурий:

1. Гемолитическая активность тритерпеновых гликозидов обусловлена их способностью взаимодействовать с эритроцитами, в результате чего клеточная мембрана становится проницаемой для гемоглобина [12].

2. Гипохолестеринемическое действие заключается во влиянии тритерпеновых гликозидов на обмен холестерина в организме: в желудочно-кишечном тракте животных гликозиды связывают холестерин, в результате чего его концентрация в крови уменьшается [12].

3. Благодаря наличию тритерпеновых гликозидов гидролизаты голотурий обладают антирадикальной активностью (способностью связывать свободные радикалы). Антирадикальные свойства продуктов технологической и биотехнологической модификации голотурий могут быть использованы в качестве компонентов в масложировой эмульсионной продукции для снижения скорости окисления липидов [18].

4. В общую сумму гликозидов голотурий входят такие вещества, как кардоналиды. Под воздействием данных веществ происходит расслабление мышечной оболочки кровеносных сосудов, что вызывает их расширение и снижение артериального давления. Также происходит усиление силы сокращений сердца, и увеличивается продолжительность диастолы, что положительно сказывается на эластичности и проходимости сосудов [16].

5. Ярко выражена антифунгинальная (антигрибковая) активность тритерпеновых гликозидов. Она проявляется в широком интервале концентраций от 1 до 100 мкг/мл. Наиболее сильнодействующие гликозиды оказывают 100 % ингибирующий эффект при концентрациях 1–20 мкг/мл. Растительные тритерпеновые гликозиды растительного происхождения оказывают противогрибковое действие при значительно более высоких концентрациях [15]. Из этого можно сделать вывод о целесообразности использования голотурий как сырья для получения тритерпеновых гликозидов.

Механизм антифунгинального действия тритерпеновых гликозидов заключается в их взаимодействии со стеринами клеточных мембран грибов, что вызывает утечку из клетки ионов, аминокислот, нарушение клеточного метаболизма и приводит к гибели грибковой клетки [7].

6. Ряд исследований подтверждает противоопухолевое действие тритерпеновых гликозидов. Впервые данное свойство соединений, содержащихся в голотуриях, было обнаружено Nigelli в 1952 г. В ходе его исследования было доказано, что введение фракции, содержащей тритерпеновые гликозиды, выделенные из голотурий, в саркому 180 (Крокера) подавляло рост опухоли у мышей [19]. Позже было установлено, что тритерпеновые гликозиды ингибируют рост клеток эпидермальной карциномы [20]. Исследования Mieke Hemiawati Satari (Universitas Padjadjaran Indonesia) показали, что экстракт из голотурий именно благодаря наличию в нём тритерпеновых гликозидов оказывает цитотоксическое действие на раковые клетки SP-C1 (раковые клетки языка) [21]. Таким образом, голотурии могут считаться потенциальным источником сырья для изготовления лекарственных средств в онкологии.

7. В работе ученых Тихоокеанского института биоорганической химии рассматривается перспективность использования тритерпеновых гликозидов морских беспозвоночных, в частности голотурий, при разработке лечебных и профилактических противоинфекционных препаратов. В исследовании отмечается, что гликозид кукумариозид A2-2 способен повышать неспецифическую устойчивость к бактериальным и вирусным инфекциям, а голотоксин A1 оказывает стимулирующее действие на развитие иммунного ответа к корпускулярным антигенам [22].

Учитывая описанные многочисленные биологические эффекты соединений, входящих в состав голотурий, можно сделать вывод о перспективности использования данных морских иглокожих в качестве потенциального сырья для изготовления лекарств и биопрепаратов для лечения и профилактики широкого круга заболеваний.

В настоящее время голотурии широко используются в кулинарии: в сыром виде их едят в Японии (после удаления внутренностей нарезают ломтиками и заправляют соусом), также помимо кожномышечного мешка применяют в пищу кишечник и гонады голотурий, которые ценятся дороже. На рынке представлены пресервы и консервы из этих беспозвоночных. Согласно китайским рецептам, голотурий можно готовить со свининой или бараниной. Благодаря наличию в составе голотурий макро- и микронутриентов, необходимых для нормальной жизнедеятельности человеческого организма, голотурии считаются ценным пищевым продуктом [6].

Ещё одной областью применения голотурий является изготовление безалкогольных напитков на их основе. Данные напитки обладают общеукрепляющим действием и могут выступать в роли альтернативной замены энергетиков. Технология заключается в осветлении варочной воды трепанга с помощью хитозана из панциря камчатского краба. Конечный продукт представляет собой прозрачную жидкость розоватого оттенка, содержащую большое количество тритерпеновых гликозидов и обладающую привкусом красной икры [23].

Большую популярность в последнее время приобретают разнообразные биологически активные добавки к пище (далее – «БАДы») на основе голотурий. Имеются разные технологии получения таких биологически активных добавок:

1. Получение БАД из голотурий с применением ультразвуковой обработки. Данный метод обеспечивает измельчение компонентов, активацию химических процессов, увеличение реакционной способности веществ и ускорение процессов растворения [24].

2. Биомодифицирование отходов разделки трепанга ферментативными препаратами протеолитического и гликолитического действия, что приводит к увеличению содержания в них селена и гликозидов, с последующим использованием варочных вод биомодифицированных отходов для получения биологически активной добавки к пище [25].

3. Технология получения биологически активной добавки на основе смеси трепанга и мёда с использованием ксантановой камеди для придания продукту оптимальной структуры. Данный метод способствует долгосрочной стабилизации продуктов и удлинению сроков их хранения [26].

Наиболее известными биологически активными добавками на основе голотурий на настоящий момент являются следующие:

1. «Акмар» – сублимированный порошок из варочных вод при кулинарной обработке кукумари или трепанга. Патент № 2236155 – Способ комплексной переработки голотурий, биологически активная добавка «Акмар» кормовая биологически активная добавка. Биологически активными компонентами, входящими в состав данного БАДа, являются тритерпеновые гликозиды голотуриевых (не менее 2,0 мг/кап.) и селен (не менее 2,7 мг/кап.) Оказываемый эффект заключается в повышении физической активности, нормализации сна [12]. В ходе исследований также установлено, что «Акмар» обладает антиоксидантной активностью, оказывает адаптогенное действие. Про-

дукт рекомендуется использовать в качестве средства, повышающего работоспособность организма и оказывающего стимулирующее действие при стрессах [27].

2. «Тингол-1» представляет собой гидролизат мышечной ткани кукумарии японской, активными компонентами которого являются тритерпеновые гликозиды – 250 мкг/мл, витамины группы В, гексозамины, сахара, белки, макро- и микроэлементы (Fe, Mn, Co, Zn и др.) [28]. Эффект данной БАД заключается в повышении общего тонуса и работоспособности у здоровых. У больных «Тингол-1» нормализует соотношение Т- и В-лимфоцитов, останавливает диспротеинизацию [12].

3. «Тингол-2» – спиртовой экстракт внутренностей кукумарии японской, содержащий тритерпеновые гликозиды – 650 мкг/мл [28]. Оказывает стимулирующее действие при стрессах и при воздействии радиации, повышает физическую активность [12]. Применение «Тингола-2» предотвращает инволюцию тимуса, а также предохраняет от дистрофических изменений в миокарде [29].

4. «Трепанг на меду». Патент РФ № 2636158 – способ приготовления трепанга на меду.

Данную БАД получают путем измельчения мышечной ткани трепанга и смешивания её с мёдом. В продукт также входят аскорбиновая кислота и ксантановая камедь. По количеству тритерпеновых гликозидов данный препарат превосходит другие известные БАД из голотурий, при этом рекомендуемые дозировки остаются в пределах допустимого уровня [26].

На основе голотурий разрабатываются не только БАДы к пище, но и лекарственные средства. В частности, в результате исследовательской работы ученых Тихоокеанского института биоорганической химии (ТИБОХ) ДВО РАН в лаборатории химии морских природных соединений было создано новое иммуномодулирующее лекарственное средство, которое получило название Кумазид. Технология получения Кумазида была запатентована в 2004 году (Патент RU 2 271 820 С). Данное лекарственное средство создано на основе тритерпенового гликозида кукумариозида А2-2 и представляет собой комплекс гликозида с холестеринном. Проведенное исследование специфической активности Кумазида показало, что препарат в малых дозах стимулирует фагоцитоз бактерий и усиливает бактерицидную способность лейкоцитов человека, оказывает значительное влияние на гуморальный иммунитет, увеличивая количество антителообразующих клеток в селезёнке животных [30].

ВЫВОДЫ

1. Голотурии – морские иглокожие, представляющие собой ценный объект промысла в связи с их большим фармакотерапевтическим значением.

2. Благодаря наличию в составе голотурий многочисленных биологически активных веществ, они являются перспективным потенциальным сырьём для изготовления новых лекарственных препаратов.

3. Наибольший медико-фармацевтический интерес представляют собой тритерпеновые гликозиды, обладающие разнообразной биологической активностью.

4. Проведенное информационно-аналитическое исследование позволило установить, что тритерпеновые гликозиды обладают противогрибковой, гемолитической, противоопухолевой и многими другими видами активности.

5. На сегодняшний день зарегистрированы несколько БАД к пище, изготавливаемые на основе голотурий. Их действие в основном направлено на повышение физической активности и работоспособности.

6. Дальнейшее исследование и применение голотурий в медико-фармацевтической практике является целесообразным.

Настоящее исследование поддерживается «Проектом повышения конкурентноспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-исследовательских центров: 5-топ 100» (Сеченовский Университет).

ЛИТЕРАТУРА

1. SchwerdtnerMáñez, Kathleen. The History of Makassan Trepang Fishing and Trade / Kathleen SchwerdtnerMáñez, Sebastian C.A. Ferse / Kathleen SchwerdtnerMáñez // PLoS ONE June 2010, Volume 5, Issue 6, P.1–8.
2. Hongsheng, Yang. The Sea Cucumber Apostichopusjaponicus: History, Biology and Aquaculture / Hongsheng Yang, Jean-Francois Hamel, Annie Mercier. – Chapter 2.2015, P.25–34
3. Дальневосточный трепанг: краткий справочник для сотрудников таможенных органов / сост.: С.Н. Ляпустин, П.В. Фоменко; под общ. ред. В.И. Дьякова; Российская таможенная академия, Владивостокский филиал. – Владивосток: ВФ РТА, 2008. – 40 с.
4. Tehranifard, A. Description a Sea Cucumber Species Holothuriaatra Jaeger, 1833 from Kish Island Iran (Echinodermata: Holothuroidea) / Akram Tehranifard, M.R. Rahimibashar // Journal of Basic and Applied Scientific Research. – 2012.
5. Левин, В.С. Сравнительное изучение степени развития щупалец и спикул щитовиднощупальцевых голотурий верхней сублиторалии Тихоокеанского моря / В.С. Левин // Биология моря. – 1980. – № 3. – С.50–55.

6. Хотимченко, Ю.С. Пищевое значение голотурий / Ю.С. Хотимченко // Биология моря. – 2015. – Т. 41, №6. – С.381–394.
7. Перцева, А.Д. Биологически активные вещества дальневосточного трепанга / А.Д. Перцева // Научные труды Дальрыбвтуза. – 2013. – необходимы более подробные данные.
8. Аюшин, Н.Б. Химический состав и содержание биологически активных веществ в мышечной ткани трепанга *Stichopus Japonicus* / Н.Б. Аюшин, А.Г. Ким, Т.Н. Слуцкая // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2014. – №4 (340). – С.35–37.
9. Слуцкая, Т.Н. Обоснование технологии сушёной продукции из промысловых кукумарий дальневосточных морей / Т.Н. Слуцкая, Г.Н. Тимчишина, А.Е. Карлина // Известия ТИНРО (Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра). – 2008. – Т. 155. – С.336–346.
10. Солодкова, О.А. Биологические эффекты голотурий / О.А. Солодкова, В.Г. Зенкина // Успехи современного естествознания. – 2015. – №5. – С.178–182.
11. Сильченко, А.С. Тритерпеновые гликозиды голотурий семейств *Holothuriidae*, *Stichopodidae*, *Synallactidae* и *Cucumariidae* / А.С. Сильченко. – Владивосток, 2005. – 171 с.
12. Эффективность биологически активных добавок из голотурий и совершенствование технологии их получения / В.Н. Акулин, К.Г. Павел, Т.Н. Слуцкая [и др.] // Известия ТИНРО (Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра). – 2012. – Т.170. – С.291–298.
13. Стоник, В.А. Изучение природных соединений в ТИБОХ ДВО РАН / В.А. Стоник // Вестник ДВО РАН. – 2005. – № 4. – С.138–144.
14. Ферментативные гидролизаты из гидробионтов Тихого океана как основа для создания биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания: монография / Т.Н. Пивненко, Н.Н. Ковалёв, Т.С. Запорожец [и др.]. – Владивосток: Дальнаука, 2015. – 160 с.
15. Шапыров, В.Ф. Строение свойства нативных агликонов тритерпеновых гликозидов голотурий / В.Ф. Шапыров. – Владивосток, 1985. – 124 с.
16. Чепкасова, А.И. Перспективы использования минорных компонентов голотурий в лечебно-профилактических целях / А.И. Чепкасова, Н.Б. Аюшин, Ю.Н. Кузнецов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – №5(72). – С.35–37.
17. Богданов, В.Д. Криотехнология сухого пищевого концентрата из голотурий / В.Д. Богданов, А.В. Назаренко, А.А. Симдянкин // Научные труды Дальрыбвтуза. – 2016. – Т. 38. – С.64–68.
18. Табакаева, О.В. Антирадикальная активность продуктов переработки голотурии *Cucumaria japonica* и их практическое применение для стабилизации липидов / О.В. Табакаева, Т.К. Каленик, А.В. Табакаев // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, №1. – С.66–72.
19. Nigrelli, Ross F. (Ross Franco) The effects of holothurin on fish, and mice with Sarcoma 180 / Ross F. Nigrelli // Zoologica : scientific contributions of the New York Zoological Society. – 1952. – Т. 37, №8. – С.89–90.
20. Some pharmacologic properties of holothurin A, a glycosidic mixture from the sea cucumber / S.L. Friess, F.G. Standaert, E.R. Whitcomb [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1960. – №90. – С.893–901.
21. Anticancer potency of black sea cucumber (*Holothuria atra*) from Mentawai Islands, Indonesia / H.S. Mieke, A. Utmi, I. Syafruddin, D. Handayani // Journal of dentistry. – 2017. – Т. 29, №1. – С.54–57.
22. Особенности мембранотропного действия некоторых тритерпеновых гликозидов голотурий, обладающих иммуностимулирующей активностью / И.А. Ли, А.М. Попов, Э.Я. Костецкий [и др.] // Биофизика. – 2008. – Т.53. №3. – С.462–469.
23. Охота, Е.В. Дальневосточные голотурии как сырьё для безалкогольных напитков / Е.В. Охота, Н.Б. Аюшин // Первая национальная научно-практическая конференция «Пищевые технологии: исследования, инновации, маркетинг». – Керчь, 1–3 октября 2018 г. – С.70–71.
24. Обоснование технологии получения биологически активных добавок из голотурий с применением ультразвуковой обработки / Т.Н. Пивненко, Н.Н. Ковалёв, Г.Н. Ким [и др.] // Вестник Камчатского государственного технического университета. – 2016. – №38. – С.36–43.
25. Влияние различных видов технологической обработки трепанга на содержание тритерпеновых гликозидов и селена в отходах его переработки / А.И. Чепкасова, Н.Б. Аюшин, Т.Н. Слуцкая, Л.Т. Ковековдова // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2018. – №5–6. – С. 56–60.
26. Чепкасова, А.И. Обоснование технологии получения биологически активной добавки из трепанга (*Apostichopus Japonicus*) / А.И. Чепкасова, Т.Н. Слуцкая, Ю.Н. Кузнецов // Известия ТИНРО (Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра). – 2017. – Т.190. – С.222–230.
27. Афанасьева, А.Е. Обоснование получения БАД «Акмар» из кукумарии / А.Е. Афанасьева, Г.Н. Тимчишина, Т.Н. Слуцкая // Известия ТИНРО (Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра). – 2003. – Т.133. – С.318–324.
28. Каредина, В.С. Действие пищевых добавок «Тингол-1» и «Тингол-2» на яичники крыс / В.С. Каредина, В.Г. Зенкина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – №4. – С.35–36.
29. Обоснование использования «Тингола-2» в качестве биологически активной добавки к пище / Т.Н. Слуцкая, Г.Н. Тимчишина, Н.В. Плаксен, Н.С. Хильченко // Известия ТИНРО (Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра). – 2003. – Т.133. – С.313–317.
30. Аминин, Д.Л. Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида А2-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид: диссертация на соискание учёной степени доктора биологических наук / Д.Л. Аминин. – Владивосток, 2018. – С.149, 267–268.

Адрес автора

К.фарм.н. Нестерова Н.В., ассистент кафедры фармацевтического естествознания
 nestero-nadezhda@yandex.ru