

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.26.77.007>

АМАРАНТ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ СКВАЛЕНА

М.А. Джавахян, доктор фарм. наук, доцент ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), главный научный сотрудник ФГБНУ ВО «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, akorovatarina13@mail.ru

Л.И. Магомедова, младший научный сотрудник ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, magomedova@vilarnii.ru

К.Ю. Алешникова, канд. фарм. наук, научный сотрудник ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва, k.alesnikova@yandex.ru

Д.В. Куркин, доктор фарм. наук, директор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва, strannik986@mail.ru

А.И. Робертус, канд. биол. наук, заведующая лабораторией УЭФ ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва

А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, проректор ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва

Ю.В. Асатуров, аспирант ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, yurasaturov@gmail.com

В настоящее время поиск новых источников получения биологически активных веществ остается актуальным направлением фармацевтической науки. Одним из перспективных объектов исследования являются растения рода Амарант (*Amaranthus*). Семена растений данного рода содержат уникальный набор компонентов липофильного характера, особого внимания среди которых заслуживает сквален. В представленной статье обобщены данные литературы по способам получения масла, липофильных экстрактов и сквалена из семян амаранта. Уделено внимание фармакологическим свойствам сквалена и направлениям разработки лекарственных форм на его основе. Описаны методы качественного и количественного анализа сквалена.

В результате анализа данных литературы показано, что среди растительных объектов амарант является наиболее ценным источником получения сквалена, содержание которого в его семенах достигает 8%. Благодаря своей структуре сквален оказывает выраженное антиоксидантное действие, в связи с чем представляет интерес для исследования в качестве компонента лечебных, профилактических и косметических средств.

Ключевые слова: амарант, амарантовое масло, сквален, адьювант, вакцина, эффект, сверхкритический CO₂ экстракт

В настоящее время одной из важнейших задач фармацевтической технологии

является создание эффективных лекарственных форм с новыми действующими веществами. На сегодняшний день большую часть ассортимента лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, занимают синтетические препараты. Такие лекарственные средства оказывают направленное действие, вместе с тем обладают широким спектром побочных эффектов.

В свою очередь, лекарственные растительные препараты (ЛРП) содержат в своем составе, как правило, комплекс биологически активных веществ (БАВ), обеспечивающих разностороннее воздействие на патологический процесс при минимальном проявлении побочных реакций. Данные свойства лекарственных средств растительного происхождения позволяют эффективно их использовать при длительном лечении, а также в профилактических целях.

В связи с этим поиск новых источников биологически активных веществ и разработка на их основе эффективных лекарственных средств – актуальное направление фармацевтической науки.

Одним из перспективных объектов исследования являются растения рода Амарант (*Amaranthus*). Промышленное значение на данный момент имеют амарант хвостатый, амарант багряный и амарант темный.

Анализ данных по химическому составу показал, что семена амаранта содержат в среднем 14,0–20,0% белка, 5,8–9,7% липидов и 3,9–16,5% пищевых волокон [1]. Количество жирного масла в семенах амаранта в зависимости от его вида и сорта колеблется от 2,0 до 17,0% в пересчете на сухое вещество. При светлой окраске семян амаранта их маслянистость составляет в среднем 7,5–9,7%, при темной окраске – меньше: 5,8–6,8%. Масло, выделенное из семян амаранта, имеет желтый цвет и характеризуется специфическим составом.

Важнейшими компонентами амарантового масла являются токоферол (витамин Е) и фосфолипиды (до 10%) [1,2]. При этом содержание линолевой кислоты составляет до 50% от суммы жирных кислот, содержащихся в масле (табл. 1) [3,4].

Однако интерес к растениям рода Амарант обусловлен прежде всего накоплением в их семенах сквалена, содержание которого в масле и экстрактах семян амаранта доходит до 8% [1,5].

Наличие в семенах амаранта вышеперечисленных веществ обуславливает его ценность и определяет широкое применение в медицине, сельском хозяйстве, косметологии.

Экстракт из семян амаранта используют как самостоятельно, так и при производстве комбинированных молочных напитков и специального питания для лиц с повышенной чувствительностью к белкам коровьего молока [1,3]. Вследствие наличия двух важных антиоксидантов – витамина А и каротина – амарант рекомендуют использовать в диете диабетических больных и для изготовления специализированных продуктов диетического питания и пищевых смесей общего назначения [6,7]. Ввиду низкого содержания глютена амарант может быть ценным и полезным продуктом для больных аллергией и целиакией [2,4].

Особую ценность представляет масло амаранта. Обзор данных литературы показывает, что содержащиеся в его составе биологически активные метаболиты способны регулировать липидный обмен и уровень ненасыщенных жирных кислот в крови [8–10], подавлять рост опухоли, оказывать мембраностабилизирующее, противовоспалительное и анальгезирующее действие в терапевтической стоматологии [3,11,12], воздействовать положительно при атеросклерозе, заболеваниях сердца и гипертензии, гиперлипидемии [13–17]. Амарантовое масло запатентовано как иммуностимулирующее средство, которое может быть использовано для коррекции

Таблица 1

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ СЕМЯН АМАРАНТА

Биологически активные соединения	Содержание, %
Белки	14,0–20,0
Липиды	5,8–9,7
Пищевые волокна	3,9–16,5
Жирное масло (в пересчете на сухое вещество): светлая окраска семян	2,0 до 17,0 7,5–9,7
темная окраска семян	5,8–6,8
Фосфолипиды	до 10
Жирные кислоты: миристиновая	C16:0–20,0–27,0
пальмитиновая	C16:0–20,0–27,0
стеариновая	C18:0–0,5–1,0
арахиновая (эйкозановая)	C20:0–0,4–0,8
бегеновая	C22:0–0,1–0,2
мононенасыщенная олеиновая кислота	C18:1–9-цис – 2,1–3,9
Полиненасыщенные кислоты: линолевая	C18:2–9-цис, 12-цис – 21,8–23,3
линоленовая	C18:3–9-цис, 12-цис, 15-цис – 44,1–51,4
неидентифицированные	14,5–17,1

иммунодефицитных состояний при лечении заболеваний различной этиологии: сердечно-сосудистых, онкологических, нарушения обмена веществ, эрозийно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, псориаза, нейродермита [3,18,19].

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МАСЛА ИЗ ЭКСТРАКТОВ АМАРАНТА

Для получения масла амаранта используют рафинированные или дезодорированные растительные масла [13,14].

Для увеличения скорости извлечения и выхода масла семена предварительно измельчают, очищают от шелухи и примесей, высушивают и измельчают. Затем увлажняют и прогревают в термостате при температуре

90°C. Через полученную мезгу пропускают рафинированное масло и экстрагируют при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 15–25 дней при различном соотношении сырья и масла, затем масло отжимают.

Для получения масла также используют в качестве экстрагента петролейный эфир, содержащий 0,01% бутилированного гидрокситолуола в качестве антиоксиданта на установке для экстракции/десольвентизации Soxtec System HT6 [14].

Кроме того, для извлечения масла амаранта используют систему растворителей «хлороформ – метанол – вода» при массовом соотношении растворитель/сырье 20:1 [15]. Несмотря на то что этот метод широко используется для извлечения липидов из тканей животных, растений и бактерий, эффективность получения масла из семян амаранта невысока

по сравнению с другими способами. Другим недостатком этого способа полной экстракции масла является то, что для удаления загрязнений, вносимых смешанным растворителем, требуется много растворителя и времени [16].

Один из перспективных методов получения масла амаранта – CO_2 -экстракция. Преимуществами данного метода являются экологичность, экономическая целесообразность и технологичность. Оптимальные условия экстрагирования при температуре выше 31°C и давлении более 71 атм. способствуют разрушению клеточных мембран и обеспечивают максимальный контакт растворителя с содержимым растительных клеток и извлечению БАВ.

В научной публикации He H.P., Corke H., Cai J.G. имеются сведения о линейной зависимости выхода масла и начальной скорости извлечения от увеличения расхода CK CO_2 с 1 до 2 л/мин. Выход масла при использовании параметров составляет 4,77 г масла на 100 г семян при 40°C и 250 бар, что позволяет избежать разрушения термолабильных соединений [17].

Сравнительный анализ методов экстракции петролейным эфиром и сверхкритическим диоксидом углерода показал, что сверхкритическая CO_2 -экстракция представляется наиболее эффективной, а варьирование условий экстрагирования способствует избирательному извлечению некоторых соединений, представляющих интерес [16].

СВОЙСТВА СКВАЛЕНА

Сквален (2,6,10,15,19,23-гексаметил-2,6,10,14,18,22-тетракозагексаен) – $(\text{C}_{30}\text{H}_{50})$ – природный ациклический тритерпен с шестью двойными связями [18].

Впервые был получен доктором Цудзимото в 1903 году; название получил от латинского *Squalus spp.* – акулы, из жира печени которой

был впервые выделен [18]. Жировая фракция печени акулы (20–25% массы тела) содержит 40% сквалена. Сквален содержится в маслах оливы, пальмы, амаранте, зародышах пшеницы, моркови, люцерне, бузине и салате, плесени *Phycomyces blakesleeanus* [19].

Углеводород в составе молекулы придает ей гидрофобный характер; коэффициент распределения октанол/вода ($\log P$) и растворимость сквалена в воде составляют 10,67 и 0,124 мг/л соответственно [20]. Жидкое при комнатной температуре масло имеет вязкость ~ 11 сП, поверхностное натяжение ~ 32 мН/м, плотность 0,858 г/мл [21]. Рентгеновская кристаллическая структура сквалена указывает на симметричную растянутую конформацию [22].

Сквален образуется под действием скваленсинтазы из двух единиц фарнезилпирофосфата и принимает участие в обмене веществ в качестве предшественника для синтеза стероидов; по структуре очень похож на бета-каротин, коэнзим Q10, витамины K1, E и D.

В экспериментах *in vivo* доказано антиоксидантное действие. В экспериментах Сентилкумара и др. (2006) было показано, что добавление сквалена к пище нормализует антиоксидантные системы организма крыс после интоксикации циклофосфамидом [23].

В исследованиях Aguilera et al. (2005) продемонстрировано, что сквален может уменьшать негативное действие алкоголя на метаболизм липидов, дегенерацию сетчатки. В этих же исследованиях было показано протективное действие сквалена в отношении негативного влияния алкоголя на течение беременности [24].

Сквален рассматривается учеными в качестве средства, препятствующего развитию болезни Паркинсона [25].

При исследовании эффектов перорального введения сквалена или сквалана в опытах *in vivo* на модели болезни Паркинсона, вызванной с помощью интрацеребровентрикулярной инъекции 6-гидроксидамина

(6-ГД), было показано, что введение сквалена за 7 дней до и через 7 дней после одной инъекции 6-ГД предотвращало снижение уровня стриарного дофамина, но такое же введение сквалана повышало его токсичность. В свою очередь, введение сквалена и сквалана в течение 7 дней не изменяло активности каталазы, глутатионпероксидазы или супероксиддисмутазы в стриатуме. Сквалан повышал реактивность тиобарбитуровой кислоты, реактива перекисного окисления липидов, в стриатуме. И сквалан, и сквален увеличивали соотношение линолевой/линоленовой кислоты в полосатом теле. Эти результаты позволяют предположить, что их введение вызывает аналогичные изменения в составе жирных кислот и не влияет на активность ферментов, поглощающих активный кислород, в стриатуме. Однако сквалан увеличивает окислительное повреждение полосатого тела и усугубляет токсичность 6-ГД, тогда как сквален предотвращает ее [25].

Ван Дуурен и Гольдшмидт (1976) обнаружили, что олеиновая кислота или сквален ослабляют канцерогенный эффект бензо(а)пирена, 7,12-диметилбенз[а]антрацена и 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата [26,27] (Murakoshi et al., 1992). В работе Ямагучи и др. (1985) сформулировано предположение, что сквален может усиливать действие некоторых противоопухолевых средств (3-[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)-метил]-1-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (ACNU), адриамицина, 5-фторурацила, блеомицина и цис-диамминдихлорплатина) [28]. Рао и др. (1998) сообщили, что сквален, поступающий с пищей, значительно снижает ранние неопластические поражения (скрытые аберрантные очаги) толстой кишки, индуцируемые введением азоксиметана [29]. В исследованиях Smith et al. (1998) пероральное введение сквалена значительно подавляло онкогенез молочной железы у мышей, вызванный введением 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-

1-бутанона. О радиопротекторном действии сквалена было сообщено Storm et al. (1993). Основываясь на результатах исследований, можно сделать некоторые предположения о наличии у сквалена химио- и радиопротективных свойств, способности подавлять онкогенез, потенцировать действие противоопухолевых средств [30,31].

Добавление сквалена в рацион животных снижало уровень холестерина и триглицеридов, что указывает на потенциал применения совместно с препаратами, снижающими уровень холестерина. В опытах *in vivo* на мышах с дислипидемией, вызванной диетой, богатой холестерином и сахаром, было показано, что сквален снижает уровень холестерина и повышает содержание липопротеинов высокой плотности, проявляя тем самым гиполипидемические свойства [32].

В до- и клинических исследованиях было установлено, что сквален оказывает положительное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях, аналогично статинам ингибируя редуктазу 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (ГМГ-КоА) в печени [33].

Скваленсинтаза модулирует первый обязательный этап биосинтеза холестерина в печени. Скваленэпоксидаза и оксидоскваленциклаза действуют дистально по отношению к скваленсинтазе. Были разработаны фармакологические ингибиторы этих ферментов, которые могут снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и уменьшать побочный эффект миопатии, наблюдаемый при ингибировании HMG-CoA.

В качестве компонентов дерматологических средств сквален активно используется в косметологии, оказывая смягчающее, увлажняющее, антиоксидантное и противоопухолевое действие. Сквален также используется в качестве материала или добавки в носителях для местного применения, таких как липидные эмульсии и наноструктурированные липидные носители.

Также сквален исследовали в качестве модификатора высвобождения лекарственных средств, действующего по механизму эмульгирования или конъюгации. Так, в исследовании Ванг и др. (2008) было показано, что эмульсия сквалена, стабилизированная фосфатидилэтанололамином или плуроником F68, продлевает высвобождение пролекарства морфина (*in vitro*) [34]. Эмульсии на основе сквалена показали эффективность в доставке липофильных эфирных пролекарств налбуфина, а также их применение увеличивало проницаемость кожи для инкапсулированного псоралена (Ванг и др., 2008; Ванг и др., 2006) [35]. Эмульсии способствуют растворению липофильных препаратов и обеспечивают стабильность, связывая их с гидрофобной масляной фазой. Эмульгирующие свойства сквалена используются в фармацевтической промышленности в качестве адъюванта в вакцинах, в том числе против малярии, ВИЧ, вируса герпеса, цитомегаловируса, папилломавируса, вируса гриппа и COVID-19.

Изучение иммуногенности сквалена, поводом к чему послужила история с американскими военными, которым ввели вакцину от сибирской язвы и у которых впоследствии развились побочные эффекты и были обнаружены антитела к сквалену, выявило его низкий иммуногенный потенциал.

AS03 (от «Adjuvant System 03»; 10,69 мг сквалена, 11,86 мг DL- α -токоферола, 4,86 мг полисорбата 80) – это торговое название иммунологического адъюванта на основе сквалена, который используется в различных вакцинах (Pandemrix против пандемического гриппа A/H1N1, Ageranrix и Q-pan для гриппа H5N1).

В систематическом обзоре Дж. Кевин Инь (2009) показал, что вакцины с адъювантами на основе сквалена вызывают лучший иммунный ответ [36].

Конъюгаты «липид – лекарство» обладают выраженным фармакологическим эффектом

и низкой токсичностью. Примером может служить конъюгирование сквалена с аналогами противоопухолевых (гемцитабин (2,20-дифтордезоксицитидин)) и противовирусных средств, что позволяет получать наноансамбли диаметром 100–300 нм. Комплекс «сквален – гемцитабин» метаболизируется медленнее гемцитабина, что позволяет использовать его в меньших дозах. Также этот комплекс проявил большую цитотоксичность в отношении клеток карциномы носоглотки человека (KB-3) и карциномы молочной железы человека (MCF7; Couvreur et al., 2006) [37].

Конъюгация аденозина со скваленом с образованием сквален-аденозиновых наночастиц значительно улучшила фармакологическую эффективность аденозина в качестве нейропротекторного средства при инсульте и травмах спинного мозга. Аденозин после высвобождения из комплекса внутри клетки взаимодействует с рецепторами (связывание с человеческими AP до 100 мкМ). Поглощение конъюгата клетками HerG2 не зависит от переносчиков нуклеозидов, но опосредованно – рецепторами липопротеинов низкой плотности. После проникновения в клетку действуют как внутриклеточный резервуар аденозина с последующим устойчивым высвобождением нуклеозида во внеклеточную среду. Это приводит к паракриноподобной активации пути AP, о чем свидетельствуют колебания вторичного мессенджера цАМФ. Эти исследования важны для понимания и расширения возможностей фармацевтического использования данной наночастицы.

Сквален усиливает элиминацию липофильных ксенобиотиков ([¹⁴C] гексахлорбензол) и некоторых лекарственных препаратов – теofilлина и стрихнина (Kamimura et al., 1992) [38].

Протективное действие сквалена отмечено в отношении бактериальных и грибковых инфекций, выявлено положительное действие при ксерозе и атопическом дерматите после

различных поражений кожи (Новицкий и Бараска-Рыбак, 2007) [39].

В исследовании Achiraman S. (2011) установлено, что у крыс сквален является специфичным для самок хемосигналом, привлекающим самцов, при этом важную роль в восприятии сквалена играет обонятельно-вомероназальная система животных [40].

В организме человека сквален играет роль регулятора липидного и стероидного обмена, будучи предшественником целого ряда стероидных гормонов, холестерина и витамина D; является обязательным компонентом сальных желез подкожной клетчатки, при повреждении которой его концентрация резко возрастает, что свидетельствует о его защитной функции [1].

Известно, что за счет гидрирования двойных связей сквален превращается в сквалан. Это соединение, так же как и сквален, является компонентом кожного сала человека. Сквален быстро окисляется при контакте с воздухом, в отличие от сквалана, который более устойчив и химически инертен. Доказаны смягчающее и увлажняющее действия сквалана, что позволяет его также применять в нутрицевтической и косметологической области наряду с ненасыщенным родственником – скваленом [41,42].

Биологические и физико-химические свойства сквалена определяют его ценность в фармацевтической промышленности. В последнее время актуальными становятся вопросы фармацевтической экологии, в том числе бережного отношения к природным ресурсам, потребляемым человеком. Так, при разработке вакцин от новой коронавирусной инфекции сквален традиционно использовали в качестве адьюванта. Разработка вакцин против COVID-19 стала сверхзадачей для многих фармацевтических компаний, в результате чего количество требуемого сквалена резко превысило возможности производителей (в настоящее время его получают из растительных

и биологических источников, биотехнологическим и синтетическим путем). В результате возникшего дефицита спрос на сквален резко повысился, что побудило людей к поиску новых источников его получения. Защитники природы в этот период сигнализировали о резком сокращении популяции акул, что было связано с их повсеместным выловом с целью получения сквалена [43–45].

Необходимо отметить, что с точки зрения фармацевтической промышленности синтетический сквален более предпочтителен, чем природный, ввиду более стандартных физико-химических и количественных характеристик, что экономит время и расходы на проведение контрольно-аналитических исследований и более удобно при взаимодействии с регулирующими органами. С другой стороны, сквален из природных источников стоит дешевле и может применяться в сферах, где регулирующие стандарты менее строгие. Растительные источники сквалена и родственных ему соединений более предпочтительны биологическим, поскольку в меньшей степени влияют на экологическую обстановку и не нарушают функционирование локальных экосистем, более выгодны с экономической точки зрения. Поэтому разработка и совершенствование методов культивирования, заготовки и обработки растительного сырья, содержащего сквален, является актуальной задачей современной фармации.

МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКВАЛЕНА

На базе лаборатории РХТУ им. Д.И. Менделеева был разработан экспресс-метод качественного и количественного анализа сквалена в масле амаранта с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках с силикагелем марки Sorbfil. В качестве подвижной

фазы использована система растворителей «гексан – хлороформ» в соотношении 3:1. В качестве детектирующего реагента выбран йод и 5% метанольный раствор фосфорномолибденовой кислоты для фиксации и предотвращения размытия пятен [46].

Для количественного анализа сквалена в масле амаранта используют метод абсолютной градуировки по логарифмической зависимости концентрации сквалена от площади его пятна на хроматограмме [46].

Наиболее чувствительным методом количественного определения из них является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [46,47]. В настоящее время разработаны методики ВЭЖХ-анализа данного соединения с использованием С8 или С18 колонок. В качестве подвижных фаз используются метанол, смесь метанола и ТГФ (тетрагидрофуран), ацетонитрил и смесь «метилтретбутиловый эфир – пропанол-2» в соотношении 80:20 [12–15].

Для количественного определения сквалена применялся метод градуировочного графика. При построении графика использовались концентрации стандартного образца сквалена в диапазоне 0,01–0,1 мкг/мл, что перекрывает весь возможный диапазон содержания сквалена в растительных маслах [46, 48].

Одним из перспективных методов качественного и количественного анализа сквалена является спектрофотометрия.

ВЫВОДЫ

Необходимость совершенствования системы лекарственного обеспечения населения путем решения проблемы развития отечественной фармацевтической промышленности и создания лекарственных препаратов для медицинского применения с использованием потенциала растений, произрастающих на территории РФ, нашла отражение в дорожной

карте по направлению «Превентивная медицина» Национальной технологической инициативы в период с 2017-го по 2035 год.

Широкий спектр фармакологической активности БАВ растений позволяет использовать их в качестве источников получения субстанций для производства лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что субстанции растительного происхождения отличаются от субстанций, полученных из различных органов животных, являются возобновляемыми источниками. Яркий пример – сквален, впервые выделенный из жира печени акулы. Однако его получение может привести к потере вида. По данным американских ученых, для создания вакцины необходимо 500 тысяч акул. В связи с этим для предотвращения нарушения морского биоразнообразия, а также с целью соблюдения этических норм поиск возобновляемых источников получения сквалена является перспективным направлением фармацевтической науки. В настоящее время фармацевтическая промышленность отдает предпочтение синтетическому сквалену ввиду его стабильных показателей качества. Однако экономическая доступность и относительно низкая безопасность процессов производства субстанций из растительного сырья не нарушает функционирования локальных экосистем. Поэтому разработка и совершенствование методов культивирования, заготовки и обработки растительного сырья, содержащего сквален, а также разработка лекарственных препаратов на его основе является актуальной задачей современной фармации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шмалько Н.А. Амарант – перспективная пищевая культура XXI века / Н.А. Шмалько, Ю.Ф. Росляков, Л.К. Бочкова // Наука Кубани. – 2007. – Прил. – С. 6–13.

2. Urubkov S., Khovanskaya S. et al. *Amaranth in Diet Therapy of Children with Gluten Intolerance* // *Food Processing: Techniques and Technology*. – 2019. – Vol. 49, №2. – P. 253–261.
3. Поткин Н.А. Проблемы разработки функциональных продуктов на основе семян амаранта // *Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: мат-лы III Всерос. конф.* – Барнаул, 2007. Кн. 3. – С. 249–254.
4. Дергаусов В.И. Амарант – культура перспективная // *Масла и жиры*. – 2006. – №2. – С. 7–8.
5. Chmelík Z., Šnejdrlová M., Vrablík M. *Amaranth as a potential dietary adjunct of lifestyle modification to improve cardiovascular risk profile* // *Nutr. Res.* 2019 Dec; 72: 36–45. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.09.006. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31757630.
6. Железнов А.В., Солоненко Л.П., Железнова Н.Б. Амарант – перспективная пищевая и кормовая культура многоцелевого использования для Западной Сибири // *Пища. Экология. Качество*. – Новосибирск. – 2001. – С. 44–45.
7. Vasanthamani G., Rema N. *Vitamin A nutritional status of selected diabetic patients* // *Indian J. Nutr. Diet.* – 2006. – Vol. 43. – P. 372–377.
8. Као Тху Хуе, Нгуен Тху Минь, Ханг Л.Н. Т., Спиридович Е.В., Алексеева Е.И. Изучение биохимического состава сырья амаранта // *Вестник АГТУ*. – 2015. – №1(59). – С. 12–18.
9. Офицеров Е.Н., Костин В.И. Углеводы амаранта и их практическое использование. – Ульяновск, 1999. – 183 с.
10. Офицеров Е.Н. Амарант – перспективное сырье для пищевой и фармацевтической промышленности // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. 2001–2002. Т. 2, №5–8. С. 1–4.
11. Применение амарантового масла в терапевтической стоматологии / К.М. Резников и др. // *Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств: тезисы докладов Всероссийской научной конференции*. – Санкт-Петербург, 1996. – С. 155.
12. Дзюба В.Ф., Сафонова Е.Ф., Фролова И.В. Биофармацевтические исследования лекарственных форм с маслом амаранта // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2007. №2. С. 145–150.
13. Способ получения масляных экстрактов из растительного сырья [Электронный ресурс]. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2109038C1_19980420.pdf (дата обращения: 29.04.2022).
14. Михеева Л.А., Брынских Г.Т., Якубова А.Р. Экстракция амарантового масла и изучение его физико-химических свойств // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2014. – №3. – С. 127–132.
15. He H.P., Cai Y., Sun M., Corke H. *Extraction and purification of squalene from amaranthus grain* // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2002. – Vol. 50, №2. – P. 368–372.
16. Bligh E.G., Dyer W.J. *A rapid method of total lipid extraction and purification* // *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. – 1959. – Vol. 37, №8. – P. 911–917.
17. He H.P., Corke H., Cai J.G. *Supercritical carbon dioxide extraction of oil and squalene from amaranthus grain* // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2003. – Vol. 51, №27. – P. 7921–7925.
18. Huang Z.R., Lin Y.K., Fang J.Y. *Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: potential uses in cosmetic dermatology* // *Molecules*. 2009 Jan 23; 14(1): 540–54. DOI: 10.3390/molecules14010540. PMID: 19169201; PMCID: PMC6253993.
19. Alam S.Q., Brossard J., Mackinney G. *Detection and estimation of squalene in leaves* // *Nature*, 1962, 194, 479–480.
20. Deiana M., Corongui F.P., Dessi M.A., Scano P., Casu M., Lai A. *NMR determination of site-specific deuterium distribution (SNIF-NMR) in*

- squalene from different sources // *Magn. Reson. Chem.* 2001, 39, 29–32.
21. Kelly G.S. Squalene and its potential clinical uses // *Alter. Med. Rev.* 1999, 4, 29–36.
 22. Tetko I.V., Gasteiger J., Todeschini R., Mauri A., Livingstone D., Ertl P., Palyulin V.A., Radchenko E.V., Zefirov N.S., Makarenko A.S., Tanchuk V.Y., Prokopenko V.V. Virtual computational chemistry laboratory – design and description // *J. Comput. Aid. Mol. Des.* 2005, 19, 453–463.
 23. Whittenton J., Harendra S., Pitchumani R., Mohanty K., Vipulanandan C., Thevananther S. Evaluation of asymmetric liposomal nanoparticles for encapsulation of polynucleotides // *Langmuir*, 2008, 24, 8533–8540.
 24. Chung H., Kim T.W., Kwon M., Kwon I.C., Jeong S.Y. Oil components modulate physical characteristics and function of the natural oil emulsions as drug or gene delivery system // *J. Control. Release*, 2001, 71, 339–350.
 25. Vogel F.R., Powell M.F. A compendium of vaccine adjuvants and excipients. In *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*; Powell M.F., Newman M.J., Eds.; Plenum Press. – New York, NY, USA, 1995; pp. 141–228.
 26. Ernst J., Sheldrick W.S., Fuhrhop J.H. The crystal structure of squalene // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 778.
 27. Senthilkumar S., Yogeeta S.K., Subashini R., Devaki T. (2006) Attenuation of cyclophosphamide induced toxicity by squalene in experimental rats // *Chem. Biol. Interact.* 160, 252–260.
 28. Aguilera Y., Dorado M.E., Prada F.A., Martinez J.J., Quesada A., Ruiz-Gutierrez V. (2005) The protective role of squalene in alcohol damage in the chick embryo retina // *Exp. Eye Res.* 80, 535–543.
 29. Kabuto H., Yamanushi T.T., Janjua N. et al. Effects of squalene/squalane on dopamine levels, antioxidant enzyme activity, and fatty acid composition in the striatum of Parkinson's disease mouse model // *Journal of Oleo Science*. – 2013. – Vol. 62, №1. – P. 21–28.
 30. Van Duuren B., Goldschmidt B. (1976) Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis // *J. Natl. Cancer Inst.* 56, 1237–1242.
 31. Murakoshi M., Nishino H., Tokuda H., Iwashima A., Okuzumi J., Kitano H., Iwasaki R. (1992) Inhibition by squalene of the tumor promoting activity of 12 o-tetradecanoylphorbol-13 acetate in mouse skin carcinogenesis // *Int. J. Cancer.* 52, 950–952.
 32. Yamaguchi T., Nakagawa M., Hidaka K., Yoshida T., Sasaki T., Akiyama S.I., Kuwano M. (1985) Potentiation by squalene of anti-tumor effect of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl) – nitrosourea in a murine tumor system // *Japan J. Cancer Res.* 76, 1021–1026.
 33. Rao C.V., Newmark H.L., Reddy B.S. (1998) Chemopreventive effect of squalene on colon cancer // *Carcinogenesis*, 19, 287–290.
 34. Smith T.J., Yang G., Seril D.N., Liao J., Kim S. (1998) Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene // *Carcinogenesis*. 19, 703–706.
 35. Storm H.M., Oh S.Y., Kimler B.F., Norton S. (1993) Radioprotection of mice by dietary squalene // *Lipids*. 28, 555–559.
 36. Kelly G.S. Squalene and its potential clinical uses // *Altern. Med. Rev.* 1999 Feb; 4(1): 29–36. PMID: 9988781.
 37. Ibrahim N., Fairus S., Zulfarina M.S., Naina Mohamed I. The Efficacy of Squalene in Cardiovascular Disease Risk – A Systematic Review // *Nutrients*. 2020 Feb 5; 12(2): 414. DOI: 10.3390/nu12020414. PMID: 32033387; PMCID: PMC7071298.
 38. Wang J.J., Sung K., Yeh C.H., Fang J.Y. (2008) The delivery and antinociceptive effects of morphine and its ester prodrugs from lipid emulsions // *Int. J. Pharm.* 353, 95–104.
 39. Wang J.J., Sung K., Hu O.Y. P., Yeh C.H., Fang J.Y. (2006) Submicron lipid emulsion as a drug delivery system for nalbuphine and

- its prodrugs // *J. Control. Release.* 115, 140–149.
40. Yin J.K., Khandaker G., Rashid H., Heron L., Ridda, I., Booy R. (2011) Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis // *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 5: 299–305. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00229.x>
 41. Couvreur P., Stella B., Reddy L.H., Hillaireau H., Dubernet C., Desmaele D., Lepetre Mouelhi S., Rocco F., Dereuddre-Bosquet N., Clayette P. (2006) Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics // *Nano. Lett.* 6, 2544–2548.
 42. Kamimura H., Koga N., Oguri K., Yoshimura H. (1992) Enhanced elimination of theophylline, phenobarbital and strychnine from the bodies of rats and mice by squalene treatment // *J. Pharmacobiodyn.* 15, 215–221.
 43. Nowicki R., Baranska-Rybak W. (2007) Shark liver oil as a supporting therapy in atopic dermatitis // *Pol. Merkur. Lekarski.* 22, 312–313.
 44. Kim S.K., Karadeniz F. Biological importance and applications of squalene and squalane // *Adv. Food Nutr. Res.* 2012; 65: 223–33. DOI: 10.1016/B978-0-12-416003-3.00014-7. PMID: 22361190.
 45. Achiraman S., Archunan G., Abirami B., Kokilavani P., Suriyakalaa U., SankarGanesh D., Kamalakkannan S., Kannan S., Habara Y., Sankar R. Increased squalene concentrations in the clitoral gland during the estrous cycle in rats: an estrus-indicating scent mark? // *Theriogenology.* 2011 Dec; 76(9): 1676–83. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2011.06.033. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21924481.
 46. Allison A.C. Squalene and squalane emulsions as adjuvants // *Methods (San Diego, Calif.)*. – 1999. – Vol. 19, №1. – P. 87–93.
 47. Hauß T., Dante S., Dencher N.A., Haines T.H. Squalene is in the midplane of the lipid bilayer: Implications for its function as a proton permeability barrier // *Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics.* – 2002. – Vol. 1556, №2–3. – P. 149–154.
 48. Zhang A., Xie Y., He Y., Wang W., Sen B., Wang G. Bio-based squalene production by *Aurantiochytrium sp.* through optimization of culture conditions, and elucidation of the putative biosynthetic pathway genes // *Bioresour. Technol.* 2019 Sep; 287:121415. DOI: 10.1016/j.biortech.2019.121415. Epub 2019 May 4. PMID: 31078814.
 49. Valachovič M., Hapala I. Biosynthetic Approaches to Squalene Production: The Case of Yeast // *Methods Mol. Biol.* 2017; 1494: 95–106. DOI: 10.1007/978-1-4939-6445-1_7. PMID: 27718188.
 50. <https://www.emergency-live.com/news/squalene-and-coronavirus-vaccine-will-covid-19-endanger-lives-of-half-a-million-sharks/>
 51. Grigoriadou D., Androulaki A., Psomiadoub E., Tsimidou M.Z. Solid phase extraction in the analysis of squalene and tocopherols in olive oil // *Food Chemistry.* 2007. – V. 105. – P. 675–680.
 52. Spanggord R.J., Wu B., Sun M. et al. Development and application of an analytical method for the determination of squalene in formulations of anthrax vaccine adsorbed // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2002. – Vol. 29, 1–2. – P. 183–193.
 53. Максудов Р.Н., Терамасов Е.Н., Новиков А.Е., Трионг Нам Хунг, Гумеров Ф.М. Исследование экстракции масла из семян амаранта и измерение растворимости сквалена в сверхкритическом диоксиде углерода // *Вестник Казанского технологического университета.* – 2004. – №1. – С. 279–285.

AMARANTHIS IS A PROMISING SOURCE FOR OBTAINING SQUALENE (REVIEW)

M.A. Dzhavakhyan^{1,2}, L.I. Magomedova¹, K.Yu. Aleshnikova², D.V. Kurkin², A.I. Robertus², A.A. Markaryan², Y.V. Asaturov¹

¹ All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Currently, the search for new sources of obtaining biologically active substances remains an urgent area of pharmaceutical science. One of the promising research objects is plants of the genus Amaranthus. Seeds of plants of this genus contain a unique set of components of a lipophilic nature, of which squalene deserves special attention. The presented article summarizes the literature data on methods of producing oil, lipophilic extracts and squalene from amaranth seeds. Attention was paid to the pharmacological properties of squalene and the directions of development of dosage forms based on it. Methods of qualitative and quantitative analysis of squalene are described. As a result of the analysis of the literature data, it was shown that among plant objects amaranth is the most valuable source of squalene production, the content of which in its seeds reaches 8%. Due to its structure, squalene has a pronounced antioxidant effect, in connection with which it is of interest for research as a component of therapeutic, preventive and cosmetic products.

Keywords: amaranth, amaranth oil, squalene, adjuvant, vaccine, effect, supercritical CO₂ extract.