

УДК [618.3-06:616.36-002.2]-036.72-12

Эссенциальные фосфолипиды: старые природные субстанции — новые технологии производства лекарственных препаратов

Ю.П. Успенский

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Essential phospholipids: old physical substances — new production technology

Yu.P. Uspensky

Цель обзора. Представление технологических инноваций в производстве новых лекарственных препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

Основные положения. Положительное влияние, оказываемое ЭФЛ, известно свыше 100 лет, более 50 лет применяются коммерческие лекарственные препараты на основе ЭФЛ, эффективность которых доказана в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях. Однако традиционно используемые при производстве препаратов технологии обработки субстанций ЭФЛ активным кислородом не оптимальны, поскольку сопровождаются образованием гидроперекисей, обладающих потенциальной токсичностью. Альтернативный способ, применяемый при производстве нового препарата на основе ЭФЛ — Резалют Про, предусматривает обработку фосфолипидных субстанций жидким азотом, что позволяет сохранить полезные свойства природного (нативного) продукта.

Заключение. Новая технология, использованная при производстве препарата на основе ЭФЛ Резалют Про, является прогрессивной, способствующей улучшению профиля безопасности и ожидаемого клинического эффекта при применении в клинической практике.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, технология обработки, активный кислород, гидроперекиси, азот, Резалют Про.

The aim of review. To present technological innovations in production of new drugs on the basis of essential phospholipids (EPL)

Original positions. The positive effect of EPL is known for over 100 years. For over 50 years commercial drugs on a basis EPL are applied, their efficacy is proven by numerous clinical and experimental studies. However, traditionally used technologies of treatment of EPL substance by active oxygen at production effecting drugs are not optimal, as they are accompanied by formation of hydroperoxides having potential toxicity. The alternative method used at production of new drug on EPL basis (RESALUT Pro), provides treatment of phospholipid substances by liquid nitrogen that allows to keep beneficial properties of natural (native) product.

Conclusion. The new technology utilised by treatment of agent on EPL basis (RESALUT Pro), is progressive, promoting improvement of safety profile and expected clinical effect.

Key words: Essential phospholipids, technology of treatment, active oxygen, hydroperoxides, nitrogen, RESALUT Pro.

Одной из наиболее четко очерченных тенденций последнего времени в области клинической медицины является все более широкое использование лекарств, полученных на основе природных соединений или являющихся сублимированными и обогащенными «минорными» компонентами пищи. Спектр их преимуществ по сравнению с лекарственными препаратами, полученными путем химического синтеза, достаточно представлен: это прежде всего высокий профиль безопасности, практически полное отсутствие побочных реакций, кумуляции в организме и возможности нежелательных лекарственных взаимодействий с другими одновременно вводимыми средствами, а равно влияния на фармакокинетические характеристики последних, отсутствие развития «феномена ускользания рецепторов» при длительном применении и, как следствие, формирования лекарственной толерантности, что не ведет к необходимости периодической коррекции режимов и доз медикаментозной терапии.

Ставшим уже классическим, имеющим более чем полувековую историю применения в клинической практике, примером промышленного производства препаратов, полученных из природного сырья, является создание лекарственных соединений — производных *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФЛ) на основе лецитина, получаемого при разделении фосфатидов бобов сои. Известно, что фосфолипиды представляют собой высокоспециализированные липиды природного происхождения, являющиеся компонентами мембран клеток и клеточных структур живых организмов. Их главная функция состоит в формировании двойного липидного слоя в мембранах. Вследствие своей незаменимости для нормального роста, развития и функционирования всех соматических клеток фосфолипиды получили название «эссенциальных».

Лецитин в естественных условиях представляет собой смесь различных фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин). При этом содержание фосфатидилхолина, который рассматривается в качестве необходимого компонента пищи для многих высших животных, включая человека, в нативной смеси фосфолипидов не превышает 13–20%.

Эволюционно выработанная физиологическая норма потребления ЭФЛ в составе суточного рациона составляет не менее 3000–6000 мг лецитина и 500–1000 мг холина. К сожалению, в развитых странах в последние годы эти цифры имеют тенденцию к снижению и потребление ЭФЛ с пищей часто становится неадекватным физиологическим потребностям. Дело в том, что в пище холин встречается преимущественно в составе лецитинового комплекса, но может быть также и в свободной форме или компонентом

других фосфолипидов (например, сфингомиелина). При этом наиболее богатые естественные источники лецитина и холина содержатся в жирной пище с высокой концентрацией холестерина. На рис. 1 видно, что химическая структура триглицеридов и лецитина довольно близка [5]. Потребление жирной пищи, а следовательно, и ЭФЛ, благодаря реализации национальных программ профилактики атеросклероза неуклонно снижается [18, 20]. Так, в США за последние 20 лет потребление яиц уменьшилось на 20%, красного мяса на 48% [19].

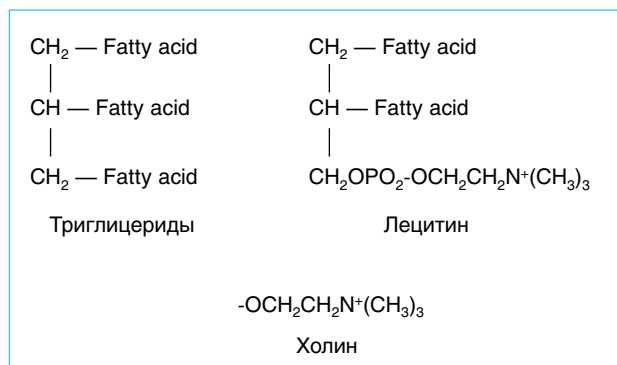


Рис. 1. Молекулярная структура триглицеридов, лецитина и холина

Очевидно, что в условиях соблюдения значительной долей населения в популяции гипохолестериновой диеты, дефицитной по содержанию ЭФЛ, единственно возможным способом «проплыть между Сциллой и Харибдой» является обогащение обедненных животными жирами рационов питания лецитином и холином в виде добавок к пище или в форме капсул (гранул) лекарственных соединений. Для обеспечения терапевтического эффекта в медицине применяется специально разработанная лекарственная субстанция ЭФЛ, очищенная от масел и нежелательных примесей, ведущим активно-действующим началом которой служит полиненасыщенный фосфатидилхолин, содержание которого путем специальной технологической обработки увеличивается в 4–5 раз по сравнению с содержанием в природном лецитине. В этом состоит существенное отличие лекарственной субстанции ЭФЛ от фосфолипидов, содержащихся в живых организмах, где преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты.

История применения фосфолипидов природного происхождения от момента выделения холина до установления клинической эффективности различных форм ЭФЛ во многих областях клиники внутренних болезней (гепатологической, кардиологической, неврологической и др.) насчитывает свыше 150 лет (см. таблицу).

При концентрировании внимания на гастроэнтерологических аспектах становится очевидным, что гепатологические последствия дефицита холи-

Хронология начала применения
и направления использования ЭФЛ при лечении заболеваний человека

Годы	Направления исследования
1862	А. Strecker впервые выявляет наличие холина в тканях молочной железы [17]
1930	Использование холина в составе лецитина для предотвращения ожирения печени у собак, получавших инсулин, — обоснование гепатопротективных свойств ЭФЛ [2]
1940	Предложение термина «липотропные субстанции» применительно к лецитину и холину [3]
1970	Появление работ, обосновывающих преимущества использования лецитина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы [6, 22]
1980	Исследования, посвященные роли лецитина в предотвращении и коррекции интеллектуально-мнестических расстройств [21]
1990	Молекулярно-биологические исследования, посвященные дальнейшему обоснованию роли ЭФЛ для лечения и профилактики заболеваний человека [7, 23, 24]

на в пище могут варьировать в диапазоне от стеатоза до рака печени [13, 14]. Гепатопротективный эффект ЭФЛ хорошо известен, в том числе благодаря работам российских исследователей [1]. Патогенетические основания реализации данного эффекта связаны с тем, что регенераторные свойства печени определяют способность производить новые клеточные мембраны, которые на 65% состоят из фосфолипидов. Вследствие способности встраиваться в поврежденные клеточные мембраны гепатоцитов ЭФЛ способствуют восстановлению и сохранению клеточной структуры печени и ее фосфолипидзависимых enzymатических систем, нормализации функции органа и ферментной активности гепатоцитов, улучшению метаболизма нейтральных жиров и холестерина, белкового обмена, детоксикационной функции, стабилизации физико-химических свойств желчи, замедлению формирования соединительной ткани и развития фиброза.

В этих условиях к возможным механизмам канцерогенетического влияния дефицита холина в пище относят: увеличение клеточной гибели вслед за ростом клеточной пролиферации и регенерации, активацию пероксидации и свободно-радикального повреждения клеточных мембран, формирование избыточного количества диацилглицерола из лецитина с нарушенной структурой, который замещает недостаток холина. При этом из-за дефицита холина и лецитина накапливающиеся в печени триглицериды могут метаболизироваться до диацилглицерола [5]. То, что лецитин и холин являются абсолютно необходимыми для поддержания нормальной функции печени, убедительно подтверждается тем, что у лиц, получавших полусинтетическую диету, дефицитную по холину, в течение нескольких недель развивалось значимое увеличение в крови таких показателей, как аланинаминотрансфераза и гамма-глутамил-транспептидаза [25]. При длительном парентеральном питании с недостаточным содержанием холина и лецитина возникала жировая инфильтрация печени [16]. Напротив, добавление холина

в форме лецитина способствовало обратному развитию у таких пациентов стеатоза печени [4]. Известны классические исследования С.С. Lieber и соавт., в которых бабуины получали питание с высоким содержанием алкоголя и с добавлением и без добавления лецитина в период времени до 8 лет. У 80% особей, не получавших дополнительно лецитин, возник тяжелый фиброз печени, при наличии лецитина в рационе животных фиброз не развивался [11, 12].

Не менее перспективным и оправданным с патогенетической точки зрения является использование холина и лецитина для профилактики и лечения не только алкогольной, но и неалкогольной жировой болезни печени, которая, согласно распространенной точке зрения, является компонентом метаболического синдрома. Известно, например, что холин участвует в метаболизме гомоцистеина, лецитин способствует понижению уровня холестерина в плазме и является ключевым компонентом различных липопротеинов, участвующих в транспорте жиров и холестерина. Получены данные, что соевый лецитин способствует повышению уровня антиатерогенной фракции холестерина липопротеидов высокой плотности и снижает уровень атерогенной фракции холестерина липопротеидов низкой плотности [8, 9, 15]. Холин является также значимой составляющей плазмалогена — фосфолипида, содержащегося в клеточных мембранах кардиомиоцитов.

Коммерческий бренд, разработанный на основе ЭФЛ, был зарегистрирован в начале 50-х годов прошлого века. За прошедший период он обнаружил завидное долголетие, истоки которого базируются на сочетании позитивных результатов в эмпирической клинической практике нескольких поколений врачей и ряде исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. Однако следует признать, что совершенствование лекарственной терапии заболеваний внутренних органов может достигаться не только путем разработки новых лекарственных молекул, но и посредством пред-



Рис. 2. Различия в технологии получения лекарственных субстанций ЭФЛ из бобов сои

ложения инновационных технологических решений, модифицирующих широко известные формы существующих лекарств.

Примером реализации последнего подхода явилось создание нового препарата на основе ЭФЛ, получившего название Резалют Про, представленного на российском рынке компанией «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ» (Германия). При его разработке наряду с сохранением содержания активного ингредиента фосфатидилхолина на уровне 76%, что соответствует его содержанию в других европейских коммерческих препаратах на основе ЭФЛ, фармтехнологами были использованы принципиально новые направления. Так, в отличие от других препаратов на основе ЭФЛ в составе Резалюта Про отсутствуют потенциально опасные для печени и почек, по данным реестра мировой стандартизации, красящие компоненты E171 и E172, а также стабилизатор E487, обычно применяющийся в составе моющих средств и антисептиков. Но наиболее существенным технологическим отличием разработки Резалюта Про представляется то, что при его создании по сравнению с другими коммерческими препаратами на основе ЭФЛ для сушки и обработки биомассы впервые был применен не активный кислород, являющийся мощным окислителем, а жидкий азот: при идентичности первого этапа переработки природного сырья (рис. 2) второй этап предусматривает отсутствие контакта лекарственных субстанций с мощнейшим окислителем кислородом в условиях,

когда сушка, переработка, подготовка к хроматографическому фракционированию осуществляются с использованием жидкого азота. Такое технологическое решение позволяет избежать образования потенциально опасных гидроперекисей и сохранить все заданные полезные свойства нативного продукта. Появление гидроперекисей при использовании кислорода для обработки продуктов ЭФЛ как с участием энзиматических, так и неэнзиматических механизмов является фундаментально обоснованным [10], но, по нашему мнению, изложение этого вопроса выходит за рамки публикации, адресованной прежде всего широкому кругу практикующих врачей.

Использование рассмотренной технологии ложится в основу дополнительных клинических возможностей Резалюта Про: при регистрации препарата помимо гепатопротективного эффекта, свойственного всем лекарственным средствам на основе ЭФЛ, было зарегистрировано и его гипохолестеринемическое действие. Вместе с тем совершенно очевидной является необходимость пострегистрационных исследований Резалюта Про с оценкой, в частности, как гепатопротективных, так и антифибротических свойств, а также показателей, характеризующих состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у больных с заболеваниями гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем.

Список литературы

1. Бугеров А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — № 1. — С. 17–22.
2. Best C.H., Huntsman M.E. Effect of choline on liver fat of rats in various states on nutrition // J. Physiol. — 1935. — Vol. 83. — P. 255–274.
3. Best C.H., Huntsman M.E. The effects of the components of lecithin upon the deposition of fat in the liver // J. Physiol. — 1932. — Vol. 75. — P. 405–412.
4. Buchman A.L., Dubin M., Jenden D. et al. Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 1363–1370.
5. DaCosta K.A., Cochary E.F., Blusztajn J.K. et al. Accumulation of 1,20sn-diradylglycerol with increased membrane-associated protein kinase C may be the mechanism for spontaneous hepatocarcinogenesis in choline deficient rats // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 2100–2105.
6. Davis A. Let's eat right to keep fit. — New York: Penguin, USA, 1970.
7. Davis S.S., Illum L. Use of phospholipids in drug delivery / Eds. G. Cevc, F. Paltauf // Phospholipids: Characterization, metabolism and Novel biological application. — Champaign, IL: American Oil Chemists' Society Press, 1995. — P. 67–79.
8. Hsia S.L., He J.L., Mandel M., Froelich C.W. Lowering serum cholesterol by topical treatment with soy phosphatidylcholine // Presented at: 7th International Congress on Phospholipids; Monday, Sep.9, 1996; Brussels, Belgium.
9. Hsia S.L., He J.L., Nie Y. et al. The hypocholesterolemic and antiatherogenic effects of topically applied phosphatidylcholine in rabbits with heritable hypercholesterolemia // Artery. — 1996. — Vol. 22. — P. 1–23.
10. Lehtinen P., Laakso S. Role of lipid reactions in quality of oat products // Agricultural and food science. — 2004. — Vol. 13. — P. 88–89.
11. Lieber C.S., DeCarli L.M., Mak K.M. et al. Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin // Hepatology. — 1990. — Vol. 12. — P. 1390–1398.
12. Lieber C.S., Robins S.J., Li J. et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 152–159.
13. Locker J., Reddy T.V., Lombardi B. DNA methylation and hepatocarcinogenesis in rats fed a choline-devoid diet // Carcinogenesis. — 1986. — Vol. 7. — P. 1309–1312.
14. Newberne P.M., Rogers A.E. Labile methyl groups and the promotion of cancer // Am. J. Clin. Nutr. — 1986. — Vol. 6. — P. 407–432.
15. O'Brien B.C., Andrews V.G. Influence of dietary egg and soybean phospholipids and triacylglycerols on human serum lipoproteins // Lipids. — 1993. — Vol. 28. — P. 7–12.
16. Sheard N.F., Tayek J.A., Bistrrian B.R. et al. Plasma choline concentration in humans fed parenterally // Am. J. Clin. Nutr. — 1986. — Vol. 43. — P. 219–224.
17. Streckner A. Uber einige neue Bestandtheile der Schweingalle // Ann. Chem. Pharmacie. — 1862. — Vol. 123. — P. 353–360.
18. USDA. Continuing Survey of food intakes by individuals, 1989–91. — Washington, DC: United States Department of Agriculture, 1992.
19. USDA. USDA Nationwide Food Consumption Survey, 1977–78. — Washington, DC: United States Department of Agriculture, 1979.
20. Wurtman R.T. Phosphatidylcholine in neurologic disorders // Choline phospholipids: molecular mechanisms for human disease. Satellite conference, University of North Carolina/American Institute of Nutrition; Friday, Apr. 3, 1992; San Diego, CA.
21. Yates J. Lecithin works wonders // Prevention. February. — 1980. — Vol. 32. — P. 55–59.
22. Zeisei S.H. Choline / Eds. M.E. Shils, J.A. Olson, M. Shike. Modern nutrition in health and disease. — 8th ed. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. — P. 449–458.
23. Zeisei S.H. Choline phospholipids: signal transduction and carcinogenesis // FASEB J. — 1993. — Vol.7. — P. 551–557.
24. Zeisei S.H. Choline: an important nutrient in brain development, liver function and carcinogenesis // J. Am. Coll. Nutr. — 1992. — Vol. 11. — P. 473–481.
25. Zeisei S.H., DaCosta K.A., Franklin P.D. Choline, an essential nutrient for humans // FASEB J. — 1991. — Vol. 5. — P. 2093–2098.