

УДК 665.37/616.084
© Коллектив авторов

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

*О.М. Ипатова, Н.Н. Прозоровская, Т.И. Торховская, В.С.
Баранова, Д.А. Гусева*

Государственное учреждение Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, Москва
119121 Москва, Погодинская, 10;
тел.: (095)246 94 91; факс: (095)245 08 57; эл. почта: inst@ibmh.msk.su

Соевые фосфолипиды (ФЛ), в частности, фосфолипидный комплекс "Лецитин", находят все более широкое применение в качестве биологически активной добавки к пище. В основе механизмов их действия лежит сходство растительных ФЛ с собственными ФЛ человека и обусловленная этим сходством способность соевых ФЛ, встраиваясь в биомембраны клеток и липопротеины крови, предупреждать широкий ряд возможных патологических процессов. Соевые ФЛ обладают широким спектром биохимических и физических свойств, являются биоактивными соединениями для организма. Они служат источником легко доступных линолевой кислоты, холина и инозитола, способны влиять на биодоступность многих фармакологически активных соединений, а также играют заметную роль в качестве синергиста для антиоксидантов. Полезные эффекты ФЛ включают снижение в крови уровня липидов и контроль уровня холестерина и триглицеридов, стабилизацию мембранных функций и поддержку нормального функционирования печени.

Ключевые слова: соевые фосфолипиды, фосфолипидный комплекс "Лецитин", атеросклероз, нервная система, печень, синергизм с антиоксидантами

ВВЕДЕНИЕ. Соевые фосфолипиды (ФЛ) находят все более широкое применение в качестве биологически активной добавки (БАД) к пище, пищевых добавок в пищевой промышленности, в составе лекарственных препаратов и в виде липосом как носителей активных соединений в фармацевтической и косметической промышленности. В качестве БАД используется соевый фосфолипидный комплекс (ФЛ-комплекс) под названием "Лецитин", например, "Лецитин гранулированный" и "Мослецитин" (Россия), "Lecitin choline" ("Amrion"), "Premium lecithine" ("New Spirit Naturals"). Часто ФЛ-комплекс используется и в качестве компонента БАД, например, "Beauty" ("Vision International People Group") или "Лицерон", "Лимолецитин" и многие другие (ГУ НИИ БМХ РАМН).

Следует отметить, что *лецитин* - синоним фосфатидилхолина (ФХ); *лецитинами* часто называют все холинсодержащие ФЛ, однако в контексте этой статьи, во избежание путаницы, применительно к ФХ будет использоваться только название *фосфатидилхолин*, а термин *лецитин* - только применительно к ФЛ-комплексу.

Для эффективного применения соевых фосфолипидов как БАД в профилактической медицине необходимо понимание роли фосфолипидов в метаболических процессах. При этом вопрос стоит не только о значимости ФЛ как элемента питания для организма человека и использовании в этом плане

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

ФЛ-комплекса в качестве "корректора рациона", но и о значимости ФЛ для поддержки нормального функционирования определенных органов и систем, поскольку ФЛ - основной класс мембранных липидов всех эукариотических клеток - участвуют во многих процессах жизнедеятельности клетки. Имеется значительное количество работ, посвященных исследованию роли ФЛ, главным образом ФХ (который является основным компонентом соевого ФЛ-комплекса), в нормальных физиологических процессах и при целом ряде патологических состояний, однако не иссякает поток все новых исследований, открывающих новые и часто поразительные факты. В данном обзоре внимание сосредоточено на тех исследованиях, которые позволяют реально оценить ожидаемые результаты при использовании ФЛ-комплексов в качестве БАД к пище.

1. Особенности структуры соевых фосфолипидов и физические свойства

Соевые фосфолипиды относятся к фосфоацилглицеролам, т.е. являются производными трехатомного спирта глицерола и состоят из глицерола (основа структуры), двух цепей жирных кислот и фосфорилированного спирта (холина, этаноламина, серина или инозитола). Согласно жирнокислотному анализу, выполненному в ГУ НИИ БМХ РАМН, общее содержание жирных кислот в соевом ФЛ-комплексе ("Мослецитин"), достигает 50 г/100 г продукта, из которых на долю линолевой кислоты (ЛК; 18:2 ω -6) приходится 58,9%; α -линоленовой (АЛК; 18:3 ω -3) - 6,5%; олеиновой (18:1 ω -9) - 9,7%; пальмитиновой (16:0) - 20,3% и стеариновой (18:0) - 4,6%. (Напомним, что жирные кислоты ω -3 и ω -6 различаются по количеству и местоположению двойных связей в цепи атомов углерода. Так, у жирных кислот ω -3 первая двойная связь расположена у третьего от конца атома углерода, тогда как у жирных кислот ω -6 - у шестого атома.) В очищенной ФХ-фракции на долю ЛК приходится до 70%, причем более 50% молекул содержат только ЛК, т.е. представлены в виде дилинолеоил-ФХ, который обычно не встречается у животных и человека [1]. Таким образом, содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в ФХ и ФЛ-комплексе составляет 72% и 65% соответственно, поэтому соевые фосфолипиды по праву называют полиненасыщенными. В ФХ и ФЛ-комплексе отношение ненасыщенные/насыщенные жирные кислоты равно 4,8 и 3,0; а жирных кислот ω -6/ ω -3 \approx 11,7 и 9,1 соответственно.

По сравнению с соевыми ФЛ большинства тканей животных и человека являются менее ненасыщенными. Исключение составляют, по-видимому, ФЛ мозговой ткани, содержащие более высоконенасыщенные жирные кислоты - например, арахидоновую (АК; 20:4 ω -6), эйкозапентаеновую (ЭПК; 20:5 ω -3) и докозагексаеновую (ДГК; 22:6 ω -3), на долю которых приходится 30%, при этом отношение жирных кислот ω -6/ ω -3 \approx 1,5 [2]. Однако, например, в ФЛ мышечной ткани человека доля длинноцепочечных ПНЖК заметно ниже доли насыщенных жирных кислот, особенно пальмитиновой кислоты [3].

Согласно классификации липидов, ФЛ относятся к группе водонерастворимых набухающих амфифилов [4]. Амфифильность ФЛ, обусловленная наличием в молекуле гидрофильной части - фосфорилированного спирта (так называемая "полярная головка") и липофильной части - цепи жирных кислот (так называемый "жирнокислотный хвост"), определяет их уникальные свойства - способность к эмульгированию и диспергированию в водных системах с образованием в определенных условиях мембранных структур (ламелл, липосом, мицелл). Именно это свойство ФЛ взято природой в качестве основы для конструирования всех без исключения клеточных мембран. Оно же, при направленном использовании и специальном подборе, позволяет использовать ФЛ в качестве поверхностно-активного вещества (сурфактанта) при получении эмульсий или в виде наночастиц (липосом, мицелл) как транспортное средство для доставки лекарственных соединений и биологически активных веществ.

2. Метаболизм поступающих в организм фосфолипидов

Природные ФЛ обычно отличаются высокой физиологической толерантностью и легко метаболизируются. Чтобы проследить путь экзогенных

ФЛ, потребовались исследования с ФЛ, меченными радиоактивным изотопом. Для этой цели чаще всего использовали высокоочищенные ФХ и фосфатидилинозитол (ФИ), выделенные из фосфолипидной смеси соевых бобов. Было установлено, что у крыс, собак и человека из кишечника в течение суток всасывается свыше 90% поступившего ФХ [5-7]. Максимальная концентрация его в крови обнаруживается уже через 6 часов после поступления в организм. Фосфолипиды в основном поступают в печень, однако через 6 часов их можно обнаружить в значимых количествах в поперечно-полосатых мышцах скелета, предсердий и желудочков сердца, а также в почках и жировом депо. При повторном приеме ФЛ можно найти в легких, яичках, коже, тимусе и щитовидной железе.

Ферментативный гидролиз ФЛ происходит в тонком кишечнике [4]. В желчи ФЛ (преимущественно ФХ) обнаружены в смешанных мицеллах наряду с холестерином и солями желчных кислот. В просвете тонкого кишечника ФХ распределяется между смешанными мицеллами и каплями триглицеридов, отдавая, однако, предпочтение мицеллярной фазе [8]. Почти весь поступивший ФХ подвергается гидролизу с отщеплением одного остатка жирной кислоты. Большая часть ФХ, после расщепления фосфолипазой А₂ и освобождения жирной кислоты, превращается в 1-ацил-лизосфатидилхолин (ЛФХ) [9], около 50% которого снова превращается в исходный полиненасыщенный ФХ в клетках слизистой оболочки, а остальная часть подвергается дальнейшему гидролизу с образованием глицеро-3-фосфорилхолина и водорастворимых комплексов [10]. Освобождающаяся жирная кислота используется для синтеза триглицеридов, тогда как глицеро-3-фосфорилхолин поступает в печень [5]. Аналогичным путем метаболизируется и фосфатидилинозитол.

3. ФЛ-комплексы как источники фосфатидилхолина и холина

В фосфолипидном комплексе, например "Лецитине", на долю собственно фосфолипидов, включая ФХ, фосфатидилэтаноламин, ФИ и другие ФЛ, приходится 73%; гликолипидов - 15%, при этом основным компонентом является ФХ. Фосфатидилхолин служит главным источником холина, который относят к витаминам группы В и эссенциальным элементам питания [11]. Холин является компонентом крайне важных метаболитов: ацетилхолина (передатчика нервных импульсов в синапсах и первичного нейромедиатора в участках мозга, ответственных за функцию памяти), сфингомиелина (фосфолипида, преобладающего в нервной ткани и тканях сосудов); фактора активации тромбоцитов; плазмалогена (альдегид-содержащего ФЛ мембран сердечной мышцы), а также самого ФХ, представляющего собой главный фосфолипид всех клеточных мембран и липопротеинов крови [12].

Фосфатидилхолин, в котором весовая доля холина составляет около 13%, обеспечивает до 90% экзогенного поступления холина, при этом поступление холина в форме ФХ имеет определенное преимущество. По сравнению со свободным холином, примерно 60% которого расщепляется кишечной микрофлорой до ди- и триметиламинов [13], только около 33% холина в форме ФХ превращается в триметиламин [14]. Хотя организм человека может сам синтезировать холин, часто встречаются состояния, при которых может ощущаться его недостаток вследствие повышенного расхода. Например, в условиях нервного напряжения и психологического стресса, при большой умственной нагрузке и большом потреблении алкоголя, а также при старении [15]. Недостаток холина и холинсодержащих ФЛ обнаружен при ряде нарушений в функционировании сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и нервной систем. У животных недостаток холина ассоциируется с почечной дисфункцией, бесплодием, ухудшением роста и развития, сниженным гемопозом, гипертензией и ослабленной памятью [16].

Согласно "Ориентировочным нормам приема" (1998), разработанным Национальной Академией наук США, ориентировочная дневная норма приема холина для мужчин составляет 550 мг и для женщин - 425 мг, а допустимый

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

уровень - 3500 мг [17]. В питании человека основными источниками ФХ и холина являются яйца, соевые бобы и печень. Например, приблизительное содержание ФХ и общего холина в одной столовой ложке ФЛ-комплекса "Лецитин" ($\approx 7,5$ г) составляет 1725 мг и 250 мг; в 100 г говяжьей печени - 3300 мг и 530 мг; в одном курином яйце - 2000 мг и 280 мг соответственно [12]. Следует отметить, что ценность яйца как источника ФХ снижена благодаря присутствию холестерина (1,7%), а также малой ненасыщенности жирных кислот, входящих в его состав (основной жирной кислотой является мононенасыщенная олеиновая).

Таким образом, соевые фосфолипиды являются более эффективным источником холина, чем содержащие его продукты питания. Кроме того, как уже говорилось выше, соевые фосфолипиды относятся к полиненасыщенным ФЛ и могут служить источником эссенциальной линолевой кислоты.

4. Фосфолипиды при нарушениях функционирования нервной системы

Большинство исследований, касающихся применения холина и ФХ при нарушениях функции нервной системы, относятся к 70-90 гг. прошлого столетия. Было замечено, что холин способствует улучшению памяти у людей, изначально плохо поддающихся обучению [15]. На здоровых молодых людях исследовали влияние одноразовой дозы ФХ на точную память ("explicit memory", т.е. на усвоение и воспроизведение информации, сохраняемой в памяти более 30 секунд) [18]. Восемьдесят участников, произвольно разделенных на группы, получали ФХ (10 и 25 г) или плацебо, и спустя 60 и 90 минут у них проверяли способность к запоминанию. Значимое улучшение наблюдали при дозе 25 г ФХ (3,75 г холина) спустя 90 мин и слабое улучшение - спустя 60 мин. Дальнейший анализ показал, что это улучшение может быть обусловлено реакцией на ФХ испытуемых с изначально ограниченными способностями.

Предполагалась возможность получения положительного результата после применения ФХ при болезни Альцгеймера (AD), однако предпринятые попытки в большинстве случаев не принесли успеха [19]. Посмертные исследования образцов мозговой ткани пациентов с AD выявили пониженный уровень нейромедиатора ацетилхолина и ФХ в мембранах нервных клеток [20]. Исходя из представлений о роли нарушения центральных холинергических процессов при старческих деменциях и основываясь на том, что холинэстераза разрушает ацетилхолин, было проведено клиническое исследование действия препарата такрина (обратимый ингибитор холинэстеразы и активатор высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний) и независимого действия ФХ на познавательную функцию у пациентов, страдающих AD [21]. Показано, что ФХ оказывает дополнительное благотворное действие вне зависимости от действия такрина. При этом эффективность суточной дозы ФХ (360 мг) была эквивалентна самой низкой суточной дозе такрина (40 мг). Независимый эффект ФХ подтверждает, что ФХ может служить источником холина для синтеза ацетилхолина в холинергических клетках.

Мембраны нервных клеток содержат разные глицерофосфолипиды, скорость обновления которых зависит от их структуры и локализации, а их композиция в значительной степени определяет функциональную эффективность мембран [22]. Заметные изменения в составе мембран нервных клеток встречаются при неврологических нарушениях. Эти изменения приводят к изменениям проницаемости и текучести мембран. Например, при болезни Альцгеймера наблюдается дефект мембран мозговых клеток, который характеризуется ускоренным обменом фосфолипидов [23]. В мозговой ткани обнаружено сниженное содержание основных фосфолипидов, включая ФХ, ФЭ; этаноламиновых плазмалогенов и полифосфоинозитидов, ведущее к нарушению передачи сигнала в системе, где роль второго посредника играет инозитолтрифосфат [24], а также к повышению концентрации метаболитов фосфолипидов, глицерофосфорилхолина и глицерофосфорилэтаноламина.

Холинергические нейроны, использующие холин для синтеза ацетилхолина, фосфолипидных вторичных переносчиков и мембранного ФХ, получают его из трех источников: холина, присутствующего в крови; холина, синтезированного *de novo* посредством метилирования ФЭ; и холина, образующегося в результате "аутоканнибализма" холинсодержащих ФЛ в собственных мембранах [25]. Уровень холина в крови людей, соблюдающих пост, составляет 8-12 мкмоль/л [11], и в этом случае нейроны мозга получают холин в результате его синтеза *de novo* и аутоканнибализма мембранных ФЛ. При потреблении богатых холином продуктов уровень холина в плазме возрастает до 30 мкмоль/л и выше, что приводит к повышению в мозге как уровня холина, так и ацетилхолина [26].

Относительно недавно было обнаружено, что некоторые аспекты патофизиологии АД могут быть связаны с ухудшением митохондриальной функции, часто наблюдаемым при АД. Дело в том, что ингибиторы митохондриальной биоэнергетики дают картину, сходную с мембранными аномалиями при АД, что указывает на митохондрии как на этиологический фактор мембранного дефекта этой болезни [27]. Что касается участия мембранных ФЛ в нарушениях при этом заболевании, то в основе его механизма может лежать функционирование ФЛ в качестве существенного звена цепи передачи сигнала [12].

5. Участие фосфолипидов в трансдукции сигнала

Как известно, мембраны играют главную роль в системе биологической коммуникации. В частности они несут специфические рецепторы, воспринимающие внешние стимулы. Фосфолипиды - основной класс мембранных липидов. И ФХ, максимально представленный в мембранах различных клеток и тканей (35-50% от всех ФЛ), и ФИ, относящийся к минорным ФЛ клеточных мембран, играют существенную роль в генерации вторичных мессенджеров (*second messengers*) для трансдукции сигнала в клеточных мембранах [12, 28, 29]. Процесс трансдукции начинается с присоединения внеклеточной сигнальной молекулы (гормона, антигена, нейромедиатора или другого вещества) к рецептору на внешней поверхности клетки, что активирует фермент фосфолипазу внутри мембраны, который расщепляет мембранный фосфолипид [12]. Продукты расщепления последнего оказывают стимулирующее действие на ключевой регуляторный фермент - протеинкиназу С (ПКС), которая в свою очередь контролирует множество внутриклеточных ферментов и процессов, оказывая тем самым влияние на многие аспекты роста и метаболизма клеток, начиная от поглощения питательных веществ и ионов до активации мышечного сокращения. Таким образом, ФЛ способствуют реализации сигнала с внешней поверхности внутрь клетки, что может изменить некий процесс внутри клетки. Показано, например, что метаболит ФХ - фосфорилхолин - запускает репликацию клеток [30].

В клетке присутствует множество фосфолипаз, фосфолипидов и форм ПКС, что определяет сложность и многообразие данного процесса. Сначала все внимание было сосредоточено на регулирующем действии на ПКС фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата и только потом в сферу внимания попал ФХ и была признана его важная роль.

Принципам участия ФИ в процессах передачи сигнала посвящены многие обзоры (например, [31, 32]). Кратко, сущность его заключается в последовательном фосфорилировании ФИ до ФИ-4,5-дифосфата (с участием АТР и ряда киназ) и активации (в ответ на внешние стимулы, включая антигены) фосфолипазы С, под действием которой образуются инозитол-1,4,5-трифосфат и 1,2-sn-диацилглицерол (ДАГ). Каждое из этих веществ может служить вторичным мессенджером: ДАГ активирует ПКС, а инозитол-1,4,5-трифосфат индуцирует выход изнутриклеточного Ca^{2+} [31].

Гидролиз ФХ может продлевать активацию ПКС, инициированную гидролизом ФИ-4,5-дифосфата, что имеет особое значение в таких процессах как пролиферация и дифференциация клеток [33]. В ответ на стимул ФХ подвергается гидролизу ФХ-специфическими фосфолипазами С с образованием ДАГ и

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

фосфохолина; фосфолипазами D с образованием фосфатидной кислоты и холина; или фосфолипазой A₂ с образованием свободной жирной кислоты и лизофосфатидилхолина (лизоФХ) [34, 35]. Все эти продукты гидролиза, исключая холин, могут действовать как вторичные мессенджеры: например, ДАГ, жирные кислоты и лизоФХ стимулируют ПКС [35].

Накоплено уже достаточно много доказательств, что холинсодержащие фосфолипиды (ФХ, сфингомиелин и их метаболиты) являются важными медиаторами и модуляторами трансмембранной передачи сигнала. Именно эти их функции могут лежать в основе объяснения механизма влияния холиновых фосфолипидов как на нормальные физиологические процессы, так и на разнообразные патологические отклонения [33]. В последние годы, помимо функции предшественника, инозитсодержащие ФЛ идентифицированы как активные регуляторы сборки нескольких комплексов передачи сигнала в локализованных мембранных компартментах [36].

Таким образом, ФЛ не только являются "строительными блоками" биомембран благодаря своим структурообразующим свойствам, но и принимают участие в трансдукции сигнала, участвуя тем самым во многих процессах, крайне важных для жизнеобеспечения клетки.

6. Фосфолипиды как профилактическое средство против развития и прогрессирования атеросклероза

Фосфатидилхолин и холин необходимы для обеспечения сердечной функции, поддержания нормального состояния сосудов и тем самым снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз и обусловленная им ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимают одно из первых мест среди заболеваемости в развитых странах. Общеизвестным фактором риска являются гиперлипотеинемии, из которых наиболее часто встречается гиперхолестеринемия - повышенное содержание в крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), при которой риск развития атеросклероза очень высок [37, 38]. Установлено, что степень риска находится в прямой зависимости от уровня ЛНП-холестерина и в обратной зависимости от уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [39]. Как известно, роль ЛНП заключается в переносе холестерина к периферическим тканям и регуляции его синтеза *de novo* в этих тканях, тогда как одна из функций ЛВП состоит в переносе холестерина от периферических тканей к печени, т.е. в осуществлении так называемого обратного транспорта холестерина.

В результате целого ряда исследований, проведенных в середине прошлого столетия (1942-1965 гг), было установлено, что соевые ФХ и ФЛ-комплексы снижают уровень холестерина в крови при гиперхолестеринемии, однако спустя шесть месяцев после прерывания терапии у пациентов восстанавливается прежний уровень. Было также показано, что не только ФХ, но и кукурузное масло снижает содержание в сыворотке ЛНП-холестерина, что навело на мысль о главенствующей роли жирных кислот в этом процессе, но, как выяснилось, только ФХ способствует повышению уровня ЛВП-холестерина [40]. Следует отметить, однако, что и льняное масло - богатейший источник АЛК - способно повышать уровень ЛВП-холестерина в отличие от жира рыб, содержащего длинноцепочечные жирные кислоты ω-3 [41].

Плазменные ЛВП представлены несколькими популяциями частиц, которые различаются не только по размеру, но и по составу и концентрации фосфолипидов. Экспериментальные исследования, выполненные на препаратах сферических реконструированных ЛВП, состоящих из гомогенной популяции, показали, что фосфолипидное истощение оказывает большое влияние на размер, структуру ЛВП и их взаимодействие с белком-переносчиком эфиров холестерина (СЕТР), однако не изменяет числа связанных с ЛВП молекул аполипопротеина А-1 [42]. При воспалительном процессе в плазме человека наблюдается высокий уровень секреторной, непанкреатической, фосфолипазы A₂, которая гидролизует фосфолипиды как в острой и хронической фазах, так и в норме [43].

Гипохолестеринемическое действие соевых ФЛ и нормализация системы липопротеинов плазмы продемонстрированы целым рядом экспериментальных и клинических исследований [44]. На животных с экспериментальными моделями атеросклероза продемонстрировано снижение или даже полное исчезновение атеросклеротических поражений в аорте после курса внутривенных инъекций препарата соевого ФХ. Продemonстрировано также его профилактическое действие: при кормлении животных холестерином или при содержании их на высокожировом рационе атеросклероз не развивался в том случае, если животным одновременно давали соевый ФХ. Например, у кроликов, находившихся в течение 12 недель на рационе с высоким содержанием жира с добавлением ФЛ-комплекса (ФХ -76%, ФЭ - 7% и ФИ - 0,5%) из расчета 300 мг/кг веса, по сравнению с животными, получавшими корм без такого добавления, были почти в два раза ниже уровни общего холестерина, ЛНП-холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот и почти в два раза выше уровень ЛВП-холестерина и фосфолипидов [45]. При этом у них была меньше площадь атеросклеротических бляшек в аорте; значительно ниже уровень малонового диальдегида (МДА), что свидетельствует об ингибировании перекисного окисления липидов (ПОЛ); а содержание цитохрома P450 в микросомах печени приближалось к контрольному. Таким образом, соевые ФЛ обладают не только гиполипидемическим, но и антиатеросклеротическим и нормализующим свойствами.

Аналогичные свойства были продемонстрированы и в клинических исследованиях. В течение десятилетий в качестве одного из эффективных препаратов при лечении атеросклероза и ИБС использовался препарат "Липостабил", в основе которого лежит соевый ФХ; во многих работах показаны его положительные эффекты, особенно для больных с низкой концентрацией ЛВП [44, 46]. В настоящее время он вытеснен с рынка ингибиторами биосинтеза холестерина (статины), обладающими более мощным гипохолестеринемическим действием, однако для лиц с не столь резко выраженной гиперхолестеринемией, особенно с низким уровнем ЛВП, мягкое воздействие растительных ФЛ представляется более целесообразным. Клинические исследования показали, что после 30-дневного приема гранулированного "Лецитина" (по 3,5 г три раза в день) у пациентов с первичной гиперлипемией происходит значительное снижение уровня холестерина и триглицеридов, при этом снижается уровень ЛНП-холестерина, а уровень ЛВП-холестерина и ЛВП-фосфолипидов заметно возрастает [47]. Полученные данные указывают на возможность использования "Лецитина" для профилактики атеросклероза.

Несмотря на положительные результаты проведенных исследований, остается еще пока не до конца выясненным вопрос, какую именно роль играют экзогенные фосфолипиды (в частности, ФХ) в профилактике развития атеросклероза и его прогрессирования и в чем состоит механизм их действия? Трудности решения этого вопроса обусловлены многофакторностью самого процесса развития атеросклероза.

Имеется достаточно много данных, указывающих, что в развитии атеросклероза важную роль играет перекисное окисление липопротеинов, особенно ЛНП [48]. Окисление ЛНП включает перекисное окисление жирных кислот и ковалентную модификацию аполипопротеина В продуктами этого перекисного окисления. Исследования влияния на Cu-индуцированное окисление ЛНП содержания антиоксидантов, жирнокислотного состава и собственной фосфолипазной активности показало, что все эти факторы оказывают значительное влияние на интенсивность и степень окисления; более быстрое и обширное окисление наблюдается при повышенных уровнях витамина Е, линолевой кислоты и фосфолипазной активности [49].

Некоторые авторы считают, что атеросклероз можно рассматривать как пример свободнорадикальной патологии [50]. Согласно их мнению, интенсификацию процессов свободнорадикального перекисного окисления

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

липидов (ПОЛ) при патологических состояниях, когда происходит накопление в биомембранах холестерина (атеросклероз) или продуктов фосфолипазного гидролиза - свободных жирных кислот (ишемия), можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции организма, направленной на поддержание исходной мембранной структуры [50].

Решающую роль в атерогенезе могло бы играть действие PAF (фактор активации тромбоцитов)-ацетилгидролазы (фермент, который в плазме человека связан с ЛНП и ЛВП) на продукты окислительной фрагментации полиненасыщенных фосфолипидов. Исследования показали, что модификация и клеточное поглощение окисленных ЛНП модулируется чувствительностью фосфолипидов к энзиматическому гидролизу и что PAF-ацетилгидролаза, а также и другие фосфолипазы, могут играть двойственную роль в модификации ЛНП в зависимости от их микросреды [51]. Так, добавление двух экзогенных фосфолипидов PLA (1-О-гексадецил-2-дезоксид-2-амино-арахидонил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и PLE (1-О-гексадецил-2-арахидонил-sn-глицеро-3-фосфохолин) к окисляющимся ЛНП приводит к различным эффектам в плане модификации и поглощения макрофагоподобными клетками. Однако если PLE усиливает электрофоретическую подвижность, модификацию белка и поглощение P388D1 макрофагоподобными клетками, то добавление амидного аналога PLE приводит к обратному эффекту. Все дело в различиях в продуктах окислительной дегградации этих фосфолипидов [51].

Показано, что минимально окисленные ЛНП по сравнению с нативными стимулируют взаимодействие эндотелиальных клеток с моноцитами [52], которые являются основными воспалительными клетками в атеросклеротических бляшках и важными медиаторами активации их образования и прогрессирования [53].

Идентифицированы шесть новых биоактивных окисленных фосфолипидов, содержание которых возрастает в минимально окисленных ЛНП в атеросклеротических бляшках [54]. Предполагается, что семейство продуктов окисления этих фосфолипидов играет важную роль в регуляции лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий, при этом биоактивность контролируется несколькими типами фосфолипидных гидролаз.

ЛВП, в отличие от ЛНП, играют защитную роль, препятствуя развитию атеросклероза, поскольку они опосредуют обратный транспорт холестерина, т.е. перенос холестерина из периферических тканей в печень. Фосфолипид-транспортный белок (ФЛТБ) способствует переносу фосфолипидов из липосом или липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и ЛНП к ЛВП [55]. Данные о связи этого белка с атеросклерозом противоречивы. Существует точка зрения, что риск развития атеросклероза увеличивается при повышении в плазме уровня ФЛТБ, участвующего в ремоделировании ЛВП, а также в метаболизме ЛОНП [56]. Повышение в плазме активности ФЛТБ сопровождается повышением секреции ЛОНП и снижением уровня ЛВП-холестерина в плазме, что служит не только атерогенным фактором, но и потенциальным фактором риска развития ИБС. Молекулярный механизм, лежащий в основе антиатерогенного эффекта ЛВП, достаточно сложен и многосторонен, поскольку ЛВП имеют множество функций, каждая из которых вносит свой вклад в этот эффект. Основными поверхностными компонентами ЛВП являются фосфолипиды и аполипопротеины, ответственные за захват холестерина из мембран клеток и его "обратный транспорт" в печень. При введении в организм ФЛ последние ассоциируют с ЛВП, обогащая их фосфолипидами и повышая тем самым холестерин-акцепторную активность [56]. В этом состоит один из механизмов антиатерогенного действия фосфолипидов, и он может иметь значение, в частности, при воспалении, когда плазма человека содержит высокие уровни секреторной, непанкреатической фосфолипазы A₂, гидролизующей фосфолипиды ЛВП [57]. Как уже говорилось выше, истощение фосфолипидов, главным образом, сказывается на размере и структуре ЛВП и их ремоделировании белком-переносчиком эфиров холестерина (СЕТР) и, конечно же, на способности к захвату холестерина из клеток [45].

В последние годы показано значение ЛВП-фосфолипидов в обратном транспорте холестерина через взаимодействие со специфическими регуляторными белками плазматических мембран клеток - "скэвенджер-рецептором" к ЛВП (scavenger receptor B1, SR-B1) [61] и АТФ-связывающим кассетным мембранным транспортером А1 (ATP binding cassette protein, ABC A1) [56]. В случае генетических нарушений транскрипции генов этих белков экзогенные фосфолипиды могли бы способствовать частичной компенсации недостаточности обратного транспорта холестерина, а значит и торможению атеросклеротического процесса в кровеносных сосудах, путем образования комплекса с апопротеином А1, способного акцептировать избыток мембранного холестерина. Показана корреляция между количеством фосфолипидов в ЛВП плазмы крови и способностью клеток отдавать мембранный холестерин [58].

7. Фосфолипиды как профилактическое средство против нарушения функции печени

Наблюдается ежегодный рост заболеваемости с поражениями гепатобилиарной системы даже среди молодых людей, при этом увеличение числа повреждений печени и билиарной системы может быть обусловлено тем, что многие распространенные факторы риска реализуют свое действие на уровне именно гепатобилиарной системы [60, 61]. Основным условием нормального функционирования клеток печени и всей гепатобилиарной системы в целом является абсолютная целостность мембран и физиологической структуры клеточных органелл. В регулировании функции мембран важную роль играют проницаемость и текучесть мембран. Одним из ведущих патогенетических механизмов поражения гепатоцитов при действии экзогенных и эндогенных токсинов является избыточное накопление свободных радикалов и продуктов ПОЛ, ведущее к повреждению липидного слоя клеточных мембран и в итоге к разрушению клеток.

Экспериментальные исследования дают основание считать, что недостаток холина и ФХ связан с переходом от дисфункции печени к жировой инфильтрации и далее к развитию рака печени и что экзогенный ФХ может сам по себе играть защитную роль вне зависимости от того, что он служит источником холина [62]. Известно, что злоупотребление спиртными напитками повышает риск развития цирроза печени, который характеризуется инфильтрацией печени с фиброзом и нарастающей гибелью печеночных клеток. Павианы на протяжении периода вплоть до 8 лет получали рацион с высоким содержанием алкоголя с добавлением и без добавления "Лецитина" [63]. У подавляющего большинства животных развивался фиброз или цирроз печени, однако в случае получения "Лецитина" цирроза печени у павианов не наблюдалось. Первоначально защитный эффект связывали с действием холина, поскольку его недостаток приводит к функциональным нарушениям печени; однако было показано, что получение павианами одного холина не предупреждает развития цирроза печени на фоне высокого потребления алкоголя [64]. Ясность в этот вопрос внесло исследование, в котором на фоне потребления высоких доз алкоголя в течение 6,5 лет часть животных получала "Лецитин", а часть - чистый ФХ [65]. Эффективность профилактики цирроза была выше в случае использования ФХ. Кроме того, было показано, что механизм защитного действия полиненасыщенного ФХ включал активацию разрушения фиброзной ткани в печени, приводившей к циррозу. Действие полиненасыщенного ФХ на фиброгенез было подтверждено в экспериментах на липоцитах печени крыс и изолированных клетках павианов [65]. Авторы продемонстрировали, что ФХ предупреждает *in vitro* стимулированную ацетальдегидом (образующимся при метаболизме алкоголя) продукцию коллагена и повышает в два-три раза активность коллагеназы, расщепляющей коллаген фиброзной ткани. Показано, что полиненасыщенный дилинолеил-ФХ не только корректирует индуцированное алкоголем истощение ФХ, но и предупреждает септальный фиброз и цирроз [65]. Одним из механизмов предупреждения фиброза является подавление

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

индуцированной PDGF пролиферации звездчатых клеток печени, ответственных за избыточную продукцию компонентов внеклеточного матрикса [66], и ослабление их трансформации в миофибробластоподобные клетки [67-69]. Установлено, что лечение полиненасыщенным ФХ пациентов, страдающих алкоголизмом, приводит к уменьшению количества звездчатых клеток [70].

Получены данные, указывающие на стабилизирующее действие эссенциальных фосфолипидов на клеточные мембраны при γ -излучении, а также уменьшение степени повреждений генетического материала, вызванных γ -излучением [71].

В патогенезе заболеваний печени большое значение имеет нарушение структуры и функции клеточных мембран, основным структурным элементом которых являются фосфолипиды. Ускоренная деградация фосфолипидов составляет, по-видимому, основу необратимого повреждения клеток при ишемии. Так, ускоренная деградация фосфолипидов эндоплазматического ретикулаума при ишемии печени ведет к увеличению отношения холестерина/фосфолипиды [72]. Повышение уровня холестерина способствует функциональному дефициту ишемических микросом и других внутриклеточных мембран. Имеются данные, указывающие, что эти нарушения могут быть значительно ослаблены с помощью фосфолипидов.

Установлено, что экзогенные фосфолипиды, главным образом ФХ, обладают способностью встраиваться непосредственно в мембраны гепатоцитов и восстанавливать структуру и функции клеточных мембран при разных патологиях печени [73, 74]. Продемонстрировано гепатопротекторное действие ФХ из семян хлопчатника и винограда [75]. Показано также, что фосфолипидный препарат, в состав которого входит полиненасыщенный ФХ из семян подсолнечника, предупреждает дистрофические изменения гепатоцитов и образование некрозов, активирует макрофагальную реакцию и усиливает репарационные процессы, восстанавливая белоксинтезирующую систему клетки, синтез альбумина и митохондриальной ДНК в печени крыс после острого отравления CCl_4 и при циррозе печени, инициированном хронической интоксикацией CCl_4 [76, 77]. Эффект мембранной терапии гепатитов с использованием фосфолипидного препарата "Фосфоглив", содержащего соевый ФХ, получил положительную клиническую оценку [78].

8. Фосфолипиды - важный компонент неферментативной антиоксидантной защиты природных липидов

Фосфолипиды, сами не проявляя антиоксидантной активности, выступают в роли синергистов антиоксидантов (АО), усиливая их антиоксидантную способность [79-81]. Процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) протекает в организме с динамично изменяющейся интенсивностью и оказывает влияние на структуру мембран, тем самым участвуя в регуляции их функциональной активности [82]. Нарушение гомеостаза ПОЛ может иметь крайне негативные последствия для организма [83]. Так, например, активация ПОЛ считается одним из важнейших звеньев канцерогенеза, стрессорных и ишемических повреждений миокарда [84]. Именно активация ПОЛ лежит в основе структурно-функциональной дезинтеграции мембранных структур клеток, с которой связаны патологические нарушения, наблюдаемые при поражении печени токсическими веществами. Этому процессу придается большое значение и в развитии старения организма [85].

Природные липиды содержат АО, при этом антиоксидантная активность природных липидов на 60-70% обусловлена эффектом синергизма биоантиоксидантов и ФЛ [80]. Установлено, что индивидуальные ФЛ в модельных субстратах (метилолеат, этилбензол) не проявляют антиоксидантной и антирадикальной активности, однако в их присутствии усиливается ингибирующее действие АО фенольной природы, например альфа-токоферола и кверцетина; ингибиторов хиноидного строения, например убихинона (кофермент Q), филлохинона (витамин K_1), альфа-токоферилхинона; и каротиноидов,

например бета-каротина, витамина А (ретинола пальмитат), при этом синергизм смесей ФЛ с ингибиторами фенольной природы в 5-8 раз выше, чем с хинонами. Наиболее детально исследован синергизм токоферола с ФЛ различной природы и их производными [81]. Результаты исследований дают основание считать, что синергическая активность ФЛ зависит от всех фрагментов их молекулы - азотистого основания, остатков ПНЖК и фосфорной кислоты, которые действуют, скорее всего, независимо. Предлагается несколько механизмов для объяснения явления синергизма, при этом не отдается предпочтение ни одному из них [79-81]. Анализ исследований синергического действия токоферолов и фосфолипидов и его предполагаемых механизмов позволил заключить, что в одной молекуле фосфолипида заложена возможность противоположного влияния на процесс окисления - быть субстратом окисления и эффективно тормозить его, что позволяет оценить роль ФЛ в реакциях ПОЛ [81]. Таким образом, литературные данные дают основание считать, что ФЛ являются важным компонентом неферментативной антиоксидантной системы природных липидов, роль которого состоит в усилении ингибирующего действия антиоксидантов.

9. Сочетание фосфолипидов и соединений с антиоксидантными свойствами

Фосфолипидный бислой мембран, в составе которого находятся главным образом ПНЖК, весьма чувствителен к перекисному окислению. Свободнорадикальные реакции в липидных доменах могут также привести к повреждению мембранных белков, что в свою очередь вызывает альтерацию и ухудшение динамики и функции мембран [86, 87]. Окислительное повреждение липопротеинов, особенно ЛНП, может продуцировать высоко атерогенные модифицированные частицы, содержащие как продукты перекисного окисления, так и поврежденный апопротеин [88]. На этом основана точка зрения, рассматривающая атеросклероз как пример свободнорадикальной патологии [50]. Результаты исследования высокоспецифичных ферментов у больных с атеросклерозом и у животных с экспериментальным атеросклерозом позволили прийти к выводу, что одной из основных причин накопления липопероксидов в печени, крови и аорте при атеросклерозе может быть резкое снижение в этих тканях активности антиоксидантных ферментов, чувствительных к увеличению уровня холестерина.

Совершенно естественно возникает вопрос о необходимости усиления антиоксидантной защиты для профилактики развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Однако появляются свидетельства тому, что использование индивидуально или в сочетании антиоксидантных витаминов (особенно витамина Е - токоферола) не только не предупреждает развития сердечно-сосудистых заболеваний, но в ряде случаев способствует прогрессированию болезни [89]. Дело в том, что одно и то же вещество в зависимости от концентрации может тормозить или ускорять окисление. Это относится к токоферолам, витамину А, убихинонам, аскорбиновой кислоте и ионам железа [81]. Такая двойственность свойств, нередко приводящая в зависимости от условий к противоположному действию, характерна для всех компонентов биомембран и системы антиоксидантной защиты. Фосфолипиды являются благоприятным субстратом окисления и в то же время участвуют в синергическом увеличении эффективности действия токоферола. "Именно двойственность действия обеспечивает необходимые обратные связи и поддерживает гомеостаз в организме", полагают Бурлакова и соавт. [81]. Холестерин более устойчив к окислению, чем фосфолипиды. При окислении ФЛ могут образовываться вещества, оказывающие влияние на общую скорость окисления липидов, благодаря чему ФЛ могут участвовать в регуляции скорости ПОЛ мембран.

Профилактика повреждения мембран и активации процесса свободнорадикального окисления может быть обеспечена, по-видимому, с помощью композиции фосфолипидов и полифенолов. В связи с их антиоксидантной активностью и положительным влиянием на функционирование некоторых органов

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

у человека, наиболее хорошо в этом плане изучены флавоноиды, включая их особый класс - олигомерные проантоцианидины [90-94]. Исследование антирадикальной активности композиций соевого ФЛ-комплекса и полифенольного экстракта листьев аронии черноплодной показало, что степень синергизма зависит не только от соотношения ФЛ и полифенолов, но и от относительной доли в ФЛ-комплексе фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина [95].

В Институте биомедицинской химии РАМН разработан целый ряд БАД, представляющих собой композицию соевых ФЛ-комплексов и экстрактов лекарственных растений, содержащих соединения фенольной природы, отбор которых производился на основании фармакологических свойств и биологической активности веществ, составляющих действующее начало, при этом особое внимание было обращено на обеспечение максимального эффекта синергизма.

Таким образом, анализ литературных данных наглядно показывает необходимость обеспечения достаточного поступления фосфолипидов в организм. Для решения этой задачи предназначены БАД, содержащие фосфолипиды, которые выступают не только в качестве источника необходимых организму веществ, но и могут играть роль профилактического средства. В аспекте этой статьи речь идет не о ликвидации последствий недостатка ФЛ и их метаболитов, когда мы уже имеем дело с определенными патологическими процессами, а о возможном предупреждении их недостатка с помощью соевых ФЛ-комплексов. Кроме того, в случае начальных метаболических изменений, еще даже не ощущаемых самим человеком и не воспринимаемых как патология (например, начальные атеросклеротические изменения, на уровне липидных пятен аорты, свойственные и здоровым людям, или небольшие, еще на клеточном уровне, изменения в клетках печени или мозга), поступающие в организм в составе БАД экзогенные ФЛ могут выступать в качестве скрытого лечебного средства, препятствуя переходу процесса в более выраженную форму или даже способствуя возвращению к норме. В таком аспекте соевые ФЛ-комплексы могут служить: (1) источником эссенциальных элементов питания; (2) средством профилактики развития атеросклероза; (3) гепатозащитным и (4) мембраностабилизирующим средством. Кроме того, ФЛ-комплекс "Лецитин" может быть полезен для повышения работоспособности во время длительных периодов физической активности [96].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Le Kim D., Graf E.* (1976) *Drug Research*, **26**, 1772-1782.
2. *Carrie I., Clement M., de Javel D., Frances H., Bourre J.-M.* (2000) *J. Lipid Res.*, **41**, 465-472
3. *Clore J.N., Li J., Gill R., Gupta S., Spencer R., Azzam A., Zuelzer W., Rizzo W.B., Blackard W.G.* (1998) *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.*, **275**, E665-E670
4. *Nordskog B.K., Phan C.T., Nutting D.F., Tso P.* (2001) *Advanced Drug Delivery Reviews.*, **50**, 21- 44
5. *Le Kim D., Betzing H.* (1976) *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.*, **357**, 1321-1331
6. *Fox J.M., Betzing H., Lekim D.* (1979) In *Nutrition and Brain* (Ed. Barleau A., Growdon J.M., Wurtman J.R.), Raven Press, New York, **5**, pp. 95-108.
7. *Zeirenborg O., Grundy S.M.* (1982) *J. Lipid Res.*, **23**, 1136-1141.
8. *Arnesjo B., Nilsson A., Barrowman J., Borgstrom B.* (1969) *Scand. J. Gastroenterol.*, **4**, 653-665
9. *Borgstrom B., Dahlqvist A., Lundh G., Sjovall J.* (1957) *J. Clin. Invest.*, **36**, 1521-1536
10. *Nilsson A.* (1968) *Biochim. Biophys. Acta*, **152**, 379-390
11. *Zeisel S.H., DaCosta K.A., Franklin P.D.* (1991) *FASEB J.*, **5**, 2093-2098

12. *Canty D.J., Zeisel S.H.* (1994) *Nutrition Reviews*, **52**, 327-339
13. *De La Huergo J., Popper H.* (1951) *J. Clin. Invest.*, **30**, 463-470
14. *De La Huergo J., Popper H.* (1952) *J. Clin. Invest.*, **31**, 598-603
15. *Zeisel S.H.* (1981) *Annu. Rev. Nutr.*, **1**, 95-121
16. *Zeisel S.H.* (1988) in: *Modern Nutrition in Health and Disease* (M.E. Shils and V.R. Young eds.) Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 440-458.
17. *Груффум В.* (2000) Витамин, травы, минералы и пищевые добавки. Справочник. Пер. с англ. М., ФАИР-ПРЕСС, с. 1007-1010.
18. *Ladd S.L., Sommer S.A., LaBerge S., Toscano W.* (1990) *Clinical Neuropharmacology*, **16**, 540-549
19. *Little A., Levy P., Chuaqui-Kidd, Hand D.* (1985) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **48**, 736-742
20. *Nitsch R.M., Blusztajn J.K., Pittas A.G., Slack B.E., Growdon J.H., Wurtman R.J.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 1671-1675.
21. *Holford N.H.G., Peace K.* (1994) *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **47**, 17-23
22. *Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T.* (2000) *Chem. Phys. Lipids*, **106**, 1-29
23. *Ginsberg L., Atack J.R., Rapoport S.I., Gershfeld N.L.* (1993) *Mol. Chem. Neuropathol.*, **19**, 37-46
24. *Jope R., Song L., Li X., Powers R.* (1994) *Neurobiol. Aging*, **15**, 221-226
25. *Wurtman R.J.* (1992) *TINS*, **15**, 117-122
26. *Cohen E.L., Wurtman R.J.* (1976) *Science*, **191**, 561-562
27. *Farber S.A., Slack B.E., Blusztajn J.K.* (2000) *FASEB J.*, **14**, 2198-2206
28. *Janmey P.A.* (1995) *Chem. Biol.*, **2**, 61-65
29. *Irvine R.F.* (1998) *Curr. Biol.*, **8**, R557-R559
30. *Cuadrado A., Carnero A., Dolfi F., Jimenez B., Lacal J.C.* (1993) *Oncogene*, **8**, 2959-2968
31. *Toker A.* (2002) *Cell Mol. Life Sci.*, **59**, 761-779.
32. *Pendaries C., Tronchere H., Plantavid M., Payraastre B.* (2003) *FEBS Lett.*, **546**, 25-31.
33. *Nishizuka Y.* (1992) *Science*, **258**, 425-432.
34. *Zeisel S.H.* (1993) *FASEB J.*, **7**, 551-557
35. *Exton J.H.* (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**, 1-4.
36. *Balla T., Bondeva T., Varnai P.* (2000) *TIPS*, **21**, 238-241
37. *Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W.F., Abbot R.D., Kalousdian S., Kannel W.B.* (1986) *J.A.M.A.*, **256**, 2835-2836
38. *Grundy S.M.* (1986) *J. A. M. A.*, **256**, 2849-2858
39. *Schmitz G., Lackner K.J.* (1994) in: *Arteriosclerosis* (H. Just, W. Hort and A.M. Zeiher eds.) Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp. 185-198.
40. *Childs M.T., Bowlin J.A., Ogilvie J.T., Hazzard W.R., Albers J.J.* (1981) *Atherosclerosis*, **38**, 217-222
41. *Abbey M., Clifton P., Kestin M.B., Nestel P.* (1990) *Arteriosclerosis*, **10**, 85-94.
42. *Rye K.-A., Duong M.N.* (2000) *J. Lipid Res.*, **41**, 1640-1650
43. *Pruzanski W., Stefanski E., de Reer F.C., de Beer M.C., Vadas P., Ravandi A., Kuksis A.* (1998) *J. Lipid Res.*, **39**, 2510-2560
44. *Gundermann K.-J.* (1993) *The "Essential" Phospholipids as a Membrane Therapeutic* (K.-J. Gundermann ed.). Publisher: Polish Section of European Society of Biochemical Pharmacology. Szczecin.
45. *Juzwiak S., Wojcicki J., Machoy-Mokrzynska A., Samochowiec L., Bialecka M.* (1996) *Phytomedicine*, **2**, 199-204
46. *Nikitina N., Torkhovskaya T., Markin S. et al.* (1994) Joint XII World Congr. Cardiol., Berlin 1994, abstr. 2559.
47. *Wojcicki J., Pawlik A., Samochowiec L., Kaldonska M., Mysliwiec Z.* (1995) *Phytother. Res.*, **9**, 597-599
48. *Berliner J.A., Heinecke J.W.* (1996) *Free Rad. Biol. Med.*, **20**, 707-727
49. *Croft K.D., Williams P., Dimmitt S., Abu-Amsha R., Beilin L.J.* (1995) *Biochim. Biophys. Acta*, **1254**, 250-256

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕВЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

50. Ланкин В.З. (1997) Биоантиоксидант, Материалы международного симпозиума в рамках международной выставки "Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека" (16-19 сентября). Тюмень, с. 51-53.
51. Fyrnys B., Blencowe Ch., Deigner H.-P. (1995) FEBS Lett., **357**, 7-12
52. Berliner J.A., Territo M.C., Sevanian A., Ramin S., Kim J.A., Bamshad B., Esterson M., Fogelman A.M. (1990) J. Clin. Invest., **85**, 1260-1266
53. Berlinger J.A., Gerrity R.G. (1992) in: Molecular Genetics of Coronary Artery Disease. (A.J. Lusis, J.J. Rutter and R.S. Sparkes eds.) S. Karger, Basel, Switzerland, pp. 1-15.
54. Subbanagounder G., Leitinger N., Schwenke D.C., Wong J.W., Lee H., et al. (2000) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **20**, 2248-2254
55. Cheung M.C., Wolfbauer G., Albers J.J. (1996) Biochim. Biophys. Acta, **1330**, 103-110
56. van Haperen R., van Tol A., van Gent T., Scheek L., Visser P. (2002) J. Biol. Chem., **277** (50), 48938-48943
57. de Beer F.C., de Beer M.C., van der Westhuyzen D.R. et al. (1997) J. Lipid Res., **38**, 2232-2239
58. Wang L., Connelly M.A., Ostermeyer A.G. et al. (2003) J. Lipid Res., **44**, 807-815
59. Hovingh G. K., van Wijland M. J. A., Brownlie A. et al. (2003) J. Lipid Res., **44**, 1251-1255
60. Николаев С.М. (1992) Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. Наука, Новосибирск.
61. Triger D.R., Berg P.A., Rodes J. (1984) Liver, **4**, 347-350
62. Zeisel S.H. (1989) in : Lecithin: sources, manufacture, and uses. (B.F. Szuhai ed.) Champaign, IL: American Oil Chemical Society, pp. 225-236.
63. Lieber C.S., DeCarli L.M., Mak K.M., Kim C.L., Leo M.A. (1990) Hepatology, **12**, 1390-1398
64. Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., DeCarli L.M., Sato S. (1985) Hepatology, **5**, 561-572
65. Lieber C.S., Robins S.J., Li J. DeCarli L.M., Mak K.M., Fasulo J.M., Leo M.A. (1994) Gastroenterology, **106**, 152-159
66. Fritdman S. (1993) N. Engl. J. Med., **328**, 1828-1835
67. Wu J., Zern M.A. (2000) J. Gastroenterol., **35**, 665-672
68. Greenwel P. (1999) Alcoholism Clin. Exp. Res., **23**, 930-933
69. Mak K.M., Lieber C.S. (1988) Hepatology, **8**, 1027-1033
70. Brady L.M., Fox E.S., Fimmel C.J. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun., **248**, 174-179
71. Kropacova K., Misurova E. (1995) Physiol. Res., **44**(4), 241-247
72. Petrovich D.R., Finkelstein S., Waring A.J., Farber J.L. (1984) J. Biol. Chem., **259**, 13217-13223
73. Бородин Е.А., Арчаков А.И., Лопухин Ю.М. (1985) Вестн. АМН СССР №3, 84-90
74. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. (1988) Фармакол. и токсикол. №1, 89-93
75. Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Исамухамедов А.Ш. и др. (1986) Хим.-фарм. журн., **20**, 823-827
76. Подобед О.В., Федорова Л.М., Абакумова О.Ю., Якушева И.В., Цветкова Т.В., Гаврильчак А.В., Шехтер А.Б., Карякин А.В. (1997) Бюлл.экспер.биол.и мед., **124** (9), 311- 314
77. Подобед О.В., Федорова Л.М., Якушева И.В., Абакумова О.Ю., Карякин А.В., Гаврильчак А.В., Шехтер А.Б. (1995) в кн. "Новые технологии в хирургической гепатологии" Материалы третьей конференции хирургов-гепатологов. 14-16 июня 1995 г. г. Санкт-Петербург, с. 427-428.
78. Ипатов О.М., Арчаков А.И., Учайкин В.Ф., Торховская Т.И. (2001) Российский гастроэнтерологический журнал, **2**, 127-128.

79. Бурлакова Е.Б., Сторожок Н.М., Храпова Н.Г. (1990) Биол. мембр., 7, 612-618.
80. Сторожок Н.М. (1996) Межмолекулярные взаимодействия компонентов природных липидов в процессе окисления. Автореф. дисс. докт. наук, Институт химической физики РАН, Москва.
81. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. (1998) Биол. мембр., 15, 137-166
82. Orrenius S., McConkey D.J., Nicotera P. (1988) in Oxy-radicals in Molecular Biology and Pathology. Alan R. Liss, Inc., New York, NY, pp. 327-339.
83. Halliwell B. (1994) Lancet, 344, 721-724.
84. Ytrefhus K., Hegstad A.C. (1991) Acta Physiol. Scand., 599, 81-91.
85. Packer L. (1991) Am. J. Clin. Nutr., 53, 1050S-1055S
86. Wiseman H. (1996) J. Nutr. Biochem., 33, 153-161
87. Hochgraf E., Mocady Sh., Cogan U. (1997) J. Nutr., 127, 681-686
88. Witztum J.L., Steinberg D. (1991) J. Clin. Invest., 88, 1785-1792
89. Drown B.G., Cheung M.C., Lee A.C., Zhao X.-Q., Chait A. (2002) Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol., 22, 1535-1541
90. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. (1996) Free Rad. Biol. Med., 20, 933-956
91. Packer L., Rimbach G., Virgili F. (1999) Free Radi. Biol. Med., 27, 704-724
92. Morton L.W., Caccetta R., Puddey I.B., Croft K.D. (2000) Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 27, 152-159
93. Прохорова Н.Н., Русина И.Ф., Прохоровский В.Н., Ипатов О.М. (2002) Биоантиоксидант, VI Международная конференция, Москва, 16-19 апреля 2002 года. Тезисы докладов. с. 474-475.
94. Ипатов О.М., Прохорова Н.Н., Русина И.Ф., Прохоровский В.Н. (2003) Биомед. химия №2, 165-176.
95. Ипатов О.М., Русина И.Ф., Прохоровский В.Н., Прохорова Н.Н. (2003) в кн.: Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными природными ресурсами и создания функциональных продуктов: Материалы II Российской научно-практической конференции. - М.: РАЕН-МААНОЙ. с. 202-203.
96. Marriot B.M. (ed.) (1994) in Conclusions and recommendations. National Academy Press, Washington, D.C., pp. 47-61.

Поступила 22.09.2003.

BIOLOGICAL EFFECTS OF THE SOYBEAN PHOSPHOLIPIDS

O.M. Ipatova, N.N. Prohorovskaya, T.I. Torhovskaya, V.S. Baranova, D.A. Guseva

V.N. Orekhovich Institute of Biomedical chemistry Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
Pogodinskaya, 10, Moscow, 119121, Russia
tel.: (095)246 94 91; fax: (095)245 08 57; e-mail: inst@ibmh.msk.su

Soyabean phospholipids, particularly commercial lecithin, are now widely used as biological active food additives. Mechanisms of their activities are based mainly on their similarity with own phospholipids of biomembranes and blood lipoproteins. The similarity allows the inclusion of plant phospholipids into these structures and promotes prevention of number of pathological processes. Soybean phospholipids have a wide range of biochemical and physical effects. Lecithin complex is the source of easily accessible linoleic acid, choline and inositol. Lecithin plays a notable role as synergist for antioxidants also. The proven health benefits which can be achieved by taking soybean phospholipids include lipid-lowering; control of blood levels of cholesterol and triglyceride, stabilisation of the membrane functions, supporting the hepatic functions. Structure, some physico-chemical properties and metabolism of phospholipids, and molecular mechanisms of their prophylactic effects are briefly reviewed.

Key words: soyabean phospholipids, phospholipid complex "Lecithin", atherosclerosis, nervous system, liver, synergism with antioxidants