

DOI: 10.37102/08697698.2020.214.6.013

УДК 547.947:593.4+547.947593.8+547.947:595.142.2+547.91:593.4

Н.П. МИЩЕНКО, С.А. ФЕДОРЕЕВ,  
Н.В. КРЫЛОВА, В.А. СТОНИК

## Молекулярно-биологические и биомедицинские исследования в ДВО РАН: новые результаты и дальнейшие перспективы изучения морских природных соединений

*Рассмотрены некоторые результаты молекулярно-биологических и биомедицинских исследований, выполненных в основном в 2019–2020 гг. В исследованиях принимали участие Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, другие институты ДВО РАН, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, а также научные организации из Республики Корея, Вьетнама, Германии и других стран.*

*Ключевые слова: природные соединения, морские организмы, структуры, биомедицинские свойства, применение.*

**Molecular-biological and biomedical investigations in FEB RAS. Some modern results and perspectives of the marine natural products studies.** N.P. MISHCHENKO, S.A. FEDOREEV (G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok), N.V. KRYLOVA (G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok), V.A. STONIK (G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

*Some examples of the molecular studies on natural products and their medico-biological properties were discussed in this short review. All these studies were carried out in 2019–2020. G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Science, other scientific organizations of FEB RAS, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, as well as collaborators from foreign countries such as Republic of Korea, Socialist Republic of Vietnam, Germany took also part in the investigation.*

*Key words: natural products, marine organisms, structures, biomedical properties, application.*

---

МИЩЕНКО Наталья Петровна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, ФЕДОРЕЕВ Сергей Александрович – доктор химических наук, заведующий лабораторией (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток), КРЫЛОВА Наталья Владимировна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией (Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, Владивосток), \*СТОНИК Валентин Аронович – академик РАН, доктор химических наук, научный руководитель института (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток).

\*E-mail: stonik@piboc.dvo.ru

## Введение

Природные соединения, химические структуры и биологические функции которых изучает биоорганическая химия, имеют важное значение для укрепления здоровья и увеличения продолжительности жизни людей. Они широко используются в качестве лекарств и ценных пищевых компонентов. Более 60 % новых лекарственных препаратов, разрешенных за последние 30 лет для клинического использования в США и европейских странах, были созданы с применением знаний, полученных при изучении природных соединений. Так, почти 15 % новых субстанций лекарств (активные компоненты лекарственных форм) относятся к природным соединениям, около 24 % являются полусинтетическими производными природных соединений и, наконец, 26 % субстанций были получены полным синтезом с использованием структур природных соединений в качестве модельных прототипов. Почти 10 % лекарственных субстанций, в основном пептидной и белковой природы, созданы биотехнологическими методами.

В последние десятилетия большое внимание в качестве нового источника лекарственных субстанций привлекают морские организмы. Лидирующую роль в изучении природных соединений в ДВНЦ, а позднее в Дальневосточном отделении РАН играл и продолжает играть Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова (ТИБОХ ДВО РАН), где на протяжении многих лет ведутся фундаментальные исследования этих веществ, тесно связанные с экспериментальной и клинической медициной. По этой проблематике институт тесно сотрудничает с другими отечественными и зарубежными организациями. Здесь следует упомянуть прежде всего наших коллег из бывшего Биолого-почвенного института (ныне Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН), бывшего Института морской биологии (ныне Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского), Института эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (Владивосток), Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (Москва). Большое число совместных статей по природным соединениям опубликовано с учеными из университетов Республики Корея, институтов Вьетнамской академии наук и технологий, Университетского медицинского центра Гамбург-Эппендорф (Германия).

### Новые сведения о медицинских препаратах, созданных в ТИБОХ ДВО РАН

*«Эхинохром» благоприятно действует на легочную ткань в условиях окислительного стресса.*

В последние годы получена новая информация о свойствах эхинохрома, позволяющая расширить сферу клинического применения медицинских препаратов серии «Гистохром». Так, совместно с НИИ охраны материнства и детства (Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания) выявлено, что воздействие эхинохрома А – биологически активной субстанции «Гистохрома» – на пульмональные фибробласты крыс не влияло на продукцию супероксид-радикала, размер ядер и количество ядрышек фибробластов, но уменьшало суммарную площадь зон ядрышкового организатора и стимулировало стабильную пролиферативную активность культуры [2]. Двухчасовой окислительный стресс, вызванный пероксидом водорода, повышал генерацию супероксид-радикала, снижал ДНК-синтетическую активность фибробластов. Предварительное введение эхинохрома А существенно снижало повреждающее действие окислительного стресса: уменьшалась интенсивность продукции супероксид-радикалов; наблюдалась коррекция показателей ДНК-синтетической активности и площади ядра фибробластов; нормализация суммарной площади ядрышек сопровождалась увеличением их количества. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у эхинохрома А прямого

цитопротективного влияния в условиях окислительного стресса. Среди возможных механизмов цитопротективного эффекта можно назвать усиление митохондриального биогенеза, повышение активности белка-шаперона HSP70, стимуляцию NIF-1, существенно увеличивающих устойчивость клеток к повреждающим воздействиям.

Созданная в результате совместных работ композиция, состоящая из эхинохрома А и других известных антиоксидантов<sup>1</sup>, может применяться для лечения хронических легочных заболеваний. Она проявляет противовоспалительный эффект в большей степени по сравнению с самими антиоксидантами, ее компонентами, снижая периваскулярный и перибронхиальный отеки, лимфоидную инфильтрацию и расширение альвеол в легких крыс, вызванных введением липополисахарида. Эта композиция предотвращает развитие гипертрофии межальвеолярной соединительной ткани, нормализует объемное соотношение межальвеолярной перегородки и альвеолярного воздушного пространства в легких неполовозрелых крыс. Ее введение избавляет от развития пневмофиброза, значительно снижая уровень продуктов распада белков в легких и полностью сводя к минимуму содержание этих продуктов в крови животных.

Полученные результаты открывают перспективы для создания на основе эхинохрома официального препарата для патогенетической и сопроводительной терапии в детской пульмонологической и онкологической практике.

*«Гистохром» в сочетании с антиоксидантами может использоваться для лечения вирусных заболеваний.*

Эхинохром А и композиция, состоящая из эхинохрома А, аскорбиновой кислоты и токоферола, действуют на вирус клещевого энцефалита и вирус герпеса простого 1-го типа в различных стадиях их развития, инактивируя вирусные частицы (рис. 1) [4]. Предполагается, что эта композиция влияет на белковую оболочку вируса, присоединяясь к ней, что затрудняет прикрепление вируса к клетке хозяина. Кроме того, она изменяет окислительно-восстановительный баланс, вызванный вирусным поражением.

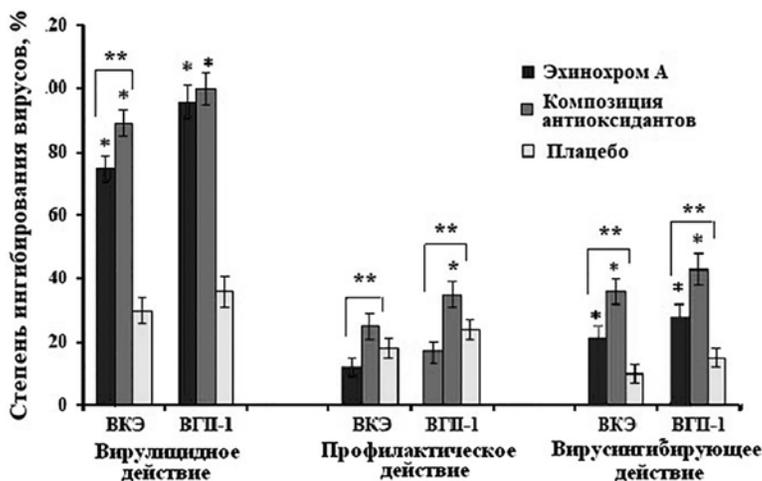


Рис. 1. Вирулицидная, профилактическая и вирусингибирующая активность препарата «Гистохром»®. ВКЭ – вирус клещевого энцефалита, ВГП-1 – вирус герпеса простого 1-го типа, \* и \*\* – статистически значимые различия ( $P \leq 0,05$ ) соответственно между показателями препарата «Гистохром» и композиции антиоксидантов и между показателями препарата «Гистохром» и плацебо

<sup>1</sup> Пат. 2684783 Российская Федерация, МПК А61К 31/122, А61К 35/60, А61К 31/375, А61К31/355, А61К 47/38. Композиция антиоксидантов, пригодная для перорального применения в терапии воспалительного процесса в легких / Мищенко Н.П., Федорев С.А., Васильева Е.А., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Кузнецова М.С. № 2018129037; заявл. 06.08.2018; опубл. 15.04.2019, Бюл. № 11. 9 с.

Таким образом, эхинохром и композиция на его основе обладают двойным действием – на сам вирус и на клетку хозяина, усиливая ее защитные свойства. Изучаемые препараты имеют профилактические, вирулицидные и вирусингибирующие свойства. Работа была выполнена учеными ТИБОХ ДВО РАН совместно с сотрудниками Института эпидемиологии и микробиологии им Г.П. Сомова.

### Новые перспективные препараты на основе морских природных соединений

*Спинохром D может уменьшать нежелательные побочные эффекты противоопухолевого лекарства «Доксорубицин».*

Доксорубицин широко применяется при лечении онкологических заболеваний. Однако этот лекарственный препарат обладает нежелательным побочным эффектом: он токсичен из-за своей способности повышать концентрацию так называемых активных форм кислорода (или реактивных видов кислорода). При этом доксорубицин имеет свойство накапливаться, тем самым усиливается его токсичное действие на организм.

Спинохром D, один из нафтохиноидных пигментов морских ежей, является аналогом известного биологически активного компонента этих беспозвоночных – эхинохрома А. Методами метаболомики и протеомики были охарактеризованы метаболиты спинохрома D и индуцируемые ими белки в кардиомиоцитах линии AC-16 и опухолевых клетках MCF-8. В результате установлено, что под действием спинохрома D в кардиомиоцитах образуется 12 низкомолекулярных метаболитов и функционирует 1814 различных белков. При этом спинохром D оказывает существенное влияние на метаболизм антиокислительного пептида глутатиона. Спинохром D в значительной степени предохраняет сердечные клетки от токсичного действия, вызванного доксорубицином, но не уменьшает противоопухолевого действия последнего (рис. 2). Локализация ионов кальция в митохондриях кардиомиоцитов существенно отличалась от их локализации в опухолевых клетках.

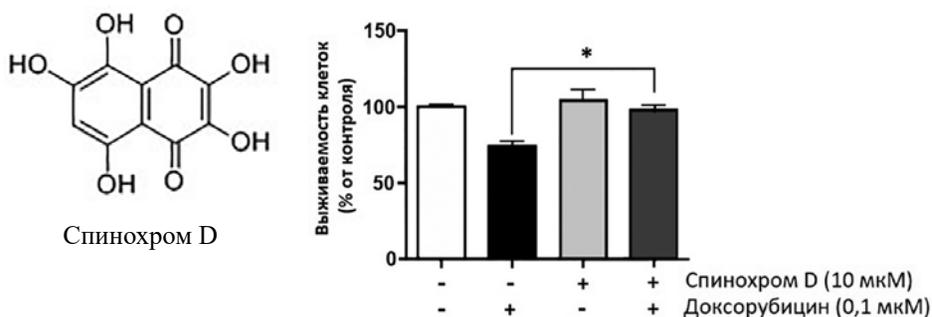


Рис. 2. Уровень защиты сердечных клеток (кардиомиоцитов) от цитотоксичности доксорубицина при использовании спинохрома D (10 мкМ, 24 ч): первый столбик – выживаемость необработанных клеток (контроль, принят за 100 %); второй столбик – выживаемость клеток, обработанных доксорубицином; третий столбик – выживаемость клеток, обработанных спинохромом D; четвертый столбик – клетки обработаны одновременно доксорубицином и спинохромом D; \* –  $P \leq 0,05$  по сравнению с контролем

Экспериментально показано, что спинохром D способен проявлять кардиопротективные свойства при действии доксорубицина [10]. Работа выполнена совместно с сотрудниками южно-корейского университета Инье (Inje University, National Research Laboratory of Mitochondrial Signaling, Busan, Republic of Korea, руководитель с корейской стороны – профессор Jin Han).

## Новые биопрепараты для медицины

*Метаболиты губок избирательно действуют на опухолевые клетки меланомы, подавляя их рост.*

Урупочидин С, новый гуанидиновый алкалоид, был выделен ранее сотрудниками ТИБОХ ДВО РАН из глубоководной губки *Monanchora pulchra*, обитающей в северо-западной части Тихого океана. Наши коллеги из Германии открыли избирательное действие этого и родственного ему алкалоида, урупочидина А, на клетки рака простаты, включая их устойчивые к действию известных противоопухолевых лекарств линии. Эти соединения останавливали развитие опухолевых клеток в G1- и S-фазах и вызывали их программируемую гибель с участием каспазы – одного из ферментов протеазы. Молекулярной мишенью этих противоопухолевых агентов были митохондрии раковых клеток. Более того, оба алкалоида в совместном их применении усиливали противоопухолевое действие друг друга. Эффективность этого действия повышалась при их применении с известным препаратом «Олапариб» и одним из основных противоопухолевых лекарств «Доцетаксел». Следовательно, урупочидин С можно рассматривать в качестве лидерной молекулы для более детальных фармакологических исследований в экспериментальной и клинической онкологии [3].

*Серия новых биологически активных индолдикетопиперазинов выделена из гриба *Aspergillus niveoglaucus*.*

Совместно с вьетнамскими коллегами из гриба *Aspergillus niveoglaucus* из донных осадков, собранных у побережья Вьетнама, получено семь новых соединений, родственных эхиинулину. Многие из них показали *in vitro* хорошую активность на различных моделях болезни Паркинсона. Было выделено два энантиомера криптоэхиинулина В. Один из изомеров, (+)-криптоэхиинулин В, демонстрировал хороший нейропротекторный эффект во всех экспериментах, а для его антипода такой эффект наблюдался только при использовании некоторых стимуляторов признаков этой болезни [9].

*Подтверждены противоопухолевые свойства монанхоцидина А, ранее открытого в ТИБОХ ДВО РАН.*

Американские ученые из университетов Миссисипи, Центральной Оклахомы, Южной Каролины и сотрудники Национального института водных и атмосферных исследований из Новой Зеландии собрали в районе Алеутских островов губку рода *Monanchora* и выделили из нее алкалоид монанхоцидин (рис. 3), впервые полученный в ТИБОХ ДВО РАН. Определена его структура, идентичная установленной российскими учеными. Подтверждены противоопухолевые свойства этого необычного алкалоида. Однако наиболее интересным в данном исследовании было открытие, что монанхоцидин избирательно ингибирует опухолевые клетки опасного ракового заболевания – меланомы. Все линии клеток меланомы демонстрировали чувствительность к действию этого вещества, показывая ингибирующую активность, при этом его ингибирующая активность на этих клетках превышала активность известного противоракового лекарства «Таксол» [5].

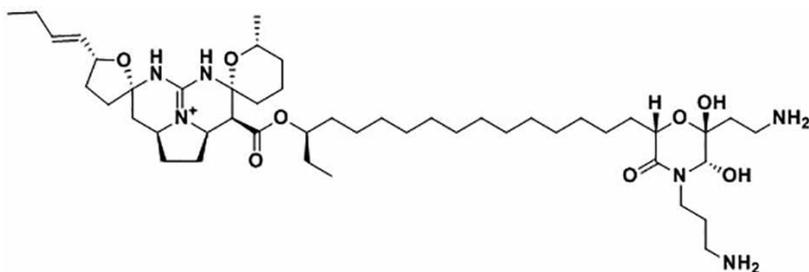


Рис. 3. Строение монанхоцидина А

## Пищевые добавки и продукты функционального питания. Полисахариды из бурых водорослей *Fucus evanescens*

Важную роль в изучении медико-биологических свойств полисахаридов из бурых водорослей и созданных на их основе биопрепаратов (рис. 4) сыграли исследования Института эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, выполненные совместно с ТИБОХ и Медицинским объединением ДВО РАН.

Начиная с 1970-х годов изучались биологические свойства поликатионных и полианионных полисахаридов (фукоиданов, хитозана и их производных, липополисахаридов и полисахаридов из морских протеобактерий), а также низкомолекулярных соединений морского происхождения (сульфатированных полиоксистероидов, пептидов, нуклеиновых кислот, комплексов аминокислот из морских беспозвоночных, водорослей и рыб). Однако главным объектом совместных исследований долгое время были полисахариды из бурых водорослей *Fucus evanescens*. Для ряда БАВ, созданных на их основе, были изучены молекулярные механизмы иммуномодулирующего, антибактериального, антикоагулянтного, антитоксического, противовирусного, радиопротективного действия, исследованы взаимосвязи между структурой веществ и их биологическими свойствами [6–8].



Рис. 4. Образцы продукции из полисахаридов бурых водорослей

Показано, что биоактивные сульфатированные полисахариды бурых водорослей можно использовать при острых и хронических заболеваниях, ведущим патогенетическим фактором которых являются иммунодефицитные синдромы и системное воспаление. Обоснована возможность создания инновационных лекарственных средств на их основе. Получены данные, свидетельствующие о возможности использования фукоидана из *Fucus evanescens* и его структурных аналогов в качестве эффективных и безопасных адъювантов в составе противовирусных вакцин [6–8].

ТИБОХ ДВО РАН, Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова и Медицинское объединение ДВО РАН успешно ведут исследования по использованию БАД из морских гидробионтов и продуктов функционального питания для лечения социально значимых болезней [1]. Основные перспективы этих исследований связаны с возможностью создания новых лекарств и биологически активных биопрепаратов и продуктов из доступного и возобновляемого морского сырья для медицины и пищевой промышленности. Для дальнейшего развития этих работ остро не хватает финансовых средств для закупки приборов и реагентов, лекарственных препаратов сравнения и тест-культур бактерий и вирусов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Гельцер Б.И., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens*: новые перспективы в лечении атеросклероза // Рос. биотерапевт. журн. 2017. Т. 16, № 1. С. 82–87.
2. Сазонова Е.Н., Кузнецова М.С., Васильева Е.А., Мищенко Н.П., Цимбалист Н.А., Лебедько О.А. Цитопротективный эффект эхинохрома А в первичной культуре пульмональных фибробластов белых крыс в условиях окислительного стресса // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020. № 2. С. 125–127.
3. Dyshlovoy S.A., Kaune M., Busenbender T. et al. Urupocidin C: a new marine guanidine alkaloid which selectively kills prostate cancer cells via mitochondria targeting // Sci. Rep. 2020. Vol. 10, N 1. P. 9764.
4. Fedoreyev S.A., Mishchenko N.P., Vasileva E.A., Pisyagin E.A., Krylova N.V., Iunikhina O.V., Leonova G.N., Lavrov V.F., Svitich O.A., Ebralidze L.K. Antiviral and antioxidant properties of echinochrome A // Mar. Drugs. 2018. Vol. 16, N 12. P. 509.
5. Gogineni V., Oh J., Waters A.L., Kelly M., Stone R., Hamann M.T. Monachocidin A from Subarctic sponges of the genus *Monanchora* and their promising selectivity against melanoma *in vitro* // Front. Mar. Sci. 2020. Vol. 7. Article 58.
6. Krylova N.V., Ermakova S.P., Lavrov V.F., Leneva I.A., Kompanets G.G., Iunikhina O.V., Nosik M.N., Ebralidze L.K., Falynskova I.N., Silchenko A.S., Zaporozhets T.S. The comparative analysis of antiviral activity of native and modified fucoidans from brown algae *Fucus evanescens* *in vitro* and *in vivo* // Mar. Drugs. 2020. Vol. 18, N 4. Article 224.
7. Kuznetsova T.A., Smolina T.P., Makarenkova I. D., Ivanushko L.A., Persiyanova E.V., Ermakova S.P., Silchenko A.S., Zaporozhets T.S., Besednova N.N., Fedyanina L.N., Kryzhanovsky S.P. Immunoadjuvant activity of fucoidans from the brown alga *Fucus evanescens* // Mar. Drugs. 2020. Vol. 18, N 3. Article 155.
8. Kuznetsova T.A., Ivanushko L.A., Persiyanova E.V., Ermakova S.P., Besednova N.N. Markers of systemic inflammation in experimental dyslipidemia induced by P-407: modulation with fucoidan from brown alga *Fucus evanescens* // Bull. Experim. Biol. Med. 2019. Vol. 166, N 6. P. 766–769.
9. Smetanina O.F., Yurchenko A.N., Girich (Ivanets) E.V. et al. Biologically active echinulin-related indole-diketopiperazines from the marine sediment-derived fungus *Aspergillus niveoglauca* // Molecules. 2020. Vol. 25, N 1. P. 61.
10. Yoon C.S., Kim H., Mishchenko N.P., Vasileva E.A., Fedoreyev S.A., Stonik V.A., Han J. Spinochrome D attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte death via improving glutathione metabolism and attenuating oxidative stress // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 1. P. 2.