

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СКВАЛЕН: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Е. Н. Музалевская¹, Л. А. Мирошниченко⁵, В. А. Николаевский¹, И. Б. Ушаков³,
Ю. Н. Чернов², В. В. Алабовский⁴, Г. А. Батищева², А. В. Бузлама¹

В обзоре литературы показано, что сквален, известный большинству специалистов как промежуточный продукт синтеза холестерина, обладает рядом фармакологических свойств, включая гиполипидемическое, гепатопротекторное, кардиопротекторное, антиоксидантное и антитоксическое действие. Сквален эффективен в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа, обладает способностью потенцировать действие некоторых противобластомных средств и уменьшать выраженность их нежелательных эффектов. Данное биологически активное вещество является малотоксичным и в терапевтических дозах не оказывает повреждающего действия на организм человека. Перспективным источником для промышленного получения сквалена является масло семян амаранта.

Ключевые слова: сквален; масло семян амаранта; антиоксидантное действие; гиполипидемическое действие; гепатопротекторное действие; иммуномодулирующее действие.

ВВЕДЕНИЕ

Сквален получил свое название благодаря присутствию в жире печени акул (от латинского *squalus* — акула). В древней Японии сквален был известен под названием “Same dawa”, что означает “панацея”. Японские рыбаки регулярно употребляли жир печени акул для улучшения самочувствия и считали его средством от различных болезней [20, 38]. В настоящее время большинству специалистов сквален известен в качестве промежуточного продукта в синтезе холестерина [31].

Повышенный интерес к сквалену в последние 15 лет объясняется сочетанием у него таких важнейших биологических эффектов, как антиоксидантный, гиполипидемический и антитоксический.

Традиционный источник получения сквалена — жир печени акул [17, 38], что совершенно очевидно нельзя считать оптимальным с позиций экономической, экологической и технологической целесообразности. В Российской Федерации наиболее приемлемыми источниками сквалена являются жирные масла, в том числе масло семян амаранта.

Сквален является природным ненасыщенным углеводородом и принадлежит к обширной группе изопреноидов, которые включают β -каротин, убихинон, токоферол [31, 39]. Сквален является 2,6,10,15,19,23-гексаметил-2,6,10,14,18,22-тетракозагексаеном с общей формулой $C_{30}H_{50}$, природный ациклический тритерпен с 6 двойными (ненасыщенными) связями. В чистом виде сквален — это бесцветное масло, без запаха и вкуса, отличающееся физической и химической стабильностью и высокой температурой кипения (210–215 °С при давлении 1 мм рт. ст.) [38]. Сквален синтезируется в организме человека и в настоящее время неизвестно о существовании патологических состояний либо заболеваний, вызванных его дефицитом.

Источники получения сквалена

Основным источником получения сквалена в чистом виде в настоящее время является жир печени глубоководных акул. Впервые производство сквалена из печени акул было осуществлено в Японии, где в 1979 г. на его основе был запатентован первый противоопухолевый препарат [19]. В скандинавских странах рыбаками сквален традиционно использовался для заживления ран, лечения респираторных заболеваний и воспаления прямой кишки. В средневековой Испании моряки регулярно принимали “ace ite de bacalao” или “жир великой рыбы” для повышения сопротивляемости организма и профилактики различных заболеваний [20].

В 1906 г. японским исследователем Mitsumaru Tsujimoto было описано, что в “Same dawa” содержится чрезвычайно большое количество ненасыщенного углеводорода [20, 38], который позднее был назван

¹ Воронежский государственный университет, 394006, Воронеж, Университетская пл., 1.

² Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.

³ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А.

⁴ Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.

⁵ Общество с ограниченной ответственностью “Русская Олива”, 394063, Воронеж, Ленинский пр., д. 160а, оф. 346.

скваленом. Десять лет спустя установлено, что сквален — это дигидротритерпен, который может быть посредником в биосинтезе стероидов, а в 1963 г. сквален был обнаружен в организме человека [39].

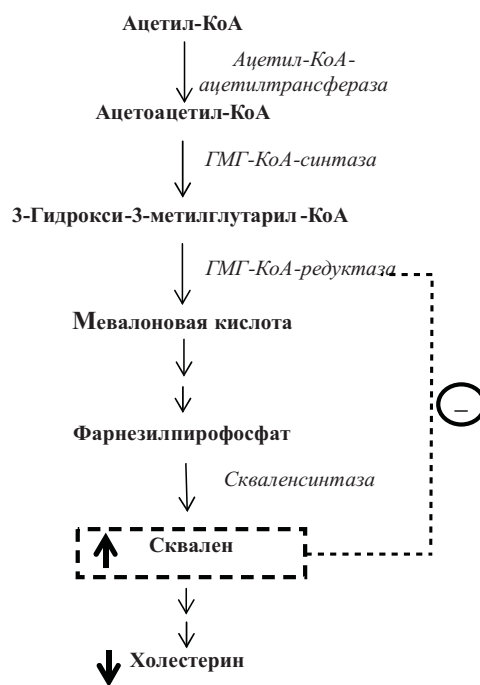
Жир печени глубоководных акул считается богатейшим источником сквалена, так как его содержание может достигать от 60 до 90 % в зависимости от вида акулы. Кроме того, в современных условиях в промышленных масштабах возможно получение сквалена с применением биотехнологии путем ферментации с использованием непатогенных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [27, 38]. Из альтернативных источников получения сквалена следует отметить растительные масла. Впервые сквален был обнаружен в оливковом масле (0,4 – 0,7 %) [45]. С относительно высокой долей сквален содержится в масле зародышей пшеницы — 0,1 %, масле из рисовых отрубей — 0,3 %, в пальмовом масле — 0,8 %, масле семян амаранта — 8 %. Кроме того, сквален содержится в соевом масле (9,9 мг/100 г), масле виноградных косточек (14,1 мг/100 г), масле, полученном из фундука (27,9 мг/100 г), арахисовом масле (27,4 мг/100 г), кукурузном масле (27,4 мг/100 г) [17, 38]. Сквален, полученный из растительного сырья, не имеет запаха и вкуса, в отличие от сквалена, извлеченного из масла печени акулы. В нем не содержатся ксенобиотики, накапливаемые в печени рыб при загрязнении океана [27, 38].

Большой практический интерес представляет масло семян амаранта, в котором, наряду с высоким содержанием сквалена, находится большое количество других биологически активных веществ, главным образом, токоферолов и фитостеролов. Амарант (сем. *Amaranthaceae*) имеет многоцелевое использование (зерновое, овощное, кормовое, декоративное, техническое) и включает около 75 видов [3]. Технология получения прессового нерафинированного масла семян амаранта впервые предложена в России [10].

В настоящее время в РФ не зарегистрированы лекарственные средства, содержащие масло семян амаранта или субстанцию сквалена, однако предложены и запатентованы содержащие сквален средства для профилактики и лечения заболеваний печени, фармакотерапии обморожений, обладающие противоопухолевой, адаптогенной и иммуномодулирующей активностью [11, 15, 20, 21], которые будут описаны ниже. Вышеизложенное создает обоснованные предпосылки для проведения дальнейших исследований, направленных на разработку новых лекарственных препаратов, содержащих сквален.

Влияние сквалена на липидный обмен

Сквален известен, в первую очередь, в качестве промежуточного продукта в синтезе холестерина, поэтому его роль в липидном обмене нередко расценивается негативно. Однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что только 10 % сквалена используется в синтезе холестерина [22].



Участие сквалена в синтезе холестерина

В настоящее время известно, что после образования мевалоновой кислоты происходит ее фосфорилирование и декарбоксилирование с образованием изопентилпирофосфата, а затем фарнезилпирофосфата, две молекулы которого конденсируются концами, несущими пирофосфатные группы, и превращаются в сквален.

Перед стадией циклизации сквален под действием скваленэпоксидазы превращается в эндоплазматическом ретикулуме в 2,3-оксидсквален. Дальнейший процесс превращения ланостерина в холестерин включает ряд реакций, сопровождающихся удалением 3 метильных групп, насыщением двойной связи в боковой цепи и перемещением двойной связи. Через серию биохимических реакций образуется холестерин (см. рисунок).

Сквален по механизму отрицательной обратной связи ингибирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу [22, 31, 45], тем самым снижая синтез мевалоната и нарушая образование фарнезила. Это приводит к снижению биосинтеза эндогенного холестерина, что обосновывает возможность использования сквалена для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Значительные количества эндогенного сквалена накапливаются в печени (75 мкг/г сухой массы), жировой ткани (275 мкг/г сухой массы), тонком кишечнике (42 мкг/г сухой массы). Наибольшее количество сквалена содержится в коже (475 мкг/г сухой массы) [31, 39], где он является одним из основных компонентов секрета сальных желез поверхности кожи.

Доля метаболически неактивного эндогенного сквалена достигает 80 % от общего количества и хранится

в составе липидных капель в жировой ткани. Метаболически активная фракция эндогенного сквалена (20 % от общего количества) находится в мембранных мембранах гепатоцитов [22, 31, 38].

Важно отметить, что сквален не только синтезируется в организме, но и усваивается из пищи и транспортируется в различные ткани [31, 39]. Поступая в организм с пищей, сквален после всасывания транспортируется в комплексе с липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) [31]. Распределение сквалена среди различных фракций липопротеидов неодинаково и выглядит следующим образом: в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП) — 50,8 %, в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) — 25,6 %, в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП) — 23,6 % [22].

Экспериментально доказано, что длительное пероральное поступление сквалена в организм может привести к значительному его накоплению в печени (3 – 6 % от принятой внутрь дозы) [31].

Результаты исследования влияния сквалена, поступающего в организм человека с пищей, на уровень холестерина в крови весьма противоречивы и носят дозозависимый характер [23, 30, 32]. Установлено, что при потреблении сквалена в очень высоких дозах (1 г в сутки) в течение 10 недель происходит увеличение в сыворотке уровня общего холестерина. Однако эти значения снижаются до нормальных показателей при уменьшении дозы до 0,5 г в день [22, 31].

При сравнительном исследовании в течение 20 недель гиполипидемического действия правастатина в дозе 10 мг и сквалена в дозе 860 мг было показано, что комбинация правастатина и сквалена в указанных дозах является более эффективной для снижения уровня общего холестерина и ЛПНП, в большей степени способствуя повышению уровня ЛПВП, чем монотерапия каждым из препаратов [31].

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперлипидемией в сочетании с ожирением при включении в антиатерогенную диету в течение 3 недель масла семян амаранта обеспечивало дозозависимый гиполипидемический эффект. Так, применение амарантового масла с суточной дозой сквалена 100, 200, 400 и 600 мг способствовало достоверному снижению в сыворотке крови общего холестерина на 14 – 20 %, триглицеридов и ЛПОНП на 13 – 36 %, коэффициента атерогенности на 18 – 32 %. На фоне применения масла семян амаранта с суточной дозой сквалена 600 мг отмечено увеличение ЛПВП в сыворотке крови и максимальное увеличение (на 16 %) в мембранах эритроцитов олеиновой кислоты, а также повышение концентрации антиатерогенных омега-3 длинноцепочечных кислот: докозапентаеновой на 9 % и докозагексаеновой на 25 % при снижении уровня ненасыщенных жирных кислот. На фоне диетотерапии с включением масла семян амаранта с суточной дозой сквалена 600 мг так же отмечено достоверное сниже-

ние уровня САД на 21 % и ДАД на 19,1 % при уменьшении в группе контроля САД на 17,1 % и ДАД — на 15,3 % [2, 18, 34].

Включение масла семян амаранта с суточной дозой сквалена 600 мг в диетотерапию больных сахарным диабетом 2 типа вызывало достоверное снижение в крови уровня триглицеридов и общего холестерина на фоне уменьшения ЛПНП и ЛПОНП. Использование в терапии смеси (соотношение 1:1) масла семян амаранта (суточная доза сквалена 300 мг) и масла подсолнечного (сквален не содержится) способствовало нормализации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа углеводного профиля и повышению эффективности антигипертензивной терапии, что выражалось в достоверном снижении САД — на 10 мм рт. ст., ДАД — на 9 мм рт. ст., тогда как на фоне только базисной терапии снижение САД и ДАД не превышало 5 мм рт. ст. [12].

Предложен и запатентован способ лечения больных с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей в до- и послеоперационном периоде при применении масла семян амаранта в сочетании с традиционным консервативным лечением.

При применении масла семян амаранта у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в сочетании со стандартным консервативным лечением происходило умеренное снижение уровня холестерина в крови, уменьшение артериального давления и увеличение содержания гемоглобина в крови, в отличие от контрольной группы пациентов. У пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей, принимавших масло семян амаранта, в послеоперационном периоде отмечалась нормализация биохимических показателей крови (содержание общего белка, альбуминов, глобулинов, холестерина) и более быстрое заживление ран (первичным натяжением), по сравнению с пациентами, не принимавшими масло семян амаранта. Данный результат способствовал сокращению периода пребывания больных в стационаре [11].

В экспериментальном исследовании, выполненном на самцах белых крыс на модели изопреналин-индуцированного инфаркта миокарда, показан кардиопротекторный эффект масла семян амаранта, что по мнению авторов напрямую связано с гиполипидемическими, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами сквалена [18].

Антиоксидантное и прооксидантное действие сквалена

В 1950-х гг. впервые обнаружено, что сквален является важным компонентом секрета сальных желез [27, 31]. Данный факт связали с протекторными свойствами сквалена. Известно, что поверхность кожи покрыта липидной плёнкой, возникающей за счёт смешения секрета сальных желез с липидами, продуцируемыми кератиноцитами. Кожа человека открыта для воздействия факторов внешней среды и не защищена

от действия ультрафиолетового света волосняным покровом, поэтому существует большая площадь контакта липидов поверхности кожи с кислородом воздуха. Это создает определенные предпосылки для инициации и развития реакций цепного окисления липидов [9, 22]. Липиды поверхности кожи человека содержат от 6 до 12 % сквалена, что является отличительной особенностью человека, так как сквален редко встречается в липопротеидах поверхности кожи других млекопитающих. Содержание сквалена в секрете сальных желез (себуме) детей на 40 % ниже, чем в себуме взрослых людей. Доказано резкое возрастание концентрации сквалена в зонах раневых повреждений кожи, что свидетельствует о его защитной роли [18].

В липидах поверхности кожи сквален в зависимости от дозы и конкретной ситуации оказывает либо антиоксидантное, либо прооксидантное действие [9]. Сквален является одним из наиболее мощных “тушителей” синглетного кислорода среди всех липидов себума [31, 36, 45], защищая тем самым поверхность кожи от перекисного окисления липидов в результате воздействия УФ-излучения, озона и других источников ионизирующего излучения. Сквален защищает от самоокисления линолевою, линоленовую, докозагексаеновую и эйкозапентаеновую кислоты. Активность сквалена как антиоксиданта сравнима с эталонным антиоксидантом 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситолуолом [31].

С другой стороны, сквален можно рассматривать в качестве высоколабильной мишени для прооксидантных воздействий, так как из-за наличия 6 двойных связей он обладает способностью привлекать значительную часть свободных радикалов. Это подтверждается наличием корреляции между степенью липопероксидации себума и концентрацией сквалена. Так, доказано, что у пациентов с атопическим дерматитом в липидах поверхности кожи снижено содержание сквалена (на 12 % у взрослых и на 21 % у детей) и увеличено в 1,6 раза содержание холестерина и в 1,8 раза его эфиров, по сравнению со здоровыми людьми; у лиц с себорейным дерматитом на участках кожи с проявлениями заболевания концентрация сквалена снижена на 10 %, а холестерина и его эфиров повышена на 40 %. Полученные данные позволяют рассматривать сквален как акцептор прооксидантных воздействий на кожу [9, 42].

В эксперименте липофильный экстракт семян амаранта проявляет более выраженную антиоксидантную активность, по сравнению с чистым скваленом в той же концентрации, что может быть связано с дополнительным присутствием в экстракте токотриенолов и других биологически активных веществ, обладающих антиоксидантной активностью [41, 44].

Наличие антиоксидантного действия масла семян амаранта в последние годы вызвало повышенный интерес к изучению его гепатопротекторной активности. Повышение уровня перекисного окисления липидов в органах и тканях при токсическом поражении печени оказывает неблагоприятное влияние на структур-

но-функциональное состояние гепатоцитов, вызывая в них процессы аутолиза [1]. Так, на модели повреждения печени тетрахлорметаном (CCl_4 , четыреххлористый углерод), инициирующим окисление свободнорадикального типа за счет превращения в организме в радикал CCl_3^* , было показано, что профилактическое введение крысам в желудок масла семян амаранта в дозе 0,5 мл/кг в течение 6 сут сопровождалось достоверным снижением интенсивности генерации супероксиданиона в гомогенате печени на 36 %, по сравнению с животными, получавшими только тетрахлорметан. При этом отмечено снижение уровня диеновых конъюгатов на 24,5 %, кетодиенов — на 32 %, малонового диальдегида — на 34,7 %, что свидетельствует о том, что введение в желудок масла семян амаранта с целью профилактики CCl_4 -индуцированного токсического гепатита способствует снижению образования активных форм кислорода и ограничению перекисного окисления липидов, предотвращая образование наиболее токсичных и стабильных продуктов пероксидации [1, 15, 37].

В эксперименте *in vivo* удалось определить влияние масла семян амаранта на структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов при патологии печени, вызванной CCl_4 . Внутривентриальное введение крысам тетрахлорметана в дозе 0,4 мл/кг в виде 50 % раствора на оливковом масле вызывало повреждение цитоплазматической мембраны основной популяции эритроцитов, что было связано с увеличением окислительных процессов в мембране клеток. Предварительное введение масла семян амаранта способствовало ослаблению повреждающего действия тетрахлорметана. В частности, введение крысам в желудок масла семян амаранта в дозах 0,3, 0,6 и 1,2 мл/кг (соответствует дозе сквалена 18, 36, 72 мг/кг, соответственно) уменьшало константы максимальной скорости кислотного гемолиза на 22,9, 8,8 и 23,8 %, соответственно, относительно контрольной группы [14, 37].

Включение масла семян амаранта в диетотерапию больных ИБС и гиперлипотеидемией с суточной дозой сквалена 100, 200, 400, 600 мг способствовало достоверному снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови: диеновых конъюгатов на 17–29 %, малонового диальдегида — на 21–46 %. В свою очередь, нарастание уровня ферментов антиоксидантной защиты было пропорционально концентрации сквалена, включая повышение активности глутатионредуктазы в эритроцитах на 12–47 %, каталазы — на 8–37 % [18].

Введение масла семян амаранта в рацион спортсменов также сопровождалось достоверным повышением поглощения продуктов окислительной деструкции, увеличением активности каталазы и супероксиддисмутазы [47].

Противоопухолевое, антиоксидантное и радиопротекторное действие сквалена

Было высказано предположение о том, что антиканцерогенное действие сквалена связано со снижением биосинтеза предшественника холестерина — фарнезила. Ежедневное потребление сквалена может ингибировать синтез изопrenoидов в опухолевых клетках, снижая их рост и развитие [26, 45].

В экспериментальных исследованиях на модели химически-индуцированного канцерогенеза в молочной железе, толстом кишечнике, коже и печени у животных показана защитная активность оливкового масла, содержащего сквален. Внутривнутрибрюшинное введение сквалена способствует снижению летальности лабораторных животных, имеющих саркому [45].

Российскими учеными предложен и запатентован противоопухолевый препарат на основе природного сквалена, активированного термообработкой либо воздействием ультрафиолетового излучения, эффективность которого показана на модели рака желудка, легкого и кишечника, а также на модели лейкоза [20].

У жителей Средиземноморья уровень потребления сквалена, источником которого является оливковое масло, является достаточно высоким, достигая от 200 – 400 мг до 1 г в день [38, 39, 45]. Эпидемиологические исследования показывают, что жители Средиземноморского региона в меньшей степени подвержены ИБС, раку молочной железы и кожи [20, 22, 27, 28, 45]. Так, у женщин, потребляющих оливковое масло чаще 1 раза в день, отмечено снижение риска развития рака молочной железы на 25 %, что, по мнению некоторых авторов, может быть связано с присутствием сквалена, являющегося одним из важных компонентов оливкового масла, наряду с олеиновой кислотой и фенольными составляющими [26, 28, 45].

При лечении пациентов со злокачественными новообразованиями сквален снижает проявления нежелательного действия цитостатиков. Например, при применении цисплатина и циклофосфамида за счет уменьшения генерации свободных радикалов сквален способствует уменьшению выраженности миело- и нефротоксичности [26, 31].

В исследованиях на линиях клеток рака молочной железы показано, что сквален является потенцирующим агентом цитотоксической активности адриамицина, циклофосфамида, 5-фторурацила, блеомицина и цисплатина. Самый значительный эффект потенцирования отмечен при использовании сквалена с блеомицином [31]. На модели лимфолейкоза у мышей сквален в дозе 4,2 г/кг обеспечивал потенцирующее действие на эффект нитрозомочевины. Описан эффект защиты костного мозга от действия противоопухолевых препаратов при применении сквалена [22]. Согласно этому исследованию, авторы предположили, что *in vitro* сквален обеспечивает защиту полипотентных гемопоэтических клеток, полученных из костного мозга,

но не защищает клеточные линии нейробластомы от повреждения, индуцированного цисплатином [22, 25].

Согласно данным А. М. Макеева с соавт. (1999), применение масла семян амаранта после сеанса лучевой терапии путем периодического смазывания зоны облучения способствует снижению кожных лучевых реакций и вероятности развития радиационного ожога. Нанесение масла семян амаранта на ожоговую и раневую поверхности стимулирует процессы очищения и регенерации тканей. Доказано противоожоговое и ранозаживляющее действие масла семян амаранта, а также его бактерицидная активность *in vitro* в отношении музейных штаммов синегнойной и кишечной палочек [6 – 8].

На модели гексеналового сна доказана способность масла семян амаранта в дозе 0,6 мл/кг (соответствует дозе сквалена 36 мг/кг) достоверно снижать длительность гексеналового сна [16, 35]. Кроме того, в экспериментальном исследовании на крысах показана способность сквалена достоверно увеличивать скорость выведения теофиллина, стрихнина и хлорсодержащих соединений [4, 31], что, вероятно, связано со способностью сквалена являться индуктором микросомальных ферментов печени.

Иммуномодулирующее действие сквалена

В литературе упоминается роль сквалена в регуляции активности иммунной системы. Первые работы появились в 1963 г., когда было показано, что сквален стимулирует активность макрофагов [22]. Доказано, что сквален способствует повышению устойчивости биомембраны фагоцитарных клеток к окислительному стрессу. Обнаружено, что 2 предшественника сквалена (геранил и фарнезил) могут оказывать влияние на синтез и секрецию цитокинов, которые регулируют иммунный ответ. Предшественники сквалена влияют на рост и пролиферацию клеток [31, 38].

Применение в диетотерапии масла семян амаранта и масла подсолнечника либо их комбинации способствует уменьшению вторичной иммунной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа за счет их влияния на уровень IgA, IgM и улучшения показателей фагоцитарного звена иммунитета [2, 13]. Выраженный дозозависимый иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект, проявляющийся достоверным снижением уровня IL-1 β на 29 – 45 % и повышением уровня IL-4 на 19 – 57 %, отмечен при введении в диетотерапию у больных ИБС и дислипидемией масла семян амаранта, содержащего 200, 400 и 600 мг сквалена [18, 29].

В когортном исследовании в США было показано, что у большинства взрослых людей имеются антитела к эндогенному сквалену, при этом у женщин уровень антител к сквалену выше, чем у мужчин. Предположение о том, что уровень антител к сквалену может увеличиваться с возрастом, было подтверждено в экспериментальном исследовании на мышах: у животных в

возрасте до 2 мес антител к сквалену не было обнаружено, тогда как у мышей в возрасте 18 мес антитела были выявлены [22].

С учетом иммуностропного эффекта сквалена запатентовано иммуностимулирующее средство, содержащее масло семян амаранта [21], которое может быть использовано для коррекции иммунодефицитных состояний.

Кроме того, сквален в комплексе с сурфактантами усиливает иммунный ответ, активирует поверхностное натяжение, стабильность и биосовместимость компонентов, что обуславливает возможность использования сквалена для изготовления стабильных и нетоксичных наноэмульсий, вакцин и средств доставки биологически активных веществ [20, 24, 27, 40, 43, 46]. Данное свойство сквалена впервые было использовано в середине 1980-х гг. в составе так называемого адьюванта Фрейнда [5, 27]. Однако в литературе имеются противоречивые данные о безопасности скваленсодержащих вакцин [33].

Во время войны в Персидском заливе (Ирак, 1991 г.) у военнослужащих США в 95 % случаев был зарегистрирован высокий уровень антител к сквалену. У солдат был описан так называемый “Синдром войны в Персидском заливе” — GWS (Gulf War Syndrome), проявляющийся такими симптомами, как расстройство памяти, нарушения функции щитовидной железы, слабость, сыпь, аллергические реакции. В тот период было высказано предположение, что военнослужащим делали прививки против чумы и сибирской язвы, страхуясь от иракского биологического оружия. В настоящее время известно, что сквален не добавлялся в вакцины тех лет [5], а в сообщении, содержащем предположение об этой связи, были найдены технические погрешности [22]. Таким образом, опасения в отношении скваленсодержащих вакцин оказались необоснованными. Это послужило основанием для рекомендаций использования скваленсодержащих вакцин у пациентов более молодого возраста [5]. В настоящее время продолжают разрабатываться несколько экспериментальных вакцин против пандемического гриппа и малярии, а также вирусных и бактериальных вакцин с адьювантами, содержащими сквален [5, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных свидетельствует о высокой биологической активности сквалена, что создает предпосылки для детального изучения возможности разработки и применения лекарственных препаратов, содержащих сквален, в том числе использования масла семян амаранта для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, злокачественных новообразований, а также с профилактической целью при токсических повреждениях печени, нарушении процессов адаптации в спортивной и военной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Н. Близначева, М. И. Рецкий, Н. Д. Полякова-Семенова, И. М. Коренская, *Биомедицина*, № 2, 105 – 112 (2006).
2. А. П. Волынкина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Воронеж (2008).
3. Г. И. Высочина, *Химия растительного сырья*, № 2, 5 – 14 (2013).
4. Л. А. Дейнека, В. И. Дейнека, И. А. Гостищев и др., *Химия растит. сырья*, № 4, 69 – 74 (2008).
5. Е. Ю. Исаенко, Е. М. Бабич, И. В. Елисеева и др., *Ann. Mechnikov Inst.*, № 4, 5 – 21 (2013).
6. И. М. Коренская, В. Ю. Сулин, Е. Ф. Сафонова, *Вестник ВГУ, Сер. Химия. Биология. Фармация*, № 1, 204 – 208 (2006).
7. И. М. Коренская, Н. П. Ивановская, *Проблемы здоровьесбережения школьников и студентов. Новые науч. тенденции в медицине и фармации*, Воронеж (2008).
8. И. М. Коренская, Т. А. Горохова, С. Н. Соленникова и др., *Moderni vuzozenosti vedy*, Praha (2012).
9. Де Люка Кьяра, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Москва (2002).
10. А. М. Макеев, Л. А. Мирошниченко, И. С. Суровцев, М. М. Левачев, Патент РФ 94044961 / 13, *Бюл. изобрет.*, № 15 (1997).
11. А. Е. Медведев, Патент РФ 2214264 (2003).
12. Л. А. Мирошниченко, В. И. Золоедов, А. П. Волынкина, С. Н. Кулакова, *Вопр. питания*, 77(6), 53 – 57 (2008).
13. Л. А. Мирошниченко, В. И. Золоедов, А. П. Волынкина, С. Н. Кулакова, *Вопр. питания*, 78(4), 30 – 36 (2009).
14. Е. Н. Музалевская, Д. Б. Холодов, В. А. Николаевский, *Человек и лекарство: сборник материалов конгресса*, Москва (2014), с. 296.
15. В. А. Николаевский, В. И. Золоедов, Н. В. Лобеева и др., Патент РФ 2526127, *Бюл. изобрет.*, № 23 (2014).
16. В. А. Николаевский, Е. Н. Музалевская, Л. А. Мирошниченко, *Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ*, Воронеж (2013), сс. 437 – 439.
17. Т. С. Терехова, А. В. Фурсова, Е. Н. Офицеров, *Успехи в химии и хим. технол.*, 27, 4(144), 84 – 89 (2013).
18. В. А. Тутельян, *Применение масла амаранта в диетотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации*, Научная книга, Воронеж (2011).
19. И. Тэцуро, И. Нобуо, М. Хириси, Патент Японии № 52 – 110915 (1979).
20. А. П. Хохлов, А. Н. Доценко, Патент РФ № 2182480 (2002).
21. Н. Е. Чернеховская, Д. В. Чернеховский, С. Б. Черных и др., Патент РФ 2170096 (2001).
22. S. Bilimler Fakultesi, *J. of Marmara Univer. Instit. Health Sci.*, 3(4), 220 – 228 (2013).
23. L. I. Castro, R. A. Soares, P. H. Saldiva, et al., *Lipids*, 48(6), 609 – 618 (2013).
24. С. Н. Clegg, R. Roque, L. A. Perrone, et al., *Plos One*, 9(2), 1 – 8 (2014).
25. B. Das, H. Yeger, H. Baruchel, et al., *Eur. J. Cancer*, 39(17), 2556 – 2565 (2003).
26. E. Escrich, M. Carmen Ramirez-Tortosa, P. Sanchez-Rovira, et al., *Nutrition Rev.*, 64(10), 40 – 53 (2006).
27. С. В. Fox, *Molecules*, № 14, 3286 – 3312 (2009).
28. С. Gabás-Rivera, С. Barranquero, R. Martínez-Beamonte, et al., *Plos One*, 9(8), № 12, 1 – 8 (2014).
29. K. V. Gonor, A. V. Pogozheva, S. A. Derbeneva, et al., *Vopr. Pitan.*, 75(6), 30 – 33 (2006).
30. M. Hallikainen, *Academic Dissertation*, Kuopio (2001).
31. G. S. Kelly, *Altern. Med. Rev.*, № 4, 29 – 36 (1999).

32. Z. Kopicová, S. Vavreinová, *Czech J. Food Sci.*, **25**(4), 195 – 201 (2007).
33. G. Lippi, G. Targher, M. Franchini, *Eur. J. Intern. Med.*, **21**(2), 70 – 73 (2010).
34. D. M. Martirosyan, L. A. Miroshnichenko, S. N. Kulakova, et al., *Lipids Health Dis.*, **6**(1), 1476 – 1511 (2007).
35. D. M. Martirosyan, V. A. Nikolaevsky, E. N. Muzalevskaya, et al., *Mental, Neurological and other Chronic Disorders: Bio-markers, Bioactive Compounds, and Functional Foods*, Regensburg (2014).
36. E. Niki, *Free Radic. Res.*, **11**, 1 – 8 (2014).
37. V. A. Nikolaevsky, D. M. Martirosyan, E. N. Muzalevskaya, et al., *Funct. Foods Health Dis.*, **4**(5), 159 – 171 (2014).
38. I. Popa, N. Babeanu, S. Nita, O. Popa, *Farmacia*, **62**(5), 840 – 862 (2014).
39. H. Relas, *Academic Dissertation*, Helsinki (2001).
40. D. Renewable, *Cosmetics Toiletries Magazine*, **129**(6), 20 – 26 (2014).
41. S. F. Sim, T. Z. Ean Lee, N. A. LuMohd Irwan Lu, et al., *J. Anal. Methods Chem.*, 1 – 9 (2014).
42. T. V. Sirota, O. P. Eliseeva, N. V. Khunderiakova, et al., *Ukr. Biokhim. Zh.*, **79**(5), 196 – 203 (2007).
43. M. Tegenge, R. Mitkus, *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **40**(5), 545 – 556 (2013).
44. R. V. Tikekar, R. D. Ludescher, M. V. Karwe, *J. Agric. Food Chem.*, **56**(22), 10675 – 10683 (2008).
45. E. Waterman, B. Lockwood, *Altern. Med. Rev.*, **12**(4), 331 – 342 (2007).
46. K. Wołosik, M. Knaś, A. Zalewska, et al., *J. Cosmet. Sci.*, **64**(1), 59 – 66 (2013).
47. O. P. Yelisyyeva, K. O. Semen, N. Zarkovic, et al., *Arch. Physiol. Biochem.*, **118**(2), 47 – 57 (2012).

Поступила 20.03.15

SQUALENE: PHYSIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

E. N. Muzalevskaya¹, L. A. Miroshnichenko², V. A. Nikolaevskii¹, I. B. Ushakov³,
Yu. N. Chernov⁴, V. V. Alabovskii⁵, G. A. Batishcheva⁴, and A. V. Buzlama¹

¹ Department of Pharmacology, Voronezh State University, Universitetskaya ploshchad 1, Voronezh, 394006 Russia

² “Russkaya Oliva” Company, Leninskii prosp. 160a, of. 346, Voronezh, 394063 Russia

³ Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76A, Moscow, 123007 Russia

⁴ Department of Clinical Pharmacology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, ul. Studencheskaya 3, Voronezh, 394036 Russia

⁵ Department of Biochemistry, N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, ul. Studencheskaya 3, Voronezh, 394036 Russia

The review of literature demonstrates that squalene, known to most experts as an intermediate product in the synthesis of cholesterol, has several pharmacological properties including hypolipidemic, hepatoprotective, cardioprotective, antioxidant, and antitoxicant activity. Squalene is effective in the treatment of diabetes mellitus type 2 and can potentiate the activity of some antitumor (antiblastoma) preparations and reduce their undesired side effects. This bioactive substance has low toxicity and, in therapeutic doses, does not produce any damaging action on the human organism. A promising source of raw material for the commercial production of squalene is offered by amaranth seed oil.

Keywords: squalene; amaranth seed oil; antioxidant activity; hypolipidemic activity; hepatoprotective activity; immunomodulatory activity.