

УДК 577.115: 547.92
©Мехтиев, Мишарин

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФИТОСТЕРИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

А.Р. Мехтиев, А.Ю. Мишарин

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича РАМН, Москва, 119992, Погодинская ул., 10;
эл. почта: alexander.misharin@ibmc.msk.ru.

Обзор посвящен современному состоянию исследований биологической активности С29- и С28-стеринов растительного происхождения (фитостеринов) в организме и в клетках млекопитающих. На основании экспериментальных статей, опубликованных в последнее десятилетие, в обзоре рассматриваются следующие вопросы: фитостерины и питание; фитостерины и уровень холестерина в организме; фитостерины и абсорбция липидов в кишечнике; роль фитостеринов в регуляции метаболизма липидов; фитостерины и клетки млекопитающих в культуре; продукты окисления фитостеринов; фитоэкдистероиды и индуцированная экспрессия генов.

Ключевые слова: стерины, фитостерины, холестерин, метаболизм липидов.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ: ЛВП - липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛППП - липопротеины промежуточной плотности; апо – аполипопротеин; HMG-CoA – гидроксиметилглутарил кофермент-А; CYP27A1 – митохондриальная стерин-27-гидроксилаза; LXR (liver X receptor) – активируемый (24S)-24,25-оксидохолестерином ядерный рецептор, контролирующий экспрессию многих генов, белковые продукты которых участвуют в метаболизме липидов и липопротеинов; RXR (retinoid X receptor) – ядерный рецептор, активируемый 9-цис-ретиноевой кислотой; ACAT - ацил-КоА:холестерин-ацилтрансфераза; SREBP-1, SREBP-2 (sterol response element binding proteins-1, -2) – регуляторные белки, N-концевой фрагмент которых, отщепляющийся в результате их протеолиза, контролирует экспрессию важнейших генов липогенеза (SREBP-1) и стероидогенеза (SREBP-2); CYP7A1 – печёночная холестерин-7 α -гидроксилаза; CaCo2 (colon carcinoma 2) – линия клеток карциномы кишечника; CHO (chinese hamster ovary) – линия клеток яичника китайского хомяка; PPAR (peroxisomal proliferator activated receptor) – пролифератор-активируемый рецептор пероксисом; EcR – экдизоновый рецептор насекомых; USP (ultraspiracle protein) – белок насекомых, образующий гетеродимер с активированным EcR; TNF (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухолей.

* - адресат для переписки

ВВЕДЕНИЕ. Растения представляют собой неисчерпаемый источник биологически активных соединений. Растительные пищевые продукты содержат значительное количество терпеноидов, из которых главными являются С29- и С28-стерины (фитостерины). Изучение биологической активности фитостеринов имеет большое значение для нормальной физиологии питания и многих направлений практической медицины, таких как гастроэнтерология, гепатология, исследования нарушений липидного обмена и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследования фитостеринов ранее неоднократно обсуждались в обзорной литературе. В обзорах, суммирующих многочисленные популяционные исследования [1–7], приведены данные о влиянии алиментарных фитостеринов на липидный обмен; в обзоре [8] собраны сведения о влиянии фитостеринов на состояние иммунной системы, приведены результаты экспериментальных и популяционных исследований, доказывающие, что фитостерины обладают противовоспалительной, противовирусной, анти-неопластической активностью; специальный обзор [9] посвящен антиканцерогенной активности фитостеринов.

Целью данного обзора является обобщение результатов экспериментальных работ, опубликованных в последнее десятилетие, и посвященных биологической активности основных фитостеринов в организме и в клетках млекопитающих. В обзоре рассматриваются вопросы поступления и выведения фитостеринов в организме, влияния фитостеринов на липидный обмен *in vivo* и в культуре клеток; специальные разделы посвящены продуктам окисления фитостеринов и фитоэкдистероидам. При написании обзора предпочтение отдавалось цитированию работ, в которых биологическая активность фитостеринов исследовалась на молекулярном уровне.

Основной задачей обзора является попытка представить современное состояние исследований биологической активности фитостеринов, с точки зрения перспективы их использования в качестве фармакологических препаратов. В обзоре не обсуждаются вопросы, посвященные идентификации, выделению и количественному анализу фитостеринов в растениях и пищевых продуктах, а также данные о биологической активности родственных фитостеринам брассинолидов, буфадиенолидов и сапогенинов.

1. Фитостерины и питание.

Структуры основных фитостеринов и родственных соединений приведены на рисунке 1. При нормальном режиме питания человек получает в составе пищи 80 – 200 мг фитостеринов в сутки, вегетарианцы – до 400 мг. В большинстве растительных пищевых продуктов содержание трех основных соединений - ситостерина (1), кампестерина (4) и стигмастерина (3) в сумме составляет ~ 95% от общего содержания фитостеринов.

Фитостерины различаются по своей биодоступности: абсорбция ситостерина (1) в кишечнике человека составляет ~5%, абсорбция ситостанола (2) не превышает 1%. На рисунке 2 представлен путь холестерина и фитостеринов, поступающих с пищей. Всосавшиеся в кишечнике стерины выходят в кровоток в составе кишечных хиломикронов, и после деградации хиломикронов под действием печёночной липазы, поступают в гепатоцит в составе ремнантов. В отличие от холестерина, который в гепатоците подвергается метаболическим превращениям в желчные кислоты и холестерилловые эфиры, и частично поступает в кровоток в составе липопротеинов (ЛВП и ЛОНП), фитостерины не метаболизируются и экскретируются в составе желчи в неизменённом виде [10, 11].

Эксперименты, в которых крысам внутривенно вводили радиоактивно меченные С27-стерины (зоостерины) и С29-стерины (фитостерины), показали, что клиренс фитостеринов протекал намного медленнее, С29-стерины в основном выводились в неизменённом виде, и накапливались в плазме крови, печени, надпочечниках и яичниках, причем в надпочечниках и яичниках присутствовал преимущественно ситостанол (2) [12]

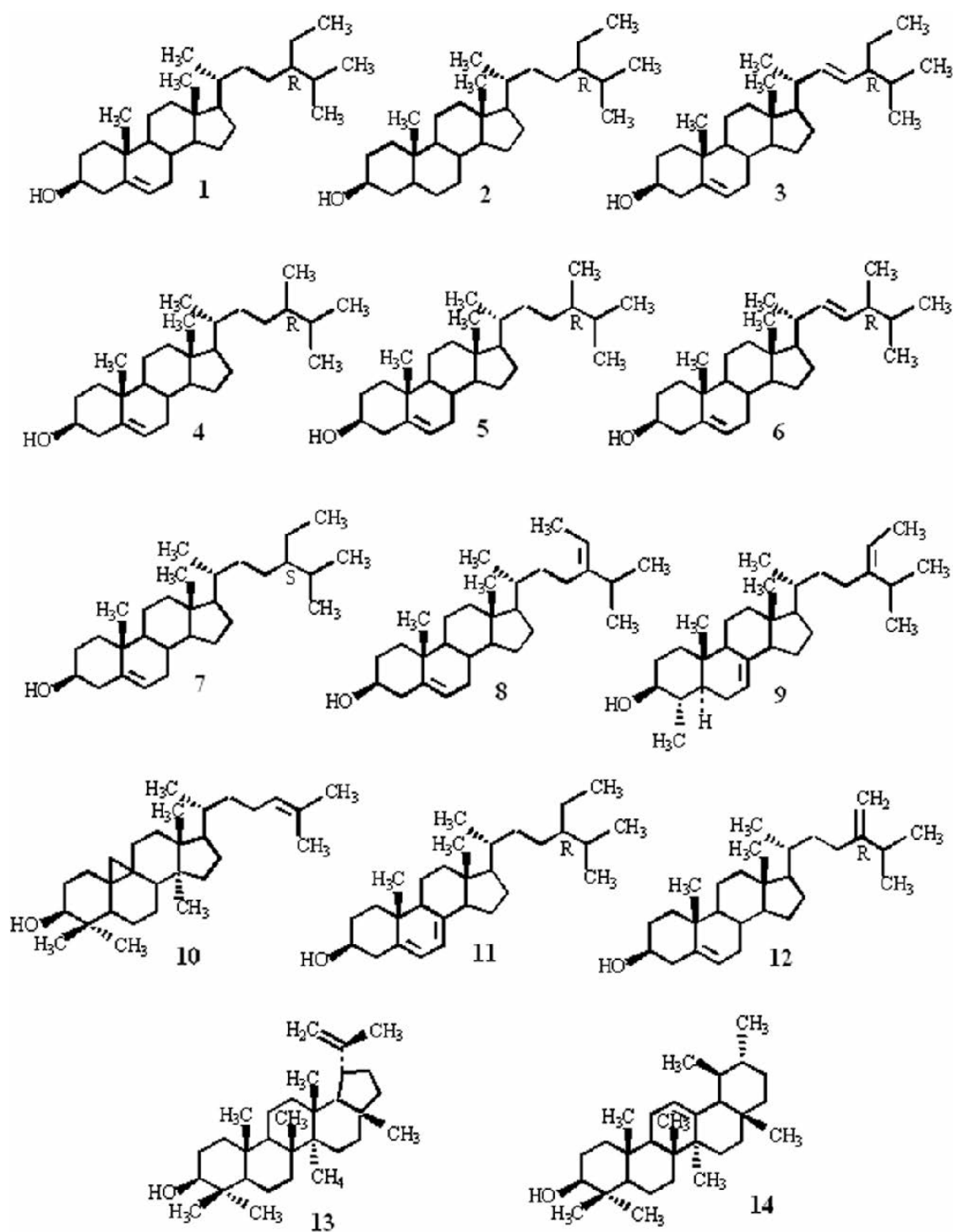


Рисунок 1.

Основные фитостерины и родственные соединения: 1 – ситостерин (β-ситостерин, стигмаст-5-ен-3β-ол); 2 – ситостанол (стигмастан-3β-ол); 3 – стигмастерин (стигмаста-5,22Е-диен-3β-ол); 4 – кампестерин ((24R)-эргост-5-ен-3β-ол); 5 – кампестанол ((24R)-эргостан-3β-ол); 6 – brassicaстерин ((24R)-эргоста-5,22Е-диен-3β-ол); 7 - γ-ситостерин ((24S)-стигмаст-5-ен-3β-ол); 8 – фукостерин (стигмаста-5,24(28)-диен-3β-ол); 9 - α1-ситостерин (цитростадиенол, 4α-метилстигмаста-7,24(28)Z-диен-3β-ол); 10 – циклоартенол; 11 – 7-дегидроситостерин (стигмаста-5,7-диен-3β-ол); 12 – 24-метилхолестерин (эргоста-5,24(27)-диен-3β-ол); 13 – лупеол (β-вискол, фарагастерол, луп-20(29)-ен-β-ол); 14 - α-амирин (α-амиренол, урс-12-ен-3β-ол).

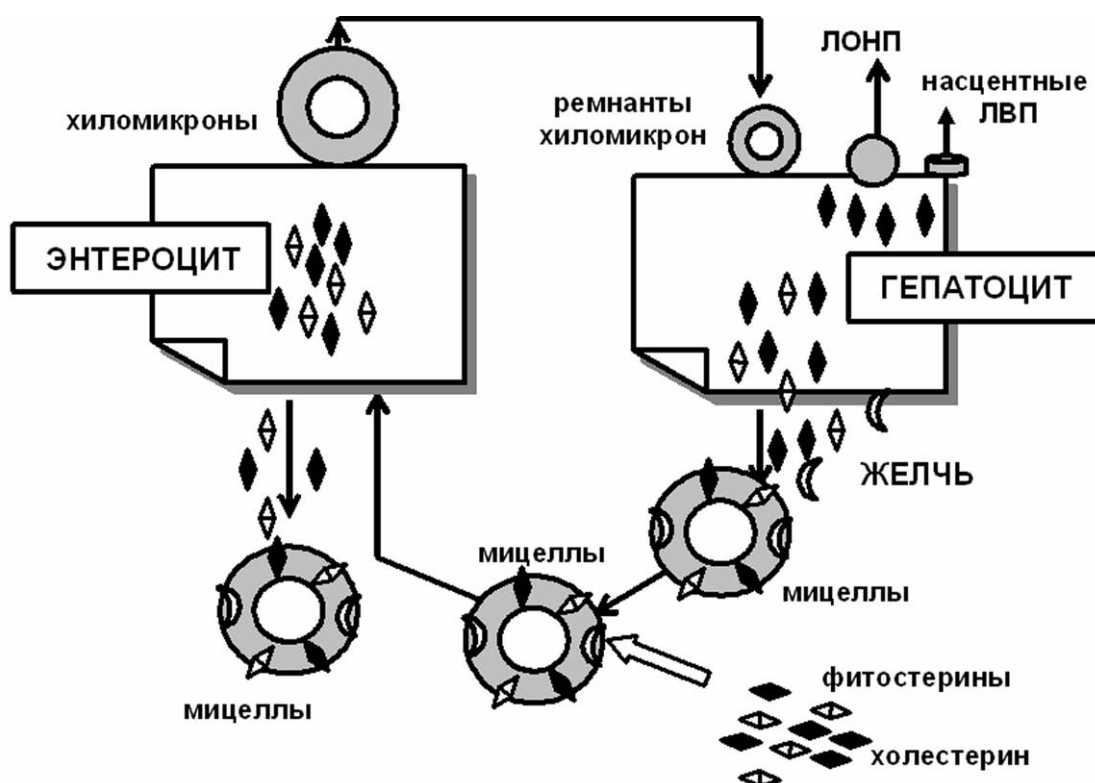


Рисунок 2.

Абсорбция фитостеринов в кишечнике и их участие в энтерогапатической циркуляции (см. текст, фитостерины обозначены знаком ◊, холестерин – знаком ◆).

Во многих исследованиях показано, что различия в абсорбции и метаболизме холестерина и фитостеринов обусловлены субстратной специфичностью некоторых ферментов метаболизма стерина и белков, осуществляющих транспорт стерина в энтероцитах и желчных протоках, а не различиями в мембранных эффектах холестерина и фитостеринов. В работе [13] проводилось сравнительное исследование взаимодействия холестерина и ситостерина (1) (в составе липидных везикул или смешанных мицелл с желчными кислотами) с мембранами клеток карциномы кишечника человека CaCo2. Связывание обоих стерина с мембраной не требовало затрат энергии, было пропорционально содержанию стерина в частице, а скорость связывания подчинялась кинетике 1-го порядка. При инкубации мембран с частицами, содержащими оба стерина, наблюдали конкуренцию между холестерином и ситостерином за связывание.

При пероральном введении добровольцам, меченные дейтерием производные холестанола и фитостеринов (1, 2, 4, 5) обнаруживались в тонком кишечнике, плазме и желчи, причем наблюдалось снижение абсорбции и увеличение экскреции в ряду: 1) кампестерин (4); 2) холестанол = ситостерин (1); 3) кампестанол (5) = ситостанол (2). Кинетические исследования показали, что структурные различия стерина важны на стадии их экскреции в просвет кишечника и в желчный проток [14]. Секреция меченных дейтерием фитостеринов в желчь у человека возрастает в ряду: кампестерин (4) < ситостерин (1) << холестерин, а гепатический клиренс – в ряду: холестерин << кампестерин (4) < ситостерин (1) [15].

Ситостерин (1) и ситостанол (2) в высоких концентрациях подавляли абсорбцию холестерина у добровольцев. Эффект ситостанола был сильнее (-85%), чем ситостерина (-50%) [16]. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника повышена абсорбция ситостерина (1), но не кампестерина (4), и увеличено отношение фитостерина/холестерин в плазме крови, что было вызвано сниженной секрецией стерина в желчь [17, 18]. Уровень ситостерина (1) в плазме крови был повышен у нормохолестеринемических и гиперхолестеринемических пациентов с первичным билиарным циррозом, что было обусловлено изменениями в кишечной абсорбции и желчегенезе у больных [19].

В растениях фитостерины присутствуют в свободной форме, в виде жирнокислотных эфиров, а также в виде гидроксидинаматов, стерилгликозидов и ацилированных стерилгликозидов (рис. 3). Фитостериловые и фитостаниловые эфиры жирных кислот имеют более высокую биодоступность по сравнению с соответствующими фитостеринами и фитостанолами [20].

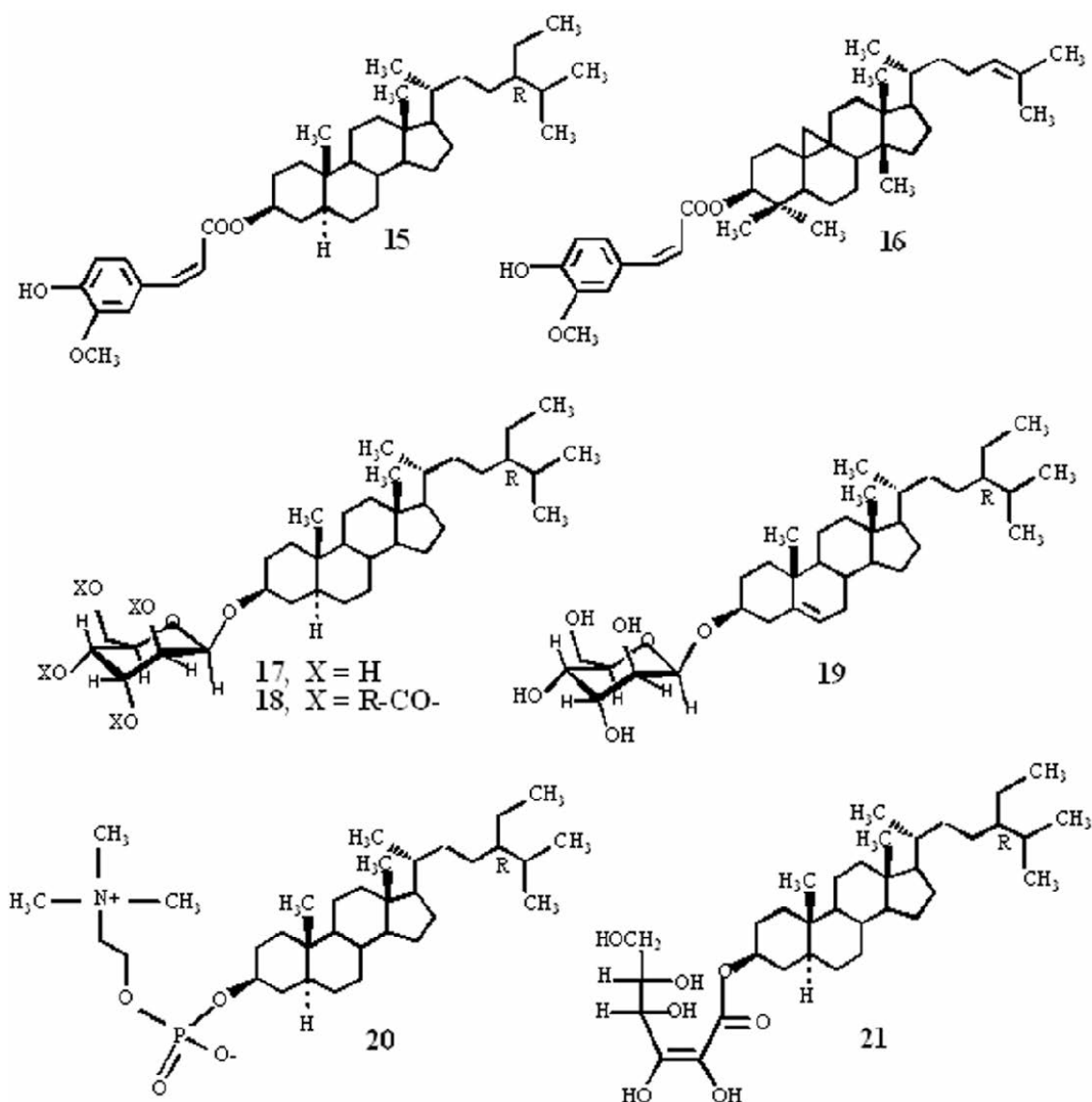


Рисунок 3.

3-Замещенные производные фитостеринов и фитостанолов: **15** – ситостанилферулат; **16** – оризанол; **17** – ситостанилгликозид (3 β -O-(1'- β -глюкопиранозил)-5 α -стигмастан); **18** – (3 β -O-[1'- β -(2',3',4'6'-тетраацилглюкопиранозил)-5 α -стигмастан); **19** – ситостерилгликозид ((3 β -O-(1'- β -глюкопиранозил)-5 α -стигмаст-5-ен); **20** – ситостанилфосфохолин (3 β -O-(5 α -стигмастанил)-фосфохолин, RO-16-6532); **21** – ситостаниласкорбат.

Ситостаниловые эфиры жирных кислот в кишечнике гидролизуются быстрее холестерилловых эфиров; образующийся ситостанол подавляет абсорбцию холестерина в кишечнике [21]. Ситостаниловые эфиры вызывали снижение абсорбции пищевого холестерина и стимулирование биосинтеза холестерина *de novo*, что было показано анализом плазмы, хиломикронов и ЛНП в образцах крови, отбираемых у добровольцев через различные промежутки времени после приема пищи, содержащей ситостаноловые эфиры [22]. Ситостанилфериулат (15) и оризанол (16) гидролизировались панкреатической холестеринэстеразой и смесью ферментов поджелудочной железы; ацилированные стерилгликозиды (18) под действием смеси ферментов поджелудочной железы превращались в стерилгликозиды (17) [23].

Содержание хомяков на диете с фитостеринами из соевых бобов (с высоким содержанием γ -ситостерина (7)), риса и орехов (с высоким содержанием 4,4-диметилированных стеридов и пентациклических тритерпеновых спиртов) приводило к различиям в абсорбции пищевого холестерина и уровне холестерина в плазме крови животных. 4,4-Диметилированные фитостерины и пентациклические тритерпеновые спирты проявляли слабую активность по сравнению с фитостеринами (1) – (7) [20].

Уровень фитостеридов в крови добровольцев, принимавших фитостерины в составе растительных масел с различным содержанием полиненасыщенных жирных кислот различался [24]. Ситостаниловые эфиры подавляли абсорбцию кампестерина у добровольцев, но не влияли на абсорбцию β -каротина и токоферола [25].

У крыс печеночный клиренс липидных мицелл, содержащих холестерилолеат и различные стериды или станола (холестерин, копростанол, эпикопростанол, ситостерин (1), ситостанол (2), кампестерин (4), кампестанол (5)), был одинаков [26]. При перфузии крысиной печени липосомами, содержащими ситостанол (2), захват ситостанола не зависел, а секреция требовала присутствия желчных кислот; содержание ситостанола (2) в печени составляло 11% от суммы ситостанол+холестерин, а в желчи – 40% [27].

2. Фитостерины и уровень холестерина в организме.

Многочисленные популяционные исследования, проведенные на пациентах с умеренной гиперхолестеринемией показали, что диета, содержащая фитостерины (> 3 г/сутки), вызывает снижение уровня холестерина в плазме крови на 7% – 10% и снижение уровня холестерина ЛНП на 10%-15%, не изменяя уровень холестерина и триглицеридов ЛВП, влияет на абсорбцию пищевых стеридов и скорость биосинтеза холестерина *de novo* [1, 5-7, 28-39]. Замена фитостеридов на фитостанола в пищевом рационе улучшает липидный профиль плазмы крови и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Употребление добровольцами в течение недели низкокалорийного йогурта, содержащего фитостаниловые эфиры и жирорастворимые антиоксиданты, вызывало снижение холестерина ЛНП (-13,7%) [40].

Фитостерины, растворенные в диацилглицеринах, обладали большим гипохолестеринемическим эффектом, чем те же фитостерины, растворенные в триглицеридах [41]. Совместный прием фитостеридов и ионов Ca^{2+} или Mg^{2+} (но не Na^+ или K^+) усиливал гипохолестеринемический эффект фитостеридов, поскольку кальциевые и магниевые соли желчных кислот малорастворимы и лучше выводятся [42, 43].

У детей с наследственной гиперхолестеринемией прием 3 г ситостанола (2) в сутки вызывал снижение общего холестерина и холестерина ЛНП на 11% и 15% соответственно, повышение соотношения ЛВП-холестерин/ЛНП-холестерин на 27% и повышение концентрации биосинтетических предшественников холестерина (8-холестенола, латостерина и десмостерина) в плазме крови на 36%, 19% и 18% соответственно [32]. Гипохолестеринемический эффект ситостанола (2) особенно сильно проявлялся у пациентов с 4 аллелью аполипопротеина Е; кроме того у этих пациентов прием ситостанола (2) (3,4 г/сутки) снижал абсорбцию

кампестерина (4) на 46% и ситостерина (1) на 30% и увеличивал концентрацию $\Delta 8$ -холестенола, латостерина и десмостерина в плазме крови \sim на 10% [29, 30]. Однако связь между фенотипом apoE и чувствительностью к фитостеринам не подтвердилась в исследовании [44].

У пациентов с диабетом 2 типа и повышенным уровнем холестерина, получающих маргарин с ситостаниловыми эфирами (3 г ситостанола в день), наблюдалось снижение содержания холестерина во фракциях ЛНП и ЛОНП, повышение содержания холестерина во фракции ЛВП, увеличение скорости биосинтеза холестерина в печени, снижение абсорбции холестерина в кишечнике; изменений в скорости катаболизма ЛВП найдено не было [31].

В экспериментах на крысах сравнивали гипохолестеринемические эффекты ситостерина (1) и ситостанола (2). Ситостанол (2) сильнее снижал уровень холестерина в плазме крови и стимулировал экскрецию холестерина и фитостеринов с фекалиями [45]. В противоположность ситостерину (1) и ситостанолу (2), циклоартенол (10) не влиял на уровень холестерина в плазме и на его абсорбцию у крыс [46]. Ситостанол (2) эффективно снижал уровень стерина в плазме крови крыс, причем эффект проявлялся на уровне всасывания, а не желчегонеза [47]. Присутствие фитостеринов в диете (50 мг/кг) в течение 2 недель препятствовало накоплению липидов в адипоцитах крысы [48]. Новая композиция из фитостанолов и триглицеридов FCP-3P4 существенно снижала уровень и ускоряла клиренс холестерина у крыс [49].

Ситостанол (2) снижал уровень холестерина в плазме хомяков пропорционально его содержанию в диете. Как гипохолестеринемический агент ситостанол (2) был эффективен при концентрациях $>0,2\%$ от веса корма [50]. В опытах на морских свинках, получавших корм с фиксированным содержанием холестерина и разным уровнем ситостанола (2), было показано, что ситостанол (2) снижал уровень холестерина в плазме крови, а также уровень холестероловых эфиров и триглицеридов в печени, и стимулировал выведение холестерина в желчь и экскрецию с фекалиями пропорционально его концентрации в корме [51].

Синтетический стигмастанилфосфохолин (Ro 16-6532, 20) снижал уровень холестерина во фракциях ЛОНП и ЛНП (без изменения содержания холестерина во фракции ЛВП) в плазме хомяков и ускорял клиренс ремнантов хиломикронов [52].

В экспериментах на трансгенных мышах, экспрессирующих apoE человека (Leiden-apoE3*), смесь фитостаниловых эфиров (ситостанол (2) - 88%, кампестанол (5) - 10%, прочие - 2%) вызывала дозо-зависимое снижение уровня холестерина ЛОНП, ЛНП и ЛПП, продукции насцентных ЛОНП и содержания холестерина в желчи, а также увеличение скорости биосинтеза холестерина, без изменения уровня мРНК важнейших ферментов биосинтеза и метаболизма стерина. Сделан вывод о том, что гипохолестеринемический эффект фитостаниловых эфиров вызывается снижением продукции ЛОНП [53].

Добавление ситостанола к "атерогенной" диете приводило к значительному снижению уровня общего холестерина (-55%) и холестерина ЛОНП (-37%) у белых новозеландских кроликов [54]. При использовании той же модели в работе [55] было найдено, что для достижения гипохолестеринемического эффекта концентрация фитостеринов (была использована смесь ситостаниловых и кампестаниловых эфиров жирных кислот) должна превышать 1,2% от общей массы корма.

Эффективность использования фитостеринов в комбинации с другими гипохолестеринемическими препаратами впервые была показана в работе [56]. Совместное применение ингибиторов биосинтеза холестерина и ситостанола (2) или ситостаниловых эфиров эффективно снижало уровень холестерина в плазме пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями [33, 57, 58]. Комбинация правастатин+маргарин с ситостаниловыми эфирами эффективна и показана для пациентов с гиперхолестеринемией и может снижать дозу потребляемого статина [33]. Комбинация неомицина и ситостанола (2) снижала адсорбцию холестерина у гиперхолестеринемических пациентов, что приводило к снижению уровня

холестерина в плазме крови на 36% [59]. Однако, в исследовании [60], проведенном на 33 мужчинах с умеренной гиперхолестеринемией, ситостанол (3 г/день, один или в комбинации с холестирамином) не имел достоверного гипохолестеринемического эффекта. Комбинация эзетимиба (ингибитора абсорбции в кишечнике) и фитостеринов при умеренной гиперхолестеринемии не имела преимуществ по сравнению с монотерапией эзетимибом [61].

3. Фитостерины и абсорбция липидов в кишечнике.

Участие пищевых фитостеринов в процессах метаболизма и транспорта холестерина в энтероците схематически представлено на рисунке 4. Важным этапом в изучении молекулярных механизмов абсорбции стеринами явилось исследование редкой генетической аномалии - фитостеролемии. Фитостеролемия характеризуется накоплением пищевых фитостеринов в организме, нарушениями в липидном обмене и желчегенезе, гиперабсорбцией стеринами в кишечнике, гиперхолестеринемией, ксантоматозами и склонностью к развитию атеросклероза [11, 62–64].

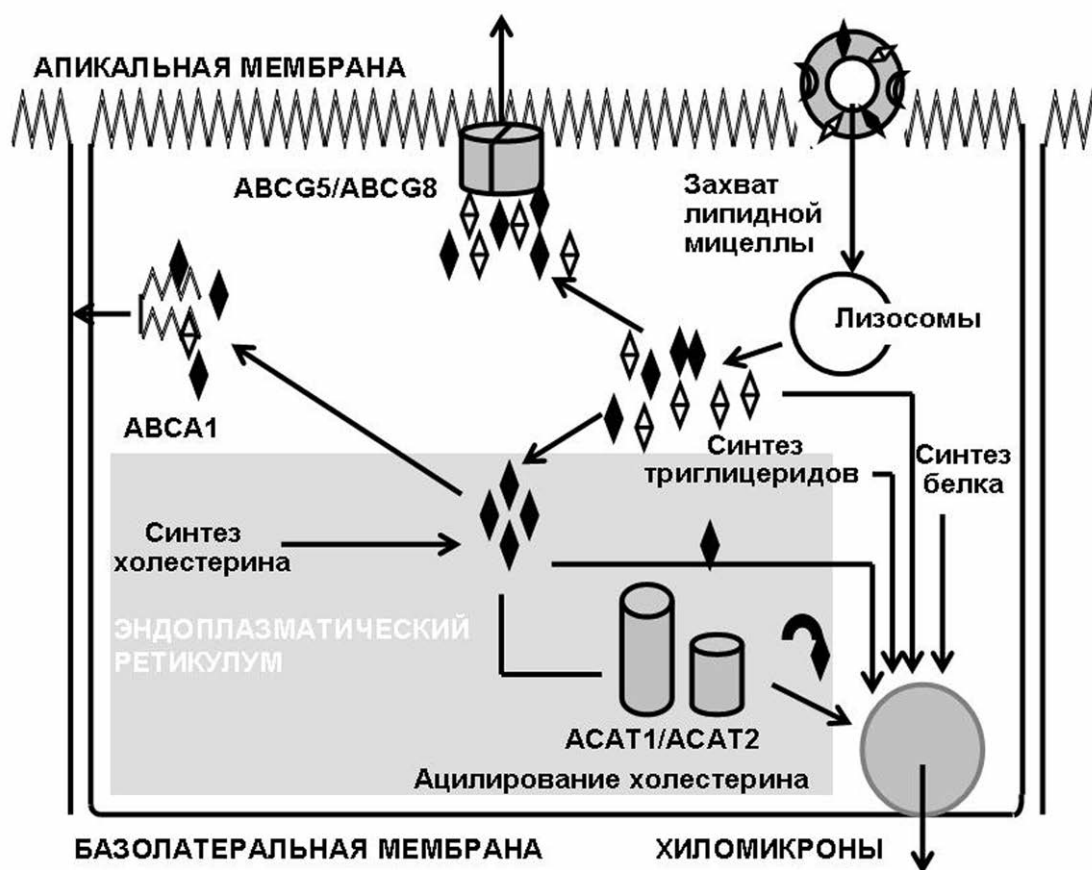


Рисунок 4.

Поступление, транспорт и выведение фитостеринов в энтероците (фитостерины обозначены знаком \diamond , холестерин – знаком \blacklozenge). Пищевые стеринами (свободные стеринами и стерильные эфиры) в составе смешанных мицелл поступают в клетку через апикальную мембрану, после созревания первичной эндосомы стерильные эфиры подвергаются лизосомальному гидролизу.

Холестерин поступает в т.н. “метаболически активный пул” клеточного холестерина, а фитостерины, не вступая в метаболические превращения, выводятся из клетки двумя способами:

- 1) активным транспортом через апикальную мембрану в просвет кишечника;
- 2) в составе образующихся хиломикрон в лимфу через базолатеральную мембрану.

Ингибиторы HMG-СоА-редуктазы (ловастатин, правастатин, симвастатин) практически неэффективны в снижении уровня стерина у пациентов с фитостеролемией, а холестирамин (секвестрант желчных кислот) проявлял сильный гипохолестеринемический эффект [57, 65]. Комбинация диеты с фиксированным содержанием стерина и применение холестирамина показала высокую гипохолестеринемическую активность у пациентов с фитостеролемией [66]. Из этих работ следует, что причиной фитостеролемии являются нарушения абсорбции и/или секреции стерина в кишечнике. В настоящее время доказано, что повышенная абсорбция пищевых стерина при фитостеролемии обусловлена нарушением обратного процесса выведения абсорбированных стерина из энтероцита в просвет кишечника.

Генетическое картирование семей с фитостеролемией позволило определить, что причиной заболевания является мутация двух генов *sterolin-1* и *sterolin-2*, кодирующих белки-транспортеры ABCG5 и ABCG8, которые контролируют абсорбцию пищевых стерина [62, 67–70]. Белки-транспортеры апикальной мембраны энтероцитов и гепатоцитов ABCG5 и ABCG8 относятся к семейству АТР-зависимых кассетных транспортеров. ABCG5 и ABCG8 имеют высокую степень гомологии, связываются в функционально-активный гетеродимер по типу “голова к голове” и ответственны за выброс стерина из энтероцита в просвет кишечника через апикальную мембрану [69, 71–73]. Схематически структура ABCG-транспортера представлена на рисунке 5.

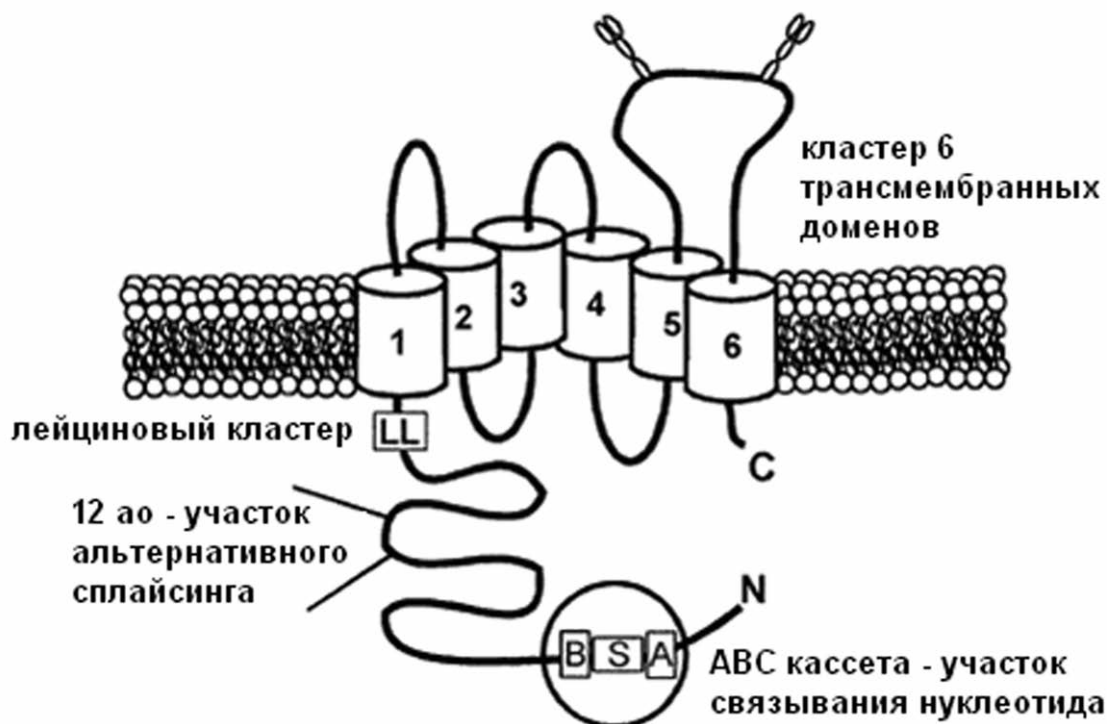


Рисунок 5.

Схематическое изображение структуры кассетного транспортера семейства ABCG (по данным [72]).

ABCG5 может образовывать димеры с родственными белками-транспортерами (ABCG1, ABCG2, ABCG4, ABCG8), но только димер ABCG5/ABCG8 локализован в апикальной мембране. Экспрессия любого из белков ABCG5 и ABCG8 в ABCG5, ABCG8 --/-- мышцах не изменяла секрецию холестерина в желчь, но совместная экспрессия обоих увеличивала ее в 10 раз [74].

По-видимому, мутации любого из белков ABCG5 и ABCG8 способна нарушить механизм выведения стерина через апикальную мембрану. Содержание ситостерина (1) и кампестерина (4) в плазме крови ABCG5 -/- мышей было в 37 и в 8 раз больше соответственно, чем у контрольных мышей, содержащихся на той же диете. Это позволило сделать вывод о том, что *sterolin-1* (ген, кодирующий ABCG5) достаточен для гиперabsорбции фитостерин, и поддержания увеличенной секреции холестерина в желчь [75]. В работе [76] приведены данные о том, что *sterolin-2* (ген, кодирующий ABCG8) также необходим.

Различия в уровне пищевых фитостерин в организме SHRSP и WKY крыс обусловлены разницей в абсорбции и экскреции этих фитостерин у разных линий [77]. ABCG5, ABCG8 --/-- мыши имели повышенное содержание ЛОНП; нормальный уровень биосинтеза холестерина и активности ЛНП-рецептора [78]. Абсорбция стерин у этих мышей в 2-3 раза выше, чем у контрольных, при этом уровень ситостерина в плазме крови был выше в 30 раз [79].

Эксперименты, проведенные на клетках фитостеринемических пациентов, способны выяснить причинно-следственную связь между присутствием, биологической активностью фитостерин и особенностями липидного обмена, наблюдаемыми при фитостеролеми. Моноцитарные макрофаги фитостеролемических пациентов в культуре накапливали холестерин в 2 раза интенсивнее, чем макрофаги здорового донора [80]. Сниженный уровень активности HMG-CoA-редуктазы (ключевого фермента биосинтеза холестерина) в клетках кишечника пациентов с фитостеролеми не регулировался ситостерином, а был врожденным [81]. Активность митохондриальной стерин-27-гидроксилазы (CYP27A1, фермента, инициирующего расщепление боковой цепи холестерина, а также ключевого фермента "кислотного" пути биосинтеза желчных кислот) в печени фитостеролемических пациентов была снижена на 68% по сравнению с контрольной группой; ситостерин являлся конкурентным ингибитором CYP27A1 [82].

4. Роль фитостерин в регуляции метаболизма липидов.

Многочисленные исследования показали, что присутствие фитостерин (или их производных) оказывает влияние на активность основных ферментов биосинтеза и метаболизма холестерина, внутриклеточных белков, ответственных за транспорт стерин, а также на активность ядерных рецепторов LXR α и LXR β , контролирующих уровень экспрессии соответствующих генов-мишеней [83-86]. В клетках CaCo2 ситостерин (1), кампестерин (4) и стигмастерин (3) (в противоположность холестерину) не стимулировали активность ацил-CoA:холестерин-ацилтрансферазы (ACAT, фермента, катализирующего внутриклеточное ацилирование холестерина), секрецию холестероловых эфиров и аполипопротеина В (apoB-48), но снижали активность HMG-CoA-редуктазы и скорость биосинтеза холестерина. В клетках Hep G2 ситостерин (1), стигмастерин (3) и кампестерин (4) снижали секрецию аполипопротеина В (apoB-100) [87-89]. Ситостерин (1) и ситостанол (2) активировали ядерный рецептор LXR и повышали уровень мРНК мембранного белка-транспортера ABCA1 в клетках CaCo2, а родственные 4,4-диметилпроизводные фитостерин - α -амирин (14) и лупеол (13) – нет [90]. Ситостанол (2) или смесь холестерин-ситостанол индуцировали LXR-зависимую экспрессию ABCA1 и экскрецию стерин в CaCo2 клетках, но не влияли на биосинтез холестерина [91]. Стигмастерин (3), но не ситостерин (1), эффективно снижал биосинтез холестерина, ингибировал процессинг SREBP-2-регуляторного белка, протеолиз которого контролирует экспрессию важнейших генов стероидогенеза [92-94], активировал LXR и увеличивал содержание ABCA1 в надпочечниках ABCG5, ABCG8 --/-- мышей в 10 раз [95]. Природные и синтетические агонисты LXR усиливали ABCA1-зависимый базолатеральный (но не апикальный) выход ситостерина из клеток CaCo2; этому эффекту препятствовали актиномицин D, глибенкламид и арахидоновая кислота. Эффект не был селективен по отношению к фитостеринам - выход холестерина и ситостерина регулировался одинаково [96].

Внутривенное введение ситостерина (1) крысам снижало активность CYP27A1 и печёночной холестерин-7 α -гидроксилазы (CYP7A1-фермента катализирующего скорость-лимитирующую стадию “нейтрального” пути биосинтеза желчных кислот), при этом уровень холестерина в плазме был повышен вдвое, а в печени – не отличался от контроля [82]. Внутривенное введение ситостерина (1) крысам не ингибировало уровень мРНК и ферментативную активность HMG-CoA-редуктазы в печени, но подавляло активность CYP7A1 и увеличивало содержание холестерина в плазме крови [97, 98]. Сниженная активность HMG-CoA-редуктазы при фитостеролемии вызвана регуляторными особенностями, а не присутствием фитостеринов [99].

В культуре макрофагов ситостерин (1), стигмастерин (3) и фукостерин (8) не подвергались АСАТ-зависимому ацилированию и накапливались в фаголизосомах; кампестерин (4) ацилировался, но скорость была в 5 раз ниже скорости ацилирования холестерина. Авторами сделан вывод что макрофаги различают холестерин, С24-метил- и С24-этилстерины по отношению к АСАТ и локализации в разных компартментах [100]. Ситостерин (1) не является субстратом АСАТ2 (ацилтрансферазной активностью в клетках человека обладают два разных белка АСАТ1 и АСАТ2, являющиеся продуктами разных генов [101-103]). Вероятно, различие в субстратной специфичности АСАТ1 и АСАТ2 важно для дискриминации процессов абсорбции холестерина и фитостеринов [104].

Δ 22-Фитостерины (стигмастерин (3) и брассикастерин (6)) являлись конкурентными ингибиторами стерин- Δ 24-редуктазы (одного из ферментов пути превращения ланостерина в холестерин) в клетках SaCo2 и HL60, в присутствии этих соединений в клетках снижалось образование холестерина и накапливались промежуточные продукты биосинтеза (преимущественно десмостерин) [105]. 7-Дегидроситостерин (11) ингибировал активность стерин- Δ 7-редуктазы по конкурентному типу [106].

У мышей высокие концентрации фитостеринов и фитостанолов в корме ингибировали абсорбцию холестерина в кишечнике, увеличивали экскрецию нейтральных стеридов и снижали содержание холестерина и холестеридовых эфиров в печени [107]; снижали активность ацетил-CoA-карбоксилазы, уровень жирных кислот и холестерина в печени [108]. Ситостерин (1) увеличивал количество пероксисом в печени мышей [109].

5. Влияние фитостеринов на культуры клеток млекопитающих.

Ситостерин (1) и кампестерин (4) поддерживали рост клеток СНО со сниженным уровнем биосинтеза холестерина, в то время как стериды, лишённые 3-гидроксигруппы, – нет. После 60 дней культивирования содержание экзогенных стеридов в клетке превышало 90%. Блокирование эндогенного синтеза холестерина подавляло рост клеток на среде, содержащей ситостерин и замедляло рост клеток на среде, содержащей кампестерин [110]. В первичной культуре гладкомышечных клеток аорты крыс ситостерин (1, в концентрации 16 мкМ) снижал скорости роста клеток на 30%, синтеза ДНК на 25%, синтеза холестерина на 49%; в тех же условиях кампестерин (4) снижал скорости роста клеток на 16%, синтеза холестерина на 28%, скорость синтеза ДНК не изменялась. Содержание ситостерина и кампестерина в клетках составляло 49% и 40%, соответственно, от общего содержания стеридов; присутствие фитостеринов стимулировало синтез простагличина [111].

Ситостерин (при концентрации 16 мкМ в среде) снижал скорость роста клеток карциномы кишечника линии HT-29 втрое, при этом в мембране наблюдалось двукратное снижение отношения сфингомиелин/фосфатидилхолин и изменения в жирнокислотном составе фосфолипидов [112], а также увеличение продукции церамидов; при этом синтез сфингозина и активность протеинкиназы С не изменялись [113].

Ситостерин (1) и кампестерин (4) ингибировали рост и вызывали апоптоз в клетках рака молочной железы человека MDA-MB-231. Культивирование клеток в среде с ситостерином (16 мкМ) в течение 3 суток снижало скорость роста клеток на 66% и приводило к 6-кратному увеличению числа апоптотических клеток, при этом не наблюдалось гибели клеток и изменения активности протеинфосфатазы 2A (PP2A, одного из ферментов сфингомиелинового цикла, участвующего в регуляции апоптоза) [114]. Ситостерин индуцировал активность каспаз-8 и -9 в MDA-MB-231 клетках, что втрое увеличивало активность каспазы-3 (которая, как считается, играет ключевую роль в апоптозе) [115]. Кампестерин слабее ингибировал рост клеток MDA-MB-231, чем ситостерин. В клетках, растущих в присутствии ситостерина, уровень биосинтеза холестерина и содержание стерина (холестерин+ситостерин) были снижены, а уровень активности протеинкиназы, ассоциированной с микротрубочками, и содержание соответствующего белка были повышены. В клетках, растущих в присутствии кампестерина, содержание холестерина было снижено вдвое, содержание кампестерина составляло ~ 40% от содержания всех стерина [116].

Ситостерин (1, в концентрации 16 мкМ) за 7 суток культивирования ограничивал рост клеток рака простаты LNCaP на 24%, при этом количество апоптотических клеток увеличивалось в 4 раза, и продукция церамидов возрастала на 50%. [117]. Ситостерин (1) стимулировал на 50% активность протеинфосфатазы 2A (PP2A) в клетках рака простаты LNCaP [118]. Ситостерин (1) (но не кампестерин) вдвое увеличивал включение серина в церамиды, сфингозин и сфингомиелин в клетках CaCo2, не влияя на активность сфингомиелинсинтазы и сфингомиелиназы. Сделан вывод, что в присутствии ситостерина в клетке стимулируется гликозилирование церамидов [119]. В тех же экспериментах кампестерин (4) ингибировал активность церамидаз [119].

Ситостерин (1) ингибировал рост клеток рака простаты PC-3, увеличивал в них содержание простагландинов, свободных радикалов и останавливал рост клеток в G2/M фазе [120]. Ситостерин (1) подавлял рост клеток опухоли кишечника линии HT116, вызывал апоптоз, увеличивал популяцию клеток в sub-G1-фазе, концентрацию каспаз-3 и -9, вызывал высвобождение цитохрома c из митохондрий, снижал уровень анти-апоптотического белка Bcl-2 и соответствующей мРНК, ингибировал экспрессию cIAP-1 (но не cIAP-2) [121].

В опытах на хомяках показано, что фитостерины и фитостанолы неактивны по отношению к пролиферации мукозных клеток кишечника, однако ситостаниловый эфир аскорбиновой кислоты (21) подавлял пролиферацию и, возможно, обладал антиканцерогенной активностью [122].

Противогрибковый антибиотик амфотерицин В имеет высокую токсичность в клетках млекопитающих, что связано с его мембраноактивными свойствами [123]. Антибиотик способен взаимодействовать с мембраной и в мономерной и в агрегированной форме, причем включение олигомеризованного антибиотика в мембрану зависит от структуры стерина [124]. Новый синтетический аналог амфотерицина В (MF-AME) имел более высокое сродство к модельным мембранам дипальмитоилфосфатидилхолин-фитостерины, чем к мембранам дипальмитоилфосфатидилхолин-холестерин и оказался гораздо менее токсичным в клетках млекопитающих [125].

Выделенный из лука ситостериновый гликозид (19) избирательно ингибировал ДНК-полимеразу λ *in vitro*, не влияя на активность полимераз δ , α , ϵ и структурно близкой полимеразы. Ингибирование было неконкурентным и не зависело от структуры праймера и трифосфатов [126].

6. Продукты окисления фитостеринов.

Смесь ситостерина и кампестерина, содержащаяся в растительных маслах, нетоксична по отношению к макрофагам C57BL/6, а продукты их окисления оказались токсичными, хотя и менее, чем 5 α ,6 α -эпоксистерин (см. рис. 6) [127].

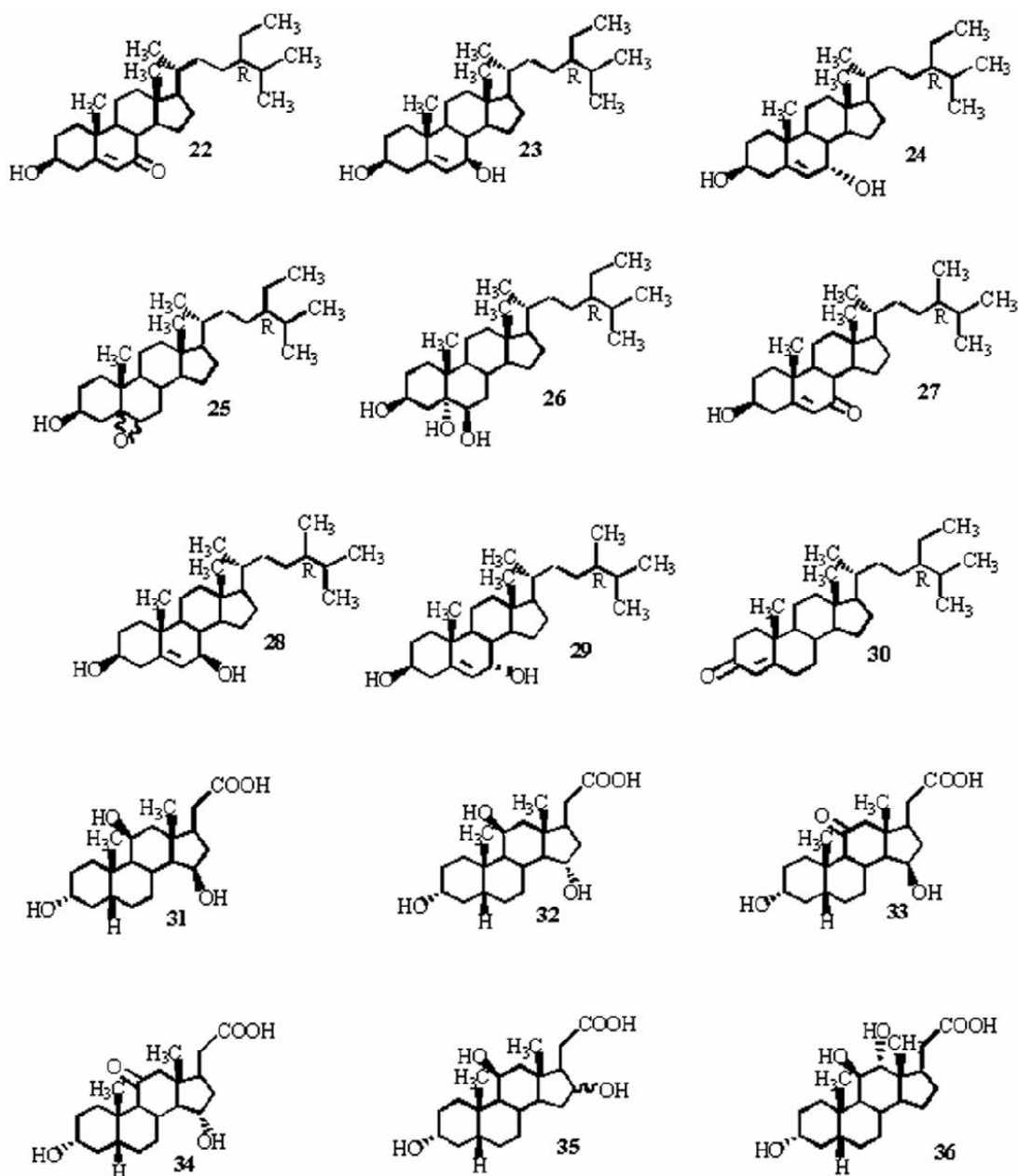


Рисунок 6.

Продукты окисления фитостеринов: **22** – 7-кетоситостерин (стигмаст-5-ен-3 β -ол-7-он); **23** – 7-гидроксиситостерин (3 β ,7 β -дигидроксиситогмаст-5-ен); **24** – 7 α -гидроксиситостерин (3 β ,7 α -дигидроксиситогмаст-5-ен); **25** – 5,6-эпоксиситостанол (3 β -гидрокси-5,6-оксидостигмастан); **26** – ситостан-3 β ,5 α ,6 β -триол (3 β ,5 α ,6 β -тригидроксиситогмастан); **27** – 7-кетокампестерин ((24R)-эргост-5-ен-3 β -ол-7-он); **28** – 7 β -гидроксикампестерин ((24R)-3 β ,7 β -дигидроксиэргост-5-ен); **29** – 7 α -гидроксикампестерин ((24R)-3 β ,7 α -дигидроксиэргост-5-ен); **30** – стигмаст-4-ен-3-он; **31** – 3 α ,11 β ,15 β -тригидроксипрегнановая кислота; **32** – 3 α ,11 β ,15 α -тригидроксипрегнановая кислота; **33** – 3 α ,15 β -дигидрокси-11-кетопрегнановая кислота; **34** – 3 α ,15 α -дигидрокси-11-кетопрегнановая кислота; **35** – 3 α ,11 β ,16(ξ)-тригидроксипрегнановая кислота; **36** – 3 α ,11 β ,12 α -тригидроксипрегнановая кислота; **37** – 7-кетостигмастерин (3 β -гидроксиситогмаст-5,22E-диен-7-он); **38** – (3 β ,22R,23R)-7-кетостигмаст-5-ен-3,22,23-триол; **39** – (3 β ,22R,23R)-3-гидрокси-22,23-оксидостигмаст-5-ен-7-он; **40** – (3 β ,22S,23S)-3-гидрокси-22,23-оксидостигмаст-5-ен-7-он; **41** – (3 β ,7 α ,22S,23S)-3,7-дигидрокси-22,23-оксидостигмаст-5-ен; **42** – (3 β ,7 β ,22S,23S)-3,7-дигидрокси-22,23-оксидостигмаст-5-ен; **43** – (3 β ,7 α ,22R,23R)-3,7-дигидрокси-22,23-оксидостигмаст-5-ен; **44** – (3 β ,7 β ,22R,23R)-3,7-дигидрокси-22,23-оксидостигмаст-5-ен; **45** – 3-кетостигмаст-4,22E-диен-6 α -ол; **46** – 3-кетостигмаст-4,22E-диен-6 β -ол; **47** – 5 α ,8 α -эпидиоксиэргоста-5,22E-диен-3 β -ол; **48** – 5 α ,8 α -эпидиоксиэргост-5-ен-3 β -ол; **49** – кампест-5-ен-3-он; **50** – 1 α ,3 β -дигидроксиэргоста-5,7,22E-триен (UT-32).

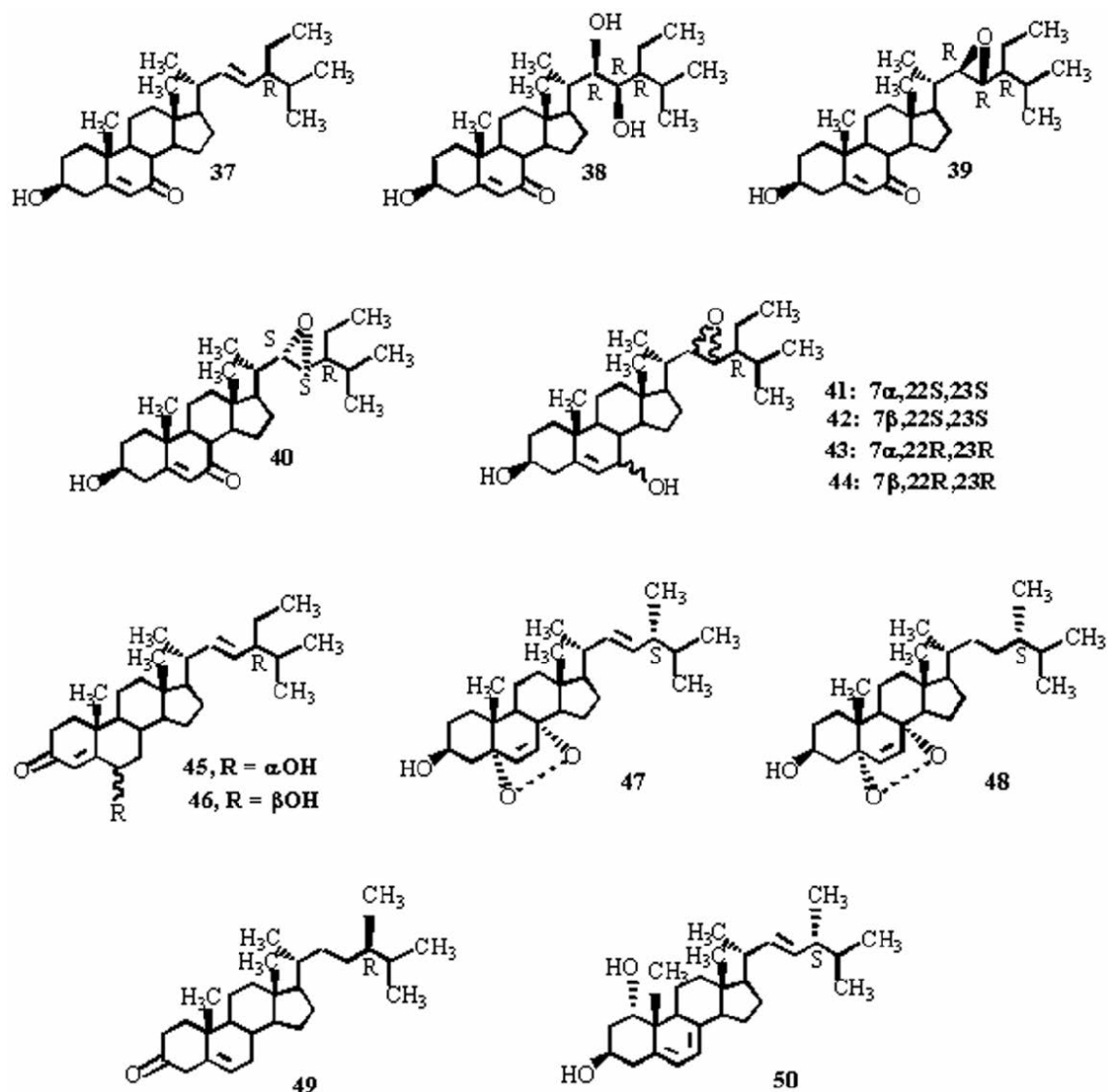


Рисунок 6 (Продолжение).

В плазме крови пациентов с фитостеролемией идентифицированы продукты окисления фитостероидов (22–29) [128]. 5 α -Ситостанол (2), обнаруженный в плазме фитостеринемических пациентов, медленно образовывался в желчи крыс с канюлированным желчным протоком, если предшественником являлся ситостерин (1), но быстро, если предшественником являлся стигмат-4-ен-3-он (30) [129]. Неизвестные ранее ди- и тригидроксилированные C21-желчные кислоты (31) – (36) образовывались из ситостерина (1) и кампестерина (4) в перфузированной печени крыс и у крыс с канюлированным желчным протоком. Образование C21-желчных кислот возможно при наличии C24 алкильного заместителя, препятствующего образованию нормальных C24-желчных кислот [130, 131]. Однако, не было найдено образования C21-желчных кислот в желчи хомяков [132], в гепатоцитах человека и в микросомах печени человека [133].

Продукты окисления ситостерина (22) – (25) в линейных моноцитах человека U937 и клетках легкого китайского хомяка V79 показывали токсический эффект, вызывали апоптоз и снижали уровень глутатиона подобно 7-кетохолестерину и 7 β -гидроксихолестерину, однако в более высоких концентрациях [134]. 7 β -Кетоситостерин (22), 7-гидроксиситостерин (23), 5,6-оксидоситостанол (25, смесь 5 α ,6 α :5 β ,6 β , 6:1) и ситостан-3 β ,5 α ,6 β -триол (26) были токсичны в клетках U937, CaCo-2 и HepG2, причем в клетках U937 причиной гибели был апоптоз, в клетках CaCo-2 и HepG2 – некроз. Оксипроизводные ситостерина действовали слабее оксистеринов и для стимулирования апоптоза требовались более высокие концентрации [135].

В работе [136] проведено сравнение антипролиферативной активности 7 β -гидроксиситостерина (23) и 7 β -гидроксихолестерина в клетках CaCo2. Несмотря на структурное сходство, эти соединения действовали на разные пути, ведущие к гибели клетки: 7 β -гидроксиситостерин (23) стимулировал активность каспаз-3 и -9 и вызывал фрагментацию ДНК, а 7 β -гидроксихолестерин не влиял на активность каспаз и замедлял фрагментацию ДНК. Ингибитор каспазы ослаблял апоптоз, вызываемый 7 β -гидроксиситостерином (23), но не влиял на эффекты 7 β -гидроксихолестерина.

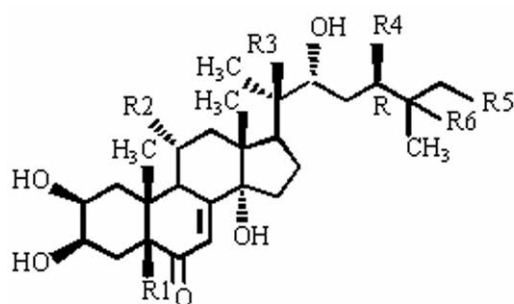
Дополнительные кислородсодержащие заместители в боковой цепи и их стереохимическая конфигурация существенно влияли на цитотоксичность 7-кетостеринов (37) – (40) в клетках Hep G2 и MCF-7: (3 β ,22R,23R)-22,23-оксидо-7-кетостигмат-5-ен-3,22,23-триол (38) обладал высокой токсичностью, токсичность (3 β ,22S,23S)-22,23-оксидо-7-кетостигмат-5-ен-3-ола (40) была сравнима с токсичностью 7-кетохолестерина, а 7-кетостерины (37) и (39) были нетоксичны [137]. Из четырёх 3,7-дигидрокси-22,23-оксидостигмат-5-енов (41) – (44) [138], только (3 β ,7 α ,22R,23R)-22,23-оксидостигмат-5-ен-3,7-диол (43) обладал высокой цитотоксичностью в клетках Hep G2 и MCF-7.

Шесть оксигенированных фитостеринов (22), (37), (45) – (48) были выделены из зёрен риса *Oriza sativa* L. [139], среди них 3 β -гидрокси-5 α ,8 α -эпидиоксиэргоста-6,22Е-диен (47), обладающий иммуносупрессорной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью [140–143]. Эпидиоксистерин (47) слабо ингибировал ДНК-полимеразу, но в присутствии линолевой кислоты (известного ингибитора полимеразы) проявлял мощный синергический эффект [144].

Недавно показано, что кампест-5-ен-3-он (49) улучшает липидный профиль, препятствует ожирению и способен снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [145]. В опыте на крысах кампест-5-ен-3-он (49) снижал содержание триглицеридов в плазме крови, уменьшал жировые отложения, повышал активность митохондриальных и пероксисомальных ферментов β -окисления в печени, экскрецию нейтральных стероидов с калом и активировал PPAR α , снижал активность, уровень мРНК синтазы жирных кислот и SREBP-1, а также концентрацию холестерина в печени [145]. Продукт химической трансформации фитостеринов UT-32 (22Е)-эргост-22-ен-1 α ,3 β -диол (50), структурно родственный брассикастерину и эргостерину, оказался эффективным агонистом LXR, активирующим экспрессию ABC-транспортёров в культуре клеток и *in vivo* (причём без увеличения уровня триглицеридов) [146].

7. Фитоэкдистероны и индуцированная экспрессия генов.

Экдистероиды – гормоны метаморфоза насекомых – издавна привлекали внимание специалистов в области эндокринологии и молекулярной биологии. Идентификация экдистероидов и родственных соединений в растениях предоставила исследователям богатый источник получения этих важных биологически активных молекул [147-149]. Структура основных экдистероидов растительного происхождения, фитоэкдистероидов (51) – (57) представлена на рисунке 7. Исследования биологической активности экдистероидов (включая фитоэкдистероиды), а также возможность их использования в медицине многократно обсуждалась в обзорах [150-154].



	R1	R2	R3	R4	R5	R6
51:	-H	-H	-H	-H	-H	-OH
52:	-H	-H	-OH	-H	-H	-OH
53:	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H
54:	-H	-H	-OH	-CH ₃	-H	-OH
55:	-OH	-OH	-OH	-H	-H	-H
56:	-OH	-H	-OH	-H	-H	-OH
57:	-H	-H	-OH	-H	-H	-H

Рисунок 7.

Основные фитоэкдистероиды: **51** – экдизон; **52** – 20-гидроксиэкдизон; **53** – инокостерон; **54** – макистерон А; **55** – муристерон А; **56** – полиподин В; **57** – понастерон А.

Исследования структуры и механизмов действия экдизоновых рецепторов насекомых, а также большое число экспериментов, проведенное в культуре клеток, показало, что экдистероиды не обладают гормональной активностью в клетках млекопитающих, а стероидные гормоны млекопитающих не влияют на активность рецептора экдизонов. Экдизоновый рецептор (EcR) из *Drosophila melanogaster* специфично связывался с белками теплового шока shp27 и shp23, имеющими гомологию между собой и с участком связывания стероидных рецепторов млекопитающих [155, 156]. EcR может функционировать в клетках млекопитающих как экдизон-индуцируемый транскрипционный фактор и может быть использован для индукции экспрессии эндогенных или введенных генов в клетках млекопитающих [157].

Экдизоновый рецептор EcR насекомых реализует свою активность связывая лиганд, образуя гетеродимерный комплекс с белком USP и связываясь с промоторным участком гена-мишени [83–86, 158–160]. Механизм функционирования комплекса EcR/USP сходен с механизмом функционирования ядерных рецепторов млекопитающих, образующих гетеродимер с RXR, причем USP и RXR имеют достаточно высокую степень гомологии. Совместная трансфекция USP и EcR в клетках млекопитающих делает их чувствительными к экдистероидам [161–163]. Методами генетической инженерии получены мутанты EcR, различающиеся лигандной специфичностью [164, 165], мутанты EcR, способные активировать экспрессию генов и без USP [166], а также клонированный фрагмент USP, образующий в присутствии EcR активный экдистероид-зависимый транскрипционный фактор [167].

Принцип работы лиганд-индуцированной системы экспрессии схематически представлен на рисунке 8. В работе [168] сравнивали экдистероид-индуцированные и тетрациклин-индуцированные системы экспрессии генов человека. Работы по усовершенствованию экдистероид-индуцированных систем экспрессии, включающие направленную модификацию генов рецепторов, подбор промоторов и синтез участков связывания активированного рецептора (response elements), проводимые в компаниях Invitrogene, RNeogene, Syngenta, позволили увеличить эффективность систем экспрессии в тысячи раз (детальный анализ этих работ проведен в обзоре [154]).

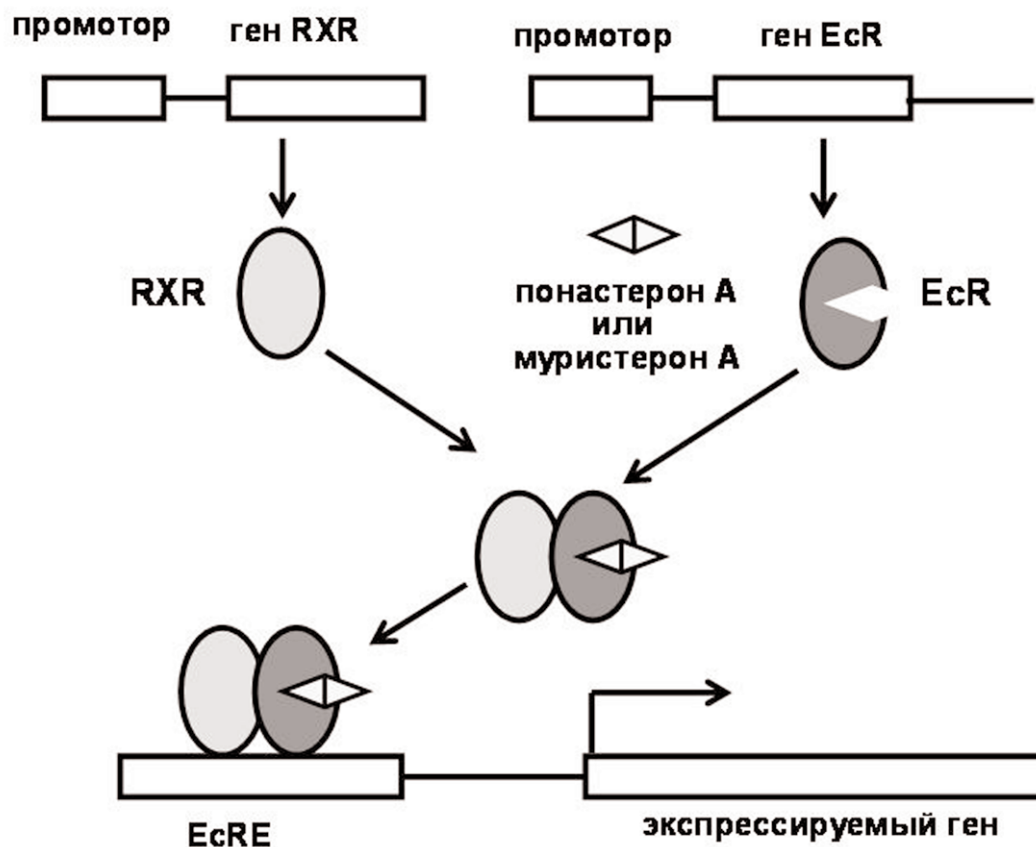


Рисунок 8.

Экдистероид-индуцированная система экспрессии генов (см. текст).

Разработаны системы экспрессии различных белков в линейных клетках HEK-2, в клетках рака кишечника SW480/VgRXR и HCT116/VgRXR и т.д., активируемые муристероном А (55) или понастероном А (57) [169–178].

20-Гидроксиэкдизон (52) и понастерон А (57) у трансфицированных мышей, экспрессирующих модифицированный экдизоновый рецептор насекомых (VgEcR) [179], в присутствии агонистов RXR регулировали уровень стероидов [180]. Муристерон А (55) и понастерон А (57) влияли на интерлейкин-3 зависимую активацию PI 3 киназа/Akt в экдизон-индуцируемой транскрипционной системе в клетках Ba/F3 [181]; увеличивали в 8 раз содержание дофаминового D2L рецептора в клетках HEK-293 [182]. При использовании экдистероид-индуцируемой трансгенной системы найдено, что муристерон А (55) оказывает сильный анти-апоптотический эффект в клетках карциномы кишечника RKO. Апоптоз, вызываемый лигандами TNF, ингибировался муристероном А (55) на уровне активации каспазы-8. Муристерон А (55) вызывал сильное увеличение экспрессии мРНК bcl-x(L) и соответствующего белка. Это первое свидетельство того, что экдистероиды могут влиять на апоптоз в клетках млекопитающих [183].

Кроме EcR экдистероиды активируют рецептор DHR38, являющийся ортологом NGFI-B, в котором отсутствуют коактиваторы и лиганд-связывающий карман [184]. В работе выдвигалась гипотеза, что существует отдельный класс ядерных рецепторов, консервативных в ряду от насекомых до человека.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФИТОСТЕРИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

В обзорах [148, 154] обсуждалась проблема анаболического эффекта экидистероидов, который интенсивно исследовался в 70-е годы прошлого столетия. В настоящее время этот вопрос остается открытым, хотя большинство специалистов сходятся во мнении, что 20-гидроксиэкидизон (**52**) не обладает гормональной активностью в клетках млекопитающих. 20-Гидроксиэкидизон (**52**) при пероральном введении умеренно подавлял гипергликемию и использовался в качестве антидиабетического препарата [185, 186].

В нескольких работах исследовались эффекты 20-гидроксиэкидизона (**52**) в культуре клеток, не связанные с системой индуцированной экспрессии. 20-Гидроксиэкидизон (**52**) стимулировал рост фибробластов лёгкого человека в культуре [187], влиял на вход ионов Ca^{2+} , гидролиз фосфоинозитидов и активность протеинкиназы в клетках сердца и мозга крыс [188], а также экспрессию CD2 антигена в Т-лимфоцитах [189].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленные в данном обзоре результаты позволяют подвести некоторые итоги изучения биологической активности фитостеринов. В настоящее время экспериментально доказано, что алиментарные фитостерины регулируют всасывание липидов в кишечнике, активность некоторых холестерин-метаболизирующих ферментов в клетках печени и кишечника, снижают уровень холестерина в плазме крови, оказывают положительное влияние на баланс липидов и липопротеинов в организме. Таким образом, фитостерины выступают в роли физиологических регуляторов липидного обмена и важных компонентов рационального питания. Кроме того, основные фитостерины и фитостанолы оказывают влияние на рост и пролиферацию клеток и, вероятно, могут быть использованы в практической медицине в составе лекарственных препаратов, препятствующих росту опухолей и новообразований. Следует отметить, что фитостерины проявляют биологическую активность только в высоких концентрациях, и, по-видимому, не могут рассматриваться в качестве самостоятельных лекарственных препаратов.

Можно полагать, однако, что новые перспективные биологически активные соединения могут быть получены путем направленной трансформации молекулы основных фитостеринов. По-видимому, наибольший интерес представляют оксигенированные производные фитостеринов. Оксигенированные производные фитостеринов являются близкими структурными аналогами оксистеринов (природных метаболитов, контролирующих обмен изопреноидов, липидов, желчных кислот и участвующих в регуляции роста, дифференцировки и апоптоза в организме млекопитающих [83-85, 158, 159, 190-194]. В организме млекопитающих оксистерины быстро деградируют в печени. Поскольку молекула фитостерина содержит дополнительный алкильный заместитель при C₂₄, и вследствие этого, устойчива к окислительной деградации боковой цепи [130-133, 195], оксигенированные производные фитостеринов должны обладать большей устойчивостью и пролонгированной биологической активностью. Успешным примером реализации такого подхода является создание новых эффективных регуляторов липидного обмена (соединений (**49**) и (**50**) [145, 146]) путём химической трансформации фитостеринов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ № 06-04-48803)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ling W.H., Jones P.J. (1995) *Life Sci.*, **57**(3), 195-206.
2. Schwandt P., Richter W.O. (1995) *Wien Klin. Wochenschr.*, **107**(18), 544-548.
3. Pedersen T.R. (1995) *N. Engl. J. Med.*, **333**(20), 1350-1351.
4. Moghadasian M.H. (2000) *Life Sci.*, **67**(6), 605-615.

5. Wong N.C. (2001) *Can. J. Cardiol.*, **17**(6), 715-721.
6. Tapiero H., Townsend D.M., Tew K.D. (2003) *Biomed. Pharmacother.*, **57**(8), 321-325.
7. Ostlund R.E. (2004) *Curr. Opin. Lipidol.*, **15**(1), 37-41.
8. Qullez J., Garcia-Lorda P., Salas-Salvado J. (2003) *Clin. Nutr.*, **22**(4), 343-351.
9. Awad A.B., Fink C.S. (2000) *J. Nutr.*, **130**(9), 2127-2130.
10. Ohshima A., Une M., Hoshita T. (1994) *Hiroshima J. Med. Sci.*, **43**(3), 81-86.
11. Sehayek E. (2003) *J. Lipid Res.*, **44**, 2030-2038.
12. Boberg K.M., Skrede B., Skrede S. (1986) *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, **184**, 47-54.
13. Compassi S., Werder M., Weber F.E., Boffelli D., Hauser H., Schulthess G. (1997) *Biochemistry*, **36**(22), 6643-6652.
14. Igel M., Giesa U., Lutjohann D., von Bergmann K. (2003) *J. Lipid Res.*, **44**(3), 533-538.
15. Sudhop T., Sahin Y., Lindenthal B., Hahn C., Luers C., Berthold H.K., von Bergmann K. (2002) *Gut*, **51**(6), 860-863.
16. Heinemann T., Kullak-Ublick G.A., Pietruck B., von Bergmann K. (1991) *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **40**(1), 59-63.
17. Hakala K., Vuoristo M., Miettinen T.A. (1996) *Digestion*, **57**(2), 83-89.
18. Hakala K., Luukkonen P., Vuoristo M., Jarvinen H., Miettinen T.A. (1997) *J. Hepatol.*, **26**(6), 1306-1312.
19. Del Puppo M., Petroni M.L., Crosignani A., Podda M. (1998) *J. Lipid Res.*, **39**(12), 2477-2482.
20. Meijer G.W., Bressers M.A., de Groot W.A., Rudrum M. (2003) *Lipids*, **38**(7), 713-721.
21. Nissinen M., Gylling H., Vuoristo M., Miettinen T.A. (2002) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **282**(6), 1009-1015.
22. Relas H., Gylling H., Miettinen T.A. (2000) *Metabolism*, **49**(4), 473-478.
23. Moreau R.A., Hicks K.B. (2004) *Lipids*, **39**(8), 769-776.
24. Sarkkinen E.S., Uusitupa M.I., Gylling H., Miettinen T.A. (1998) *Metabolism*, **47**(6), 744-750.
25. Relas H., Gylling H., Miettinen T.A. (2001) *Br. J. Nutr.*, **85**(2), 141-147.
26. Mortimer B.C., Mortimer B.C., Tso P., Phan C.T., Beveridge D.J., Wen J., Redgrave T.G. (1995) *J. Lipid Res.*, **36**(9), 2038-2053.
27. Robins S.J., Fasulo J.M., Pritzker C.R., Patton G.M. (1996) *J. Lipid Res.*, **37**(1), 15-21.
28. Miettinen T.A., Tilvis R.S., Kesaniemi Y.A. (1990) *Am. J. Epidemiol.*, **131**(1), 20-31.
29. Miettinen T.A., Vanhanen H. (1994) *Atherosclerosis*, **105**(2), 217-226.
30. Vanhanen H.T., Blomqvist S., Ehnholm C., Hyvonen M., Jauhiainen M., Torstila I., Miettinen T.A. (1993) *J. Lipid Res.*, **34**(9), 1535-1544.
31. Gylling H., Miettinen T.A. (1994) *Diabetologia*, **37**(8), 773-780.
32. Gylling H., Siimes M.A., Miettinen T.A. (1995) *J. Lipid Res.*, **36**(8), 1807-1812.
33. Gylling H., Miettinen T.A. (1996) *J. Lipid Res.*, **37**(8), 1776-1785.
34. Jones P.J., McDougall D.E., Ntanos F., Vanstone C.A. (1997) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **75**(3), 217-227.
35. Jones P.J., Howell T., McDougall D.E., Feng J.Y., Parsons W. (1998) *Metabolism*, **47**(6), 751-756.
36. Weststrate J.A., Meijer G.W. (1998) *Eur. J. Clin. Nutr.*, **52**(5), 334-343.
37. Nguyen T.T., Dale L.C., von Bergmann K., Croghan I.T. (1999) *Mayo Clin. Proc.*, **74**(12), 1198-1206.
38. Jankowski P., Bilo G., Bryniarski L., Bryniarska-Mirek E., Pajak A. (2000) *Przegl. Lek.*, **57**(11), 655-658 (Medline).
39. Ntanos F.Y., Duchateau G.S. (2002) *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **72**(1), 32-39.
40. Mensink R.P., Ebbing S., Lindhout M., Plat J., van Heugten M.M. (2002) *Atherosclerosis*, **160**(1), 205-213.

41. Meguro S., Higashi K., Hase T., Honda Y., Otsuka A., Tokimitsu I., Itakura H. (2001) *Eur. J. Clin. Nutr.*, **55**(7), 513-517.
42. Vaskonen T., Mervaala E., Seppanen-Laakso T., Karppanen H. (2001) *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **11**(3), 158-167.
43. Vaskonen T., Mervaala E., Sumuvuori V., Seppanen-Laakso T., Karppanen H. (2002) *Br. J. Nutr.*, **87**(3), 239-245.
44. Geelen A., Zock P.L., de Vries J.H., Katan M.B. (2002) *Eur. J. Clin. Invest.*, **32**(10), 738-742.
45. Sugano M., Morioka H., Ikeda I. (1977) *J. Nutr.*, **107**(11), 2011-2019.
46. Ikeda I., Nakashima-Yoshida K., Sugano M. (1985) *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **31**(3), 375-384.
47. Ling W.H., Jones P.J. (1995) *Atherosclerosis*, **118**(2), 319-331.
48. Katamoto H., Yoneda N., Shimada Y. (1991) *J. Vet. Med. Sci.*, **53**(5), 905-910.
49. Wasan K.M., Holtorf L., Subramanian R., Cassidy S.M., Pritchard P.H., Stewart D.J., Novak E., Moghadasian M.H. (2001) *J. Pharm. Sci.*, **90**(1), 23-28.
50. Ntanios F.Y., Jones P.J. (1998) *Biochim. Biophys. Acta*, **1390**(3), 237-244.
51. Ramjiganesh T., Roy S., McIntyre J.C., Luz Fernandez M. (2001) *Br. J. Nutr.*, **85**(2), 165-172.
52. Himber J., Missano B., Rudling M., Hennes U., Kempen H.J. (1995) *J. Lipid Res.*, **36**(7), 1567-1585.
53. Volger O.L., van der Boom H., de Wit E.C., van Duyvenvoorde W., Hornstra G., Plat J., Havekes L.M., Mensink R.P., Princen H.M. (2001) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **21**(6), 1046-1052.
54. Ntanios F.Y., Jones P.J., Frohlich J.J. (1998) *Atherosclerosis*, **138**(1), 101-110.
55. Xu G., Salen G., Shefer S., Tint G.S., Nguyen L.B., Batta A.K., Pcolinsky M. (2001) *Metabolism*, **50**(9), 1106-1112.
56. Grundy S.M., Mok H.Y. (1977) *J. Lab. Clin. Med.*, **89**(2), 354-366.
57. Hidaka H., Kojima H., Kawabata T., Nakamura T., Konaka K., Kashiwagi A., Kikkawa R., Shigeta Y. (1995) *J. Atheroscler. Thromb.*, **2**(1), 60-65.
58. Gylling H., Radhakrishnan R., Miettinen T.A. (1997) *Circulation*, **96**(12), 4226-4231.
59. Gylling H., Miettinen T.A. (1995) *Atherosclerosis*, **117**(2), 305-308.
60. Denke M.A. (1995) *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**(2), 392-396.
61. Jakulj L., Trip M.D., Sudhop T., von Bergmann K., Kastelein J.J., Vissers M.N. (2005) *J. Lipid Res.*, **46**(12), 2692-2698.
62. Patel S.B., Salen G., Hidaka H., Kwiterovich P.O., Stalenhoef A.F., Miettinen T.A., Grundy S.M., Lee M.H., Rubenstein J.S., Polymeropoulos M.H., Brownstein M.J. (1998) *J. Clin. Invest.*, **102**(5), 1041-1044.
63. Burris T.P., Eacho P.I., Cao G. (2002) *Mol. Genet. Metab.*, **77**(1-2), 13-20.
64. Berge K.E. (2003) *Ann Med.*, **35**(7), 502-511.
65. Cobb M.M., Salen G., Tint G.S., Greenspan J., Nguyen L.B. (1996) *Metabolism*, **45**(6), 673-679.
66. Parsons H.G., Jamal R., Baylis B., Dias V.C., Roncari D. (1995) *Clin. Invest. Med.*, **18**(5), 389-400.
67. Lee M.H., Gordon D., Ott J., Lu K., Ose L., Miettinen T., Gylling H., Stalenhoef A.F., Pandya A., Hidaka H., Brewer B., Kojima H., Sakuma N., Pegoraro R., Salen G., Patel S.B. (2001) *Eur. J. Hum. Genet.*, **9**(5), 375-384.
68. Lee M.H., Lu K., Patel S.B. (2001) *Curr. Opin. Lipidol.*, **12**(2), 141-149.
69. Lee M.H., Lu K., Hazard S., Yu H., Shulenin S., Hidaka H., Kojima H., Allikmets R., Sakuma N., Pegoraro R., Srivastava A.K., Salen G., Dean M., Patel S.B. (2001) *Nature Genet.*, **27**(1), 79-83.
70. Lu K., Lee M.H., Hazard S., Brooks-Wilson A., Hidaka H., Kojima H., Ose L., Stalenhoef A.F., Miettinen T., Bjorkhem I., Bruckert E., Pandya A., Brewer H.B., Salen G., Dean M., Srivastava A., Patel S.B. (2001) *Am. J. Hum. Genet.*, **69**(2), 278-290.

71. Berge K.E., Tian H., Graf G.A., Yu L., Grishin N.V., Schultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H. (2000) *Science*, **290**(5497), 1771-1775.
72. Schmitz G., Langmann T., Heimerl S. (2001) *J. Lipid Res.*, **42**(8), 1513-1520.
73. Duan L.P., Wang H.H., Wang D.Q. (2004) *J. Lipid Res.*, **45**(7), 1312-1323.
74. Graf G.A., Yu L., Li W.P., Gerard R., Tuma P.L., Cohen J.C., Hobbs H.H. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**(48), 48275-48282.
75. Plosch T., Bloks V.W., Terasawa Y., Berdy S., Siegler K., van Der Sluijs F., Kema I.P., Groen A.K., Shan B., Kuipers F., Schwarz M. (2004) *Gastroenterology*, **126**(1), 290-300.
76. Klett E.L., Lu K., Kosters A., Vink E., Lee M.H., Altenburg M., Shefer S., Batta A.K., Yu H., Chen J., Klein R., Looije N., Oude-Elferink R., Groen A.K., Maeda N., Salen G., Patel S.B. (2004) *BMC Med.* (online), **2**(5).
77. Ikeda I., Nakagiri H., Sugano M., Ohara S., Hamada T., Nonaka M., Imaizumi K. (2001) *Metabolism* **50**(11), 1361-1368.
78. Yang C., Yu L., Li W., Xu F., Cohen J.C., Hobbs H.H. (2004) *J. Clin. Invest.*, **114**(6), 813-822.
79. Yu L., Hammer R.E., Li-Hawkins J., von Bergmann K., Lutjohann D., Cohen J.C., Hobbs H.H. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**(25), 16237-16242.
80. Nguyen L.B., Salen G., Shefer S., Tint G.S., Ruiz F. (2001) *Metabolism*, **50**(10), 1224-1229.
81. Nguyen L.B., Salen G., Shefer S., Bullock J., Chen T., Tint G.S., Chowdhary I.R., Lerner S. (1994) *Metabolism*, **43**(7), 855-859.
82. Nguyen L.B., Shefer S., Salen G., Tint S.G., Batta A.K. (1998) *Proc. Assoc. Am. Physicians*, **110**(1), 32-39.
83. Lu T.T., Repa J.J., Mangelsdorf D.J. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**(41), 37735-37738.
84. Repa J.J., Mangelsdorf D.J. (1999) *Curr. Opin. Biotechnol.*, **10** (6), 557-563.
85. Peet D.J., Janowski B.A., Mangelsdorf D.J. (1998) *Curr. Opin. Gen. Develop.*, **8**, 571-575.
86. Joseph S.B., Bradley M.N., Castrillo A., Bruhn K.W., Mak P.A., Pei L., Hogenesch J., O'Connell R.M., Cheng G., Saez E., Miller J.F., Tontonoz P. (2004) *Cell*, **119**(2), 299-309.
87. Field F.J., Born E., Mathur S.N. (1997) *J. Lipid Res.*, **38**(2), 348-360.
88. Ho S.S., Pal S. (2004) *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **13**, 68.
89. Ho S.S., Pal S. (2005) *Atherosclerosis*, **182**(1), 29-36.
90. Plat J., Nichols J.A., Mensink R.P. (2005) *J. Lipid Res.*, **46**(11), 2468-2476.
91. Plat J., Mensink R.P. (2002) *FASEB J.*, **16**(10), 1248-1253.
92. Vallett S.M., Sanchez H.B., Rosenfeld J.M., Osborne T.F. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**(21), 12247-12253.
93. Bennett M.K., Osborne T.F. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(12), 6340-6344.
94. Brown M.S., Goldstein J.L. (1997) *Cell*, **89**(3), 331-340.
95. Yang C., Yu L., Li W., Xu F., Cohen J.C., Hobbs H.H. (2004) *J. Clin. Invest.*, **114**(6), 813-822.
96. Field F.J., Born E., Mathur S.N. (1997) *J. Lipid Res.*, **38**(2), 348-360.
97. Shefer S., Salen G., Bullock J., Nguyen L.B., Ness G.C., Vhao Z., Belamarich P.F., Chowdhary I., Lerner S., Batta A.K. (1994) *Hepatology*, **20**(1), 213-219.
98. Honda A., Salen G., Nguyen L.B., Xu G., Tint G.S., Batta A.K., Shefer S. (1998) *Hepatology*, **27**(1), 154-159.
99. Honda A., Salen G., Honda M., Batta A.K., Tint G.S., Xu G., Chen T.S., Tanaka N., Shefer S. (2000) *J. Lab. Clin. Med.*, **135**(2), 174-179.
100. Sato Y., Nishikawa K., Aikawa K., Mimura K., Murakami-Murofushi K., Arai H., Inoue K. (1995) *Biochim. Biophys. Acta*, **1257**(1), 38-46.
101. Buhman K.F., Accad M., Farese R.V. (2000) *Biochim. Biophys. Acta*, **1529**(2), 142-154.
102. Sakashita N., Miyazaki A., Takeya M., Horiuchi S., Chang C.C.Y., Chang T.-Y., Takahashi K. (2000) *Am. J. Pathol.*, **156** (1), 227-236.

103. *Smith J.L., Rangaraj K., Simpson R., McLean, D.J., Nathanson L.K., Stuart K.A., Scott S.P., Ramm G.A., de Jersey J.* (2004) *J. Lipid Res.*, **45**(4), 686-696.
104. *Temel R.E., Gebre A.K., Parks J.S., Rudel L.L.* (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**(48), 47594-47601.
105. *Fernandez C., Suarez Y., Ferruelo A.J., Gomez-Coronado D., Lasuncion M.A.* (2002) *Biochem. J.*, **366**(Pt 1), 109-119.
106. *Shefer S., Salen G., Honda A., Batta A.K., Nguyen L.B., Tint G.S., Ioannou Y.A., Desnick R.* (1998) *J. Lipid Res.*, **39**(12), 2471-2476.
107. *Plosch T., Kruit J.K., Bloks V.W., Huijckman N.C., Havinga R., Duchateau G.S., Lin Y., Kuipers F.* (2006) *J. Nutr.*, **136**(8), 2135-2140.
108. *Laraki L., Pelletier X., Mourot J., Debry G.* (1993) *Ann. Nutr. Metab.*, **37**(3), 129-133.
109. *Tamura M., Suzuki H., Itoh K.* (1998) *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **68**(2), 146-148.
110. *Xu F., Rychnovsky S.D., Belani J.D., Hobbs H.H., Cohen J.C., Rawson R.B.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**(41), 14551-14556.
111. *Awad A.B., Smith A.J., Fink C.S.* (2001) *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **64**(6), 323-330.
112. *Awad A.B., Chen Y.C., Fink C.S., Hennessey T.* (1996) *Anticancer Res.*, **16**(5A), 2797-2804.
113. *Awad A.B., von Holtz R.L., Cone J.P., Fink C.S., Chen Y.C.* (1998) *Anticancer Res.*, **18**(1A), 471-473.
114. *Awad A.B., Downie A.C., Fink C.S.* (2000) *Int. J. Mol. Med.*, **5**(5), 541-545.
115. *Awad A.B., Roy R., Fink C.S.* (2003) *Oncol. Rep.*, **10**(2), 497-500.
116. *Awad A.B., Fink C.S., Trautwein E.A., Ntanios F.Y.* (2005) *J. Nutr. Biochem.*, **16**(11), 650-665.
117. *von Holtz R.L., Fink C.S., Awad A.B.* (1998) *Nutr. Cancer.*, **32**(1), 8-12.
118. *Awad A.B., Gan Y., Fink C.S.* (2000) *Nutr. Cancer*, **36**(1), 74-78.
119. *Awad A.B., Fink C.S., Trautwein E.A., Ntanios F.Y.* (2005) *J. Nutr. Biochem.*, **16**(11), 650-655.
120. *Awad A.B., Burr A.T., Fink C.S.* (2005) *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **72**(3), 219-226.
121. *Choi Y.S., Goto S., Ikeda I., Sugano M.* (1989) *Lipids*, **24**(1), 45-50.
122. *Jia X., Ebine N., Wang Y., Awad A.B., Jones P.J.* (2006) *J. Nutr. Biochem.*, **17**(6), 396-401.
123. *Baginski M., Resat H., Borowski E.* (2002) *Biochim. Biophys. Acta*, **1567**(1-2), 63-78.
124. *Onda M., Inoue Y., Kawabata M., Mita T.* (2003) *J. Biochem. (Tokyo)*, **134**(1), 121-128.
125. *Hac-Wydro K., Dynarowicz-Latka P., Grzybowska J., Borowski E.* (2005) *Biophys. Chem.*, **116**(1), 77-88.
126. *Mizushina Y., Nakanishi R., Kuriyama I., Kamiya K., Satake T., Shimazaki N., Koiwai O., Uchiyama Y., Yonezawa Y., Takemura M., Sakaguchi K., Yoshida H.* (2006) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **99**(2-3), 100-107.
127. *Adcox C., Boyd L., Oehrl L., Allen J., Fenner G.* (2001) *J. Agric. Food Chem.*, **49**(4), 2090-2095.
128. *Plat J., Brzezinka H., L tjohann D., Mensink R.P., von Bergmann K.* (2001) *J. Lipid Res.*, **42**(12), 2030-2038.
129. *Skrede B., Bjorkhem I., Bergesen O., Kayden H.J., Skrede S.* (1985) *Biochim. Biophys. Acta*, **836**(3), 368-375.
130. *Lund E., Boberg K.M., Bystrom S., Olund J., Carlstrom K., Bjorkhem I.* (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**(8), 4929-4937.
131. *Boberg K.M., Lund E., Olund J., Bjorkhem I.* (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**(14), 7967-7975.
132. *Boberg K.M., Skrede B., Skrede S.* (1986) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **184**(1), 47-54.
133. *Boberg K.M., Einarsson K., Bjorkhem I.* (1990) *J. Lipid Res.*, **31**(6), 1083-1088.

134. Maguire L., Konoplyannikov M., Ford A., Maguire A.R., O'Brien N.M. (2003) Br. J. Nutr., **90**(4), 767-775.
135. Ryan E., Chopra J., McCarthy F., Maguire A.R., O'Brien N.M. (2005) Br. J. Nutr. **94**(3), 443-451.
136. Roussi S., Winter A., Gosse F., Werner D., Zhang X., Marchioni E., Geoffroy P., Miesch M., Raul F. (2005) Cell Death Differ., **12**(2), 128-135.
137. Пуйр Е.А., Морозевич Г.Е., Дроздов Ф.В., Тимофеев В.П., Мишарин А.Ю. (2006) Биоорган. химия, **32**(5), 551-558.
138. Флегентов Г.Ю., Ткачев Я.В., Пуйр Е.А., Плешкова А.П., Тимофеев В.П., Мишарин А.Ю. (2005) Биоорган. химия, **31**(5), 528-534.
139. Macias F.A., Chinchilla N., Varela R.M., Molinillo J.M.G. (2006) Steroids, **71**(7), 603-608.
140. Lindequist U., Lesnau A., Teuscher E., Pilgrim H. (1989) Pharmazie, **44**(8), 579-580.
141. Fujimoto H., Nakayama M., Nakayama Y., Yamazaki M. (1994) Chem. Pharm. Bull., **42**(5), 694-697.
142. Yasukawa K., Akihisa T., Kanno H., Kaminaga T., Izumida M., Sakoh T. (1996) Biol. Pharm. Bull., **19**(4), 573-576.
143. Bok J.W., Lerner L., Chilton J., Klingeman H.G., Towers G.H. (1999) Phytochemistry, **51** (7), 891-898.
144. Mizushima Y., Watanabe I., Togashi H., Hanashima L., Takemura M., Ohta K., Sugawara F., Koshino H., Esumi Y., Uzawa J., Matsukage A., Yoshida S., Sakaguchi K. (1998) Biol. Pharm. Bull., **21**(5), 444-448.
145. Ikeda I., Konno R., Shimizu T., Ide T., Takahashi N., Kawada T., Nagao K., Inoue N., Yanagita T., Hamada T., Morinaga Y., Tomoyori H., Imaizumi K., Suzuki K. (2006) Biochim. Biophys. Acta, **1760**(5), 800-807.
146. Kaneko E., Matsuda M., Yamada Y., Tachibana Y., Shimomura I., Makishima M. (2003) J. Biol. Chem., **278**(38), 36091-36098.
147. Koolman J. (1990) Zoological Sci., **7**, 563-580.
148. Slama K., Lafont R. (1995) Eur. J. Entomol., **92**, 355-377.
149. Володин В.В., Ширшова Т.И., Бурцева С.А., Мельник М.В. (1999) Растительные ресурсы, **2**(1), 76-81.
150. Guo F. (1989) in: Ecdysone - from chemistry to mode of action. (J. Koolman ed.), G. Thieme, Stuttgart, pp. 442-446.
151. Báthori M. (2002) Mini Rev. Med. Chem., **2**, 285-293.
152. Dinan L., Savchenko T., Whiting P., Sarker S.D. (1999) Pesticide Sci., **55**, 331-335.
153. Dinan L. (2001) Phytochemistry, **57**(3), 325-339.
154. Lafont R., Dinan L. (2003) J. Insect Sci., **3**(7), 1-30. (online: insectsci.org)
155. Luo Y., Amin J., Voellmy R. (1991) Mol. Cell Biol., **11**(7), 3660-3675.
156. Oro A.E., McKeown M., Evans R.M. (1992) Curr. Opin. Genet. Dev., **2**(2), 269-274.
157. Christopherson K.S., Mark M.R., Bajaj V., Godowski P.J. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **89**(14), 6314-6318.
158. Mangelsdorf D.J., Evans R.M. (1995) Cell, **83**(6), 841-850.
159. Giguere V. (1999) Endocrine Rev., **20**(5), 689-725.
160. Palli S.R., Hormann R.E., Schlattner U., Lezzi M. (2005) Vitam Horm., **73**, 59-100.
161. Yao T.P., Segraves W.A., Oro A.E., McKeown M., Evans R.M. (1992) Cell, **71**(1), 63-72.
162. Zelhof A.C., Yao T.P., Evans R.M., McKeown M. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **92**(23), 10477-10481.
163. Nieva C., Gwozdz T., Dutko-Gwozdz J., Wiedenmann J., Spindler-Barth M., Wieczorek E., Dobrucki J., Dus D., Henrich V., Ozyhar A., Spindler D. (2005) Biol Chem., **386**(5), 463-470.
164. Hannan G.N., Hill R.J. (1997) Insect. Biochem. Mol. Biol., **27**(6), 479-488.
165. Kumar M.B., Fujimoto T., Potter D.W., Deng Q., Palli S.R. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **99**(23) 14710-14715.

166. *Suhr S.T., Gil E.B., Senut M.C., Gage F.H.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**(14), 7999-8004.
167. *Hannan G.N., Hill R.J.* (2001) *Insect Biochem. Mol. Biol.*, **31**(8) 771-781.
168. *Van Craenenbroeck K., Vanhoenacker P., Leysen J.E., Haegeman G.* (2001) *Eur. J. Neurosci.*, **14**(6), 968-976.
169. *Timmer R.T., Gunn R.B.* (1999) *Am. J. Physiol.*, **276**(1, 1), 66-75.
170. *Sawicki J.A., Monks B., Morris R.J.* (1998) *Biotechniques*, **25**(5), 868-875.
171. *Dunlop J., Lou Z., McIlvain H.B.* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **265**(1), 101-105.
172. *Dunlop J., Lou Z., Zhang Y., McIlvain H.B.* (1999) *Br. J. Pharmacol.*, **128**(7), 1485-1490.
173. *Rampazzo C., Johansson M., Gallinaro L., Ferraro P., Hellman U., Karlsson A., Reichard P., Bianchi V.* (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**(8), 5409-5415.
174. *Albanese C., Reutens A.T., Bouzahzah B., Fu M., D'Amico M., Link T., Nicholson R., Depinho R.A., Pestell R.G.* (2000) *FASEB J.*, **14**(7), 877-884.
175. *Wakita K., McCormick F., Tetsu O.* (2001) *Biotechniques*, **31**(2), 414-418.
176. *Wyborski D.L., Bauer J.C., Vaillancourt P.* (2001) *Biotechniques*, **31**(3), 618-624.
177. *Shi Y., Simmons M.N., Seki T., Oh S.P., Sugrue S.P.* (2001) *Oncogene*, **20**(30), 4007-4018.
178. *Stolarov J., Chang K., Reiner A., Rodgers L., Hannon G.J., Wigler M.H., Mittal V.* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(23), 13043-13048.
179. *No D., Yao T.P., Evans R.M.* (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**(8), 3346-3351.
180. *Saez E., Nelson M.C., Eshelman B., Banayo E., Koder A., Cho G.J., Evans R.M.* (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(26), 14512-14517.
181. *Constantino S., Santos R., Gisselbrecht S., Gouilleux F.* (2001) *Eur. Cytokine Netw.*, **12**(2), 365-367.
182. *Choi D.S., Wang D., Tolbert L., Sadee W.* (2000) *J. Neurosci. Methods*, **94**(2), 217-225.
183. *Oehme I., Bosser S., Zornig M.* (2006) *Cell Death Differ.*, **13**(2), 189-201.
184. *Baker K.D., Shewchuk L.M., Kozlova T., Makishima M., Hassell A., Wisely B., Caravella J.A., Lambert M.H., Reinking J.L., Krause H., Thummel C.S., Willson T.M., Mangelsdorf D.J.* (2003) *Cell*, **113**(6), 731-742.
185. *Кутенова Т.А., Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Саатов З.* (2001) *Хим. Фарм. Ж.*, **35**(4), 608-609.
186. *Yang C., Zhang G., Liu X., Wang C.* (2001) *Appl. CN-2000-10637/20000612* (Chem. Abstr. **135**, 127188).
187. *Prete P.E.* (1997) *Life Sci.*, **60**(8), 505-510.
188. *Коцюруба А.В., Буханевич О.М., Мегед О.Ф., Тараканов С.С., Бердышев А.Г., Туганова А.В.* (1999) *Укр. Биохим. Ж.*, **71**(1), 27-32.
189. *Trenin D.S., Volodin V.V.* (1999) *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, **41**(3), 156-161.
190. *Schroepfer G.J.* (2002) *Physiol. Rew.*, **80**(1), 361-554.
191. *Smith L.L.* (1992) in: *Biological Effects of Cholesterol Oxides* (Peng S-K., Morin R.J, eds), CRC, Boca Raton., FL, pp. 7-31.
192. *Björkhem I.* (2002) *J. Clin. Invest.*, **110**(6), 725-730.
193. *Panini S.R., Sinensky M.S.* (2001) *Cur. Opin. Lipidol.*, **12**(5), 529-538.
194. *Пуйр Е.А., Мишагин А.Ю.* (2004) *Биол. мембр.*, **21**(4), 273-294.
195. *Björkhem I.* (1992) *J. Lipid Res.*, **33**(3), 455-471.

Поступила: 01. 12. 2006.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF PHYTOSTEROLS AND THEIR DERIVATIVES

A.R. Mehtiev, A.Yu. Misharin

V.N. Orechovich Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Pogodinskaya ul., 10, Moscow,
119992 Russia; e-mail : alexander.misharin@ibmc.msk.ru

The review deals with results of recent studies on biological activity of C29- and C28-sterols of plant origin (phytosterols) in mammals and in cultured mammalian cells. The review considers the following problems: phytosterols and nutrition; phytosterols and cholesterol level; phytosterols and intestinal absorption of lipids; the role of phytosterols in lipid metabolism regulation; phytosterols and mammalian cells in culture; products of phytosterols oxydation; phytoecdysteroids and induced gene expression.

Key words: sterols, phytosterols, cholesterol, lipid metabolism.