

М.И. КУСАЙКИН

Морские природные соединения как активные компоненты эффективных лекарств, БАД, функциональных продуктов питания и косметических средств

Приведены сведения о некоторых фармацевтических субстанциях, лекарственных средствах, биологически активных добавках и функциональных продуктах питания, разработанных на основе морских природных соединений в ТИБОХ ДВО РАН.

Ключевые слова: Гистохром, Максар, Коллагеназа КК, Фуколам, Митилан, Кумазид.

Marine natural compounds as active components of effective medicines, dietary supplements, functional foods and cosmetics. M.I. KUSAYKIN (G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

The article provides information on some pharmaceutical substances, medicines, food supplements and functional foods developed on the basis of marine natural compounds in PIBOC FEB RAS.

Key words: Histichrome, Maxar, Collagenase KK, Fucolam, Mitilan, Cumaside.

Дальний Восток России располагает богатейшими уникальными сырьевыми ресурсами для создания в регионе промышленного производства биологически активных веществ. Использование современных наукоемких технологий переработки биологических ресурсов в хозяйственном комплексе региона, ориентированном сегодня преимущественно на вывоз сырья, туризм, судоремонт и рыболовство, позволит более рационально и экономически целесообразно использовать природные богатства России.

Морские организмы и уникальные объекты дальневосточной флоры все в большей мере привлекают внимание в качестве источника необычных по химическому строению и биологической активности природных соединений. Десятки исследовательских центров во всем мире изучают такие вещества. Быстро развиваются и биотехнологические работы, направленные на создание новых способов получения лекарственных и профилактических препаратов, а также пищевых добавок из природного сырья.

Основная цель прикладных работ, проводимых в ТИБОХ ДВО РАН, – разработка научных основ для развития на Дальнем Востоке России современной отрасли промышленности по производству оригинальных фармсубстанций и лекарственных средств на их основе, сырья для производства биологически активных добавок и активных ингредиентов для продуктов функционального питания и косметических средств.

Одним из неоспоримых преимуществ института является возможность проводить работы полного цикла: от поиска активной молекулы, исследования ее структуры, разработки

методов синтеза, изучения биологической активности до создания технологий и выпуска готовых фармсубстанций и других препаратов на опытно-экспериментальной установке. За время существования института опытное производство выросло от небольшого технологического участка в главном здании до технологического комплекса, включающего старый химико-технологический участок, здание опытно-экспериментальной установки и технологический цех на Морской экспериментальной станции, где также расположена небольшая аквакультурная плантация.

Сейчас в распоряжении технологов имеются различные реакторы, экстракторы, испарители, аппараты для ультрафильтрации, капсулирования и таблетирования, система подготовки очищенной воды, участок готовых лекарственных форм, оснащенный специальной системой подготовки воздуха. Контрольно-аналитический отдел и отдел обеспечения качества, возглавляемый уполномоченным лицом по качеству лекарственных препаратов, ведут контроль над параметрами всех технологических процессов и соблюдением всех норм и правил, что позволяет осуществлять выпуск лекарственных субстанций в соответствии с правилами GMP, биологически активных добавок и пищевых продуктов – в соответствии с требованиями ХАССП. Группа инноваций и документационного обеспечения совместно с технологами и разработчиками обеспечивает создание нормативно-технической документации и ее регистрацию в уполномоченных государственных органах, осуществляет связь с органами Минпромторга и Минздрава.

В настоящее время на опытно-экспериментальном производстве функционируют линии получения фармацевтических субстанций «Эхинохром» и «Маакии амурской экстракт сухой». Полученные здесь фармсубстанции отправляют на фармзаводы, где получают готовые лекарственные формы: «Гистохром» (раствор для инъекций, 0,2 мг/мл), «Гистохром» (раствор для инъекций, 10 мг/мл), «Максар» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Эти лекарственные препараты разработаны в лаборатории химии природных хиноидных соединений института.

Гистохром относится к антиоксидантным препаратам. Механизм его действия связан со способностью стабилизировать клеточные мембраны, взаимодействовать с активными формами кислорода, свободными радикалами, проявлять свойства хелатора металлов переменной валентности, стимулировать митохондриальные функции, усиливать биосинтез аденозинтрифосфата. Гистохром снижает количество продуктов перекисного окисления липидов в организме [1, 6].

Препарат «Максар» относится к группе гепатопротекторов растительного происхождения. Терапевтический эффект препарата обусловлен комплексом биологически активных веществ сухого экстракта из древесины маакии амурской, важнейшими из которых являются изофлавоны, птерокарпаны, мономерные и димерные транс-стильбены [2].

При разработке новых технологий могут быть использованы и другие технологические схемы. Наши инженеры и техники могут адаптировать работу технологического и вспомогательного оборудования практически под любой процесс.

Для выпуска опытной партии препарата «Кумазид», разработанного в лаборатории химии морских природных соединений и лаборатории биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ, создана временная технологическая линия для разработки технологии получения этого препарата, который производится из дальневосточной промысловой голотурии Кукумария японская. Активным веществом препарата является кукумариозид А2-2. Он может взаимодействовать с пуринэргическими рецепторами иммунных клеток и запускать процессы, приводящие к активации иммунокомпетентных клеток и усилению защитных функций организма [3]. Испытания показали, что Кумазид в малых дозах повышает устойчивость к бактериальным инфекциям, обладает радиозащитным эффектом и способностью тормозить рост злокачественных новообразований у экспериментальных животных. Препарат не имеет аналогов.

Коллективом лаборатории химии пептидов и лаборатории биотехнологии разработана технология получения ферментного препарата «Коллагеназа КК» из гепатопанкреаса

краба. Препарат обладает коллагенолитической, эластолитической, трипсиновой и химо-трипсиновой активностью. Он избирательно действует на коллаген – основной компонент соединительной ткани, вызывая его деструкцию. Жизнеспособные ткани, грануляционная ткань и эпителий «Коллагеназой КК» не поражаются. При гнойных ранах «Коллагеназа КК» способствует быстрой эвакуации нежизнеспособных тканей и экссудата, раннему появлению грануляционной ткани, эпителизации. Применение препарата предупреждает развитие грубых (типа келоидных) рубцов, при этом сохраняются подвижность кожи и мягких тканей, функция суставов.

За 55-летнюю историю института было создано множество биологически активных добавок и функциональных продуктов питания. Например, хорошо известный сувенирный продукт нашего края «Уссурийский бальзам», серия безалкогольных бальзамов «Гербамарин», детоксикант «Зостерин», серия пищевых продуктов «Золотой рог» на основе приморского меда, фруктозный сироп с экстрактом морского ежа. Эти продукты разработаны при активном участии лаборатории биотехнологии.

Сейчас большое внимание уделяется продуктам переработки водорослей. Одним из успешных проектов лаборатории химии ферментов является разработка технологии комплексной переработки бурых водорослей с получением препаратов для пищевой и косметической промышленности. Морские водоросли можно не только употреблять в пищу, но и использовать для получения различных лечебно-профилактических препаратов, пищевых, косметических и кормовых добавок. Водоросли содержат ряд веществ, обладающих биологической активностью: витамины, маннит, аминокислоты, стерины, микроэлементы, йодсодержащие органические соединения. Но наибольшую ценность представляют полисахариды, которые в зависимости от вида водоросли и стадии ее развития составляют 40–80 % от сухого веса. Результатом исследований явилось создание безотходных универсальных технологий переработки водорослей, имеющих различный полисахаридный состав, и создание на основе фукоидана из дальневосточной бурой водоросли *F. evanescens* серии биологически активных добавок «Фуколам» (Фуколам-С, Фуколам, Фуколам янтарный). Фуколам-С, являющийся сырьем для производства БАД серии «Фуколам», состоит из фукоидана (80–85 %) и полиманнурановой кислоты (15–20 %). Суть безотходной универсальной технологии заключается в последовательной экстракции низкомолекулярных соединений, водо- и щелочерастворимых полисахаридов различными растворителями при разных рН, что позволяет с наименьшими затратами получить в одном процессе индивидуальные полисахариды (ламинаран, фукоидан, водо- и щелочерастворимые альгинаты). Исследование биологической активности фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*, составляющего основу БАД серии «Фуколам», показало, что этот полисахарид не токсичен в широком диапазоне доз (от 0,5 до 1 г/кг) как при парентеральном введении, так и при применении *per os*. В реакциях гуморального и клеточного иммунного ответа фукоидан и БАД серии «Фуколам» оказывают разнообразные физиологические эффекты, зависящие от дозы препарата и состояния клеток. Они стимулируют функциональную активность нейтрофилов и натуральных киллеров, проявляют свойства модуляторов продукции цитокинов (снижают исходно низкую и усиливают исходно высокую продукцию цитокинов), стимулируют фагоцитоз и кислородзависимые механизмы бактерицидности макрофагов, обладают антикоагулянтной активностью *in vitro* и *in vivo*, оказывая влияние на различные звенья системы гемостаза с вовлечением как внутреннего, так и внешнего путей свертывания крови, а также системы фибринолиза [5]. Изучение биологической активности фукоидана, входящего в состав БАД серии «Фуколам», показало, что он также обладает антивирусной активностью по отношению к вирусу клещевого энцефалита и вирусу Хантаан, вызывающему геморрагическую лихорадку с почечным синдромом.

На основе полисахарида, полученного из красных водорослей, создан препарат «Каррагинан ДВ». Каррагинаны относятся к растворимым пищевым волокнам и широко используются в качестве пищевых ингредиентов различных продуктов, обладают широким спектром биологической активности. Наибольшие перспективы применения препарата

«Каррагинан ДВ» открываются в области стимулирования иммунного ответа или контролирования активности иммунных клеток, в частности смягчения таких негативных эффектов, как воспаление [6]. Применение каррагинана *per os* стимулирует продукцию муцина, который защищает эпителий пищеварительного тракта от разрушений. Как и фукоидан, каррагинан обладает противовирусной активностью.

Совместно с ИП «Сизова Н.В.» из Томска разработана и внедрена в производство серия натуральной косметики с использованием веществ, полученных из морских организмов.

Новую жизнь получил «Митилан», получаемый из выварочных вод мидий. «Митилан» представляет собой высокомолекулярный углеводно-белковый комплекс. Углеводный его компонент (90–95 %) является гликогенподобным 1,4; 1,6- α -D-глюканом, отличающимся высокой степенью разветвленности углеводной цепи и наличием небольшого числа 1,2- и 1,3-связанных остатков D-глюкозы в точках разветвления. Белковый компонент (5–10 %) Митилана – галактозоспецифичный лектин. Исследования показали, что Митилан нетоксичен, не оказывает раздражающего и аллергического действия, обладает выраженным противовоспалительным и противонекротическим эффектами, а также способностью усиливать защитные иммунные реакции организма против бактериальных и вирусных инфекций, в частности против вируса гриппа. К настоящему времени накоплен обширный материал о физиологической активности Митилана и его полезных свойствах. Митилан получают из отходов переработки промыслового вида мидии. Процесс экологически безопасен и предусматривает комплексную переработку морского пищевого сырья.

Большое разнообразие структур морских полисахаридов, широкий спектр их биологического действия и практически отсутствие токсичности делают весьма перспективным разработку на их основе высокоэффективных средств для коррекции нарушений функционирования органов человека с целью минимизации влияния неблагоприятных факторов окружающей среды.

Некоторые из продуктов, ставшие очень популярными, наше производство выпускает под собственными торговыми марками фирм-заказчиков. Один из крупных заказчиков – фирма «Тианде» из г. Барнаул, для которой мы производим БАД «Фукоидан».

За последние пять лет разработано несколько новых продуктов. Так, совместно с ОАО «Приморский кондитер» разработан шоколад, функционализированный веществами, полученными из морских ежей и гребешка приморского. Вместе с Тихоокеанской инвестиционной группой (ТИГР) институт ведет разработку оригинальных продуктов с использованием корня женьшеня. Начат интересный проект с Международным центром здоровья и долголетия «Цырен».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева М.Р., Бесланеева М.Б. Клиническое обоснование эффективности применения антиоксидантного отечественного препарата «Гистохром» // Вестн. офтальмологии. 2010. № 3. С. 37–40.
2. Кулеш Н.И., Федорев С.А., Веселова М.В., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Момот Т.В. Влияние изофлавоноидов из корней *Maackia amurensis* на метаболические реакции печени при экспериментальном токсическом гепатите // Хим.-фарм. журн. 2016. Т. 50, № 7. С. 21–27.
3. Aminin D.L., Chaykina E.L., Agafonova I.G., Avilov S.A., Kalinin V.I., Stonik V.A. Antitumor activity of the immunomodulatory lead Cumaside // Int. Immunopharmacol. 2010. Vol. 10, N 6. P. 648–654.
4. Kalitnik A.A., Karetin Y.A., Kravchenko A.O., Khasina E.I., Yermak I.M. Influence of carrageenan on cytokine production and cellular activity of mouse peritoneal macrophages and its effect on experimental endotoxemia // J. Biomed. Mater. Res. A. 2017. Vol. 105, N 5. P. 1549–1557.
5. Kuznetsova T.A., Kryzhanovskii S.P., Bogdanovich L.N., Besednova N.N. Effect of biologically active substances derived from hydrobionts of the Pacific Ocean on parameters of lipid metabolism during experimental hypercholesterolemia // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. Vol. 158, N 2. P. 188–191.
6. Park J.H., Lee N.-K., Lim H.J., Mazumder S., Kumar Rethineswaran V., Kim Y.-J., Jang W.B., Ji S.T., Kang S., Kim D.Y., Van L.T.H., Giang L.T.T., Kim D.H., Ha J.S., Yun J., Kim H., Han J., Mishchenko N.P., Fedoreyev S.A., Vasileva E.A., Kwon S.M., Baek S.H. Therapeutic cell protective role of histochrome under oxidative stress in human cardiac progenitor cells // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17. P. 368.