

Н.А. Ибрагимова¹, М.Б. Лю¹, И.С. Мухтарбекова¹

¹Научный центр противоифекционных препаратов, г. Алматы, Казахстан

ПРЕСНОВОДНЫЕ МИКРОВОДОРОСЛИ КАК МЕССЕНДЖЕРЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОЗДАНИИ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аннотация. В исследовании обосновывается разработка новых фармакологических групп лекарственных препаратов на основе микроводорослей с уникальным комплексом аддуктов йода. Территория Казахстана относится к эндемичным йододефициту, что сопровождается хронической йодной недостаточностью населения и поэтому получение для животных/рыб эффективных, безопасных и малозатратных кормовых добавок, содержащих аддукты йода, и поступающих в организм человека по пищевой цепочке с продуктами питания, является актуальным. С другой стороны, формирование резистентности бактериальных штаммов к антибиотикам приводит к возобновлению разработок лекарств на основе йода с более широкой активностью и меньшей вероятностью индуцирования микробной резистентности. Микроводоросли являются идеальной платформой для синтеза новых форм эффективных препаратов. Они способны при биоаккумуляции из захваченных ионов образовывать нетоксичные соединения в виде белковых комплексов, уменьшая токсичность активной субстанции потенциального биологически активного вещества.

Ключевые слова: йодная недостаточность, бактериальная резистентность, микроводоросли, пресноводные микроводоросли.

• • •

Түйіндеме. Осы зерттеу бірегей аддукты йод кешенімен микробалдырлар негізінде жаңа препараттардың фармакологиялық топтарының дамуын негіздейді. Қазақстан Республикасының аумағы йод тапшылығы үшін эндемикалық болыптабылады, ол халықтың созылмалы йоджетіспеушілігімен бірге жүреді, сондықтан жануарларға/балықтарға, адамның денесіне азық-түлік тізбегі бойымен енгізілетін йод қосындылары бар тиімді, қауіпсіз және арзан азық қоспаларын қабылдау маңызды болып табылады. Екінші

жағынан, бактериялық штамдардың антибиотиктерге төзімділігін арттыру йодқа негізделген препараттардың дамуын жандандыруға және микробтық төзімділіктің төмендеу ықтималдығын азайтуға әкеледі. Микробалдырлар – тиімді препараттардың жаңа түрлерін синтездеуге арналған мінсіз алаң болып табылады. Олар потенциалды биологиялық активті заттың белсенді затының уыттылығын төмендеті отырып, ақуыз кешені түрінде улы емес қосылыстар алу үшін тұздалған иондардан биоаккумуляциялауға қабілетті микробалдырлар.

Түйінді сөздер: йод тапшылығы, бактериалды қарсылық, микробалдыр, тұщы су микробалдырлары.

• • •

Abstract. This study substantiates the development of new pharmacological groups of drugs based on microalgae with a unique complex of iodine adducts. The territory of the Republic of Kazakhstan is endemic for iodine deficiency, which is accompanied by chronic iodine insufficiency of the population, and therefore, the receipt of effective, safe and low-cost feed additives containing iodine adducts entering into the human body through the food chain with food is an actual one. On the other hand, the formation of resistance of bacterial strains to antibiotics leads to the resumption of development of iodine-based drugs with a broader activity and a lower probability of inducing microbial resistance. Microalgae are an ideal platform for the synthesis of new forms of effective drugs. Microalgae capable of bioaccumulating from trapped ions to form non-toxic compounds in the form of protein complexes, reducing the toxicity of the active substance of a potential biologically active substance.

Keywords: iodine deficiency, bacterial resistance, microalgae, freshwater microalgae.

Введение. В 1990 г. мировым сообществом признано, что йододефицитные расстройства относятся к наиболее распространенным неинфекционным заболеваниям человека и в 118 странах рассматриваются в качестве проблемы здравоохранения. Около 30% населения испытывают риск последствий йодной недостаточности и наиболее уязвимой группой признаны дети и беременные женщины. Казахстан испытывает недостаток йода в почве и воде, и соответственно в местных продуктах питания, что сопровождается хронической йодной недостаточностью, вызывая широкий спектр заболеваний (зоб, кретинизм, мертворождение, спонтанные аборты, врожденные ано-

малии развития, гипотериоз) и формируя компенсаторные реакции организма. Исследование определения уровня йода у жителей Казахстана, показало, что у более половины женщин репродуктивного возраста отмечается дефицит йода [1]. В ст. 161 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» отмечается проблема йододефицитных состояний. В феврале 2010 г. Казахстан был признан международными организациями (CDC, UNICEF, WHO, MI, IGN) и Сетью устойчивого устранения дефицита йода страной, достигшей универсального йодирования соли (УИС).

В настоящее время можно выделить две группы, проводимой йодной профилактики в стране: *индивидуальная* - предполагает использование профилактических лекарственных средств, в том числе и пищевых добавок; *групповая* - йодная профилактика подразумевает прием препаратов, содержащих йод, группами населения с наибольшим риском развития йододефицитных состояний (дети, подростки, беременные и кормящие женщины). Данные методы профилактики являются экономически дорогими способами восполнения недостатка йода. При этом практически не рассматриваются возможности поступления йода в составе пищевого рациона человека через мясо, яйца и рыбу. Как известно, йод в составе белковой молекулы может беспрепятственно проникать через клеточную стенку в организм человека и более эффективно проявлять свои биологические свойства.

Поэтому получение для животных/рыб эффективных, безопасных и малозатратных кормовых добавок, содержащих аддукты йода, и поступающих в организм человека по пищевой цепочке с продуктами питания, может быть актуальным. С другой стороны, увеличение числа бактериальных штаммов, формирование их резистентности к антибиотикам приводит к возрастанию интереса исследователей к медицинским разработкам новых, эффективных и экономически выгодных противомикробных препаратов. В частности, к возобновлению разработок лекарств на основе йода с более широкой активностью и меньшей вероятностью индуцирования микробной резистентности, чем антибиотики. Аддукты йода на основе углеводов представляют собой инновационный комплекс, позволяющий активно или пассивно проникать через клеточную стенку зеленых пресноводных микроводорослей, связываться с белками клетки, тем самым активизируя их метаболическую активность. Это позволяет создать новей-

шую профилактическую кормовую добавку к рациону аквакультур и животных при массовом разведении/содержании, что уменьшит применение синтетических гормональных препаратов и антибиотиков.

Как известно, внедрение инфекционного агента сопровождается физиологическим и иммунным ответом на повреждение тканей. Макрофаги играют важную роль в воспалении, генерируя воспалительные медиаторы, включая NO и PGE₂. [2]. Ингибирование воспалительных медиаторов можно рассматривать одной из эффективных стратегий лечения бактериальных заболеваний.

Применение растений можно рассматривать как быстрый, экологически безопасный и экономически выгодный подход для производства различных форм профилактических препаратов. В процессе биосинтеза функциональные группы растений служат как поставщики активной субстанции внутрь клетки, могут уменьшать токсичность активной субстанции потенциального биологически активного вещества. Микроводоросли являются идеальной платформой для синтеза новых форм эффективных препаратов, так как они быстро растут и производят большую биомассу при более низкой стоимости. Широкое распространение, многообразие микроводорослей, огромная экологическая пластичность, определяют их метаболические свойства, в том числе в отношении фармакологических препаратов. В процессе биосинтеза функциональные группы растительных организмов служат как поставщики активной субстанции во внутрь клетки, так и могут, уменьшат токсичность активной субстанции потенциального лекарственного средства. Микроводоросли, могут являться самой идеальной платформой для синтеза новых форм лекарственных препаратов, так они быстро растут и производят большую биомассу при более низкой стоимости.

В работе [3] показано, что микроводоросли могут улучшить питательную ценность продуктов питания для человека и корма для животных, и могут быть использованы для производства широкого спектра биологически активных соединений: белков, жиров, углеводов, витаминов и органических минералов, эффективно улучшая здоровье людей и животных. Авторы статьи [4] отметили, что микроводоросли представляют собой разнообразную группу одноклеточных фотосинтетических эукариот и их биоразнообразие насчитывает до 70000 видов, принадлежащих к различным типам *Cyanophyta*, *Rhodophyta*,

Chlorophyta, *Pyrrhophyta*, *Cryptophyta*, *Haptophyta*, *Heterocontophyta* и *Streptophyta*. В работе [5] отмечено, что наиболее биотехнологически значимыми микроводорослями являются зеленые водоросли (*Chlorophyceae*), которые широко коммерциализируются, главным образом, в качестве пищевых добавок для людей и животных.

В своих работах [6, 7] авторы отмечали, что *Chlorella* – род одноклеточных зеленых водорослей, который содержит аминокислоты, белки, витамины, пищевые волокна, лютеин, биологически активные вещества и хлорофиллы. В работе [8] показано, что в составе соединений хлореллы можно выделить белковый компонент с высокими потенциальными свойствами – фактор роста хлореллы (CGF). В работе [9] выявили, что представители рода *Chlorella*, как питательная добавка, имеют положительные эффекты, проявляя иммуномодуляторную, антиоксидантную и репарационную активности. Авторы статьи [10] экспериментально обосновали, что наиболее известный представитель рода – *Chlorella vulgaris* – вид, встречающийся в воде открытых водоисточников, лужах, прудах и грязи луж, из-за высокого содержания белка может заменить рыбную и соевую муку на 5-10 % без отрицательного влияния на прирост массы тела и коэффициент конверсии кормов у растущих цыплят. В работе [11] сообщается, что *Chlorella vulgaris* проявляет противоопухолевое и гипогликемическое действие у диабетических мышей.

Микроводоросли являются природными биоремедиаторами, способными при биоаккумуляции из захваченных ионов образовывать нетоксичные соединения в виде белковых комплексов. Во время биоаккумуляции из захваченных ионов, как правило, образуются нетоксичные соединения. *Spirulina sp* (*Oscillatoriaceae*) способна адсорбировать значительное количество свинца и цинка из водных растворов, удаляя 90 % Pb^{2+} и 89 % Zn^{2+} в течение 15 мин. после добавления водоросли. Отчетливая связь между pH водного раствора металла и связывание Pb^{2+} спирулиной наблюдается при pH 2-5, 5-9 и 9-12. Сорбция ионов тяжелых металлов водорослью носит двухступенчатый характер: сначала ион металла физико-химически распределяется на поверхности клетки (пассивный транспорт) и потом проникает через клеточную мембрану (активный транспорт) [12].

Chlamydomonas mexicana уменьшает концентрацию азота на 62%, фосфора на 28% и неорганического углерода на 29% в сточных

водах. Кроме того, микроводоросль характеризуется высоким содержанием липидов $33 \pm 3\%$, среди которых преобладают пальмитиновая, линолевая, α -линоленовая и олеиновая жирные кислоты. Так, *Chlamydomonas mexicana* является перспективной для одновременного удаления биогенных веществ из сточных вод и получения биодизеля [13].

Качество света и его интенсивность являются ключевыми факторами для накопления биологически активных соединений в микроводорослях. Так, были исследованы эффекты различных интенсивностей голубого света и его фотопериодов на рост и содержание липидов в *Chlorella vulgaris* с использованием светоизлучающего диода в периодической культуре. *C. vulgaris* выращивали в течение 13 дн. при трех различных интенсивностях света (100, 200 и 300 Вт/м²) и трех различных световых режимах (12:12, 16:08 и 24:00 ч). Максимальное содержание липидов 23,5 % было получено при синем свете при интенсивности 200 Вт/м² и фотопериоде 12:12 ч. [14].

Установлены профилактические свойства экстракта *Spirogyra neglecta* (Charophyta) при язвенном колите у мышей, вызванном декстраном, за счет активации антиоксидантных ферментов, восстановления нарушенной функции митохондрий, регуляции воспалительных цитокинов, пролиферации и снижения апоптоза. Кроме того, *Spirogyra neglecta* проявляет антиоксидантную и нефропротекторную активность при сахарном диабете 2 типа, увеличивая активность каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и снижая активность малонового диальдегида в печени крыс [15].

В условиях влияния антропогенных факторов, возрастающей численности населения обострена проблема повышения пищевой ценности и экологичности продуктов. В условиях массового содержания аквакультур и сельскохозяйственных животных, для повышения их продуктивности, для предупреждения массового падежа вследствие развития заболеваний различной этиологии, широко применяются антибиотики, синтетические ростостимулирующие вещества и гормоны, которые накапливаясь, вызывают возникновение химиорезистентности. При этом важнейшей проблемой становится дальнейшее поступление этих соединений в организм человека.

Микроводоросли, как любая клетка, могут адсорбировать, поглощать и биотрансформировать ионы йода, связывая их с белком и

обеспечивая переход по пищевой цепочке. Микроводоросли способны трансформировать неорганический йод в органический. Органически связанный йод в биомассе микроводорослей менее токсичен для людей и животных, и может использоваться в качестве пищи и корма. Кроме того, йод, связанный с белковым комплексом, более эффективно проявляет свои биологические свойства, внося вклад в проблему йодной недостаточности. Именно введение аддуктов йода в клетку микроводоросли может сопровождаться увеличением биомассы и продуктивности липидов, углеводов и белков, а также активизацией других потенциально-активных свойств микроводорослей, например, противораковых. Кроме того, микроводоросли сами выделяют в воду внеклеточные компоненты, которые могут быть также биологически активными соединениями, например, фитогормоны. Метаболиты микроводорослей имеют большой потенциал для промышленного развития, так как они включают биологически активные соединения, такие как антиоксидантные, противовирусные, антибактериальные, противогрибковые, противовоспалительные, противоопухолевые и противомаларийные эффекторы [16]. Заявляемые исследования представлены в контексте мировых разработок нового поколения фармацевтических препаратов, сочетающих в себе несколько фармакологических свойств. Так, впервые разрабатывается технология создания комплекса йода с белками микроводорослей, что позволит не только сохранить противомикробное действие йода, но и определить новые свойства.

Полученная биологически активная кормовая добавка будет являться первой отечественной разработкой, предназначенной для повышения биопродуктивности рыбы и сельскохозяйственных животных, профилактики заболеваний вирусной и бактериальной природы. Как следствие, будут получены экологически чистые продукты питания, обогащенные целым комплексом необходимых для человека биологически активных веществ, в том числе йодсодержащими белковыми комплексами, что в условиях регионального дефицита йода имеет колоссальное значение для улучшения положения страны по социально-значимым заболеваниям.

Поскольку микроводоросли являются ценными источниками новых биологически активных продуктов и их рост не требует дорогих субстратов, то они могут быть экономичными и эффективными для

получения продуктов с высокой добавленной стоимостью. Микроводоросли, такие как *Spirulina maxima*, *Synechococcus sp.*, *Scenedesmus obliquus*, *Porphyridium cruentum*, *Dunaliella salina*, *Chlorella vulgaris*, *Chlamydomonas reinhardtii* и *Anabaena cylindrical* содержат ценные питательные вещества [17]. Особый интерес представляет использование микроводорослей для корма животных и аквакультур. Например, пресноводные мезофильные виды *Dunaliella*, *Spirulina* и *Galdieria* положительно зарекомендовали себя в качестве кормовой добавки [18].

Важным фактом является то, что продуктам из микроводорослей может быть присвоен статус GRAS (US FDA) – как безопасный для потребления, не вредный и не токсичный при использовании. *Spirulina* и *Chlorella* важны как здоровые пищевые продукты и пищевые добавки с такими преимуществами как: усиление активности иммунной системы, противоопухолевые эффекты и стимуляция роста животных из-за высокого содержания белков, витаминов, активных полисахаридов и других важных соединений [19].

Результатом является не только создание биологически активной добавки – комплекс микроводоросли и аддуктов йода, но и создание основ для получения рекомбинантных белков, спрос на которые растет в мире. Полученные рекомбинантные белки растений имеют структурные, биохимические и функциональные свойства, практически идентичные белкам в организме человека и животных [20].

Выводы. Результатом проводимых исследований является разработка рекомендации биологически активной добавки, которая представляет собой микроводоросли с аддуктами йода, и будет использоваться как кормовая добавка для рыб и сельскохозяйственных животных с целью повышения их биопродуктивности и профилактики инфекционных заболеваний. Не исключается сочетание как нутриентных свойств разрабатываемой биологически активной добавки, так и протекторной активности при осложненных обменных заболеваниях. Впервые рассматривается возможность по целенаправленному применению разрабатываемой биологически активной добавки в виде микроводоросли в комплексе с аддуктами йода в корм животным и далее поступлению по пищевой цепочке в организм человека, что в конечном счете внесет вклад в обеспечение йодной безопасности населения Республики.

Список литературы

- 1 *Бейсбекова А.К., Оспанова Ф.Е., Аимбетова Г.Е. и др.* Распространенность йододефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста и детей 6-59 месяцев в трех областях Казахстана // Экология человека. – 2015. -№4. – С.14-21.
- 2 *Esposito E., Cuzzocrea S.* The role of nitric oxide synthases in lung inflammation // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2007. – 8. – P.899–909.
- 3 *Becker E.W.* Microalgae. Biotechnology and microbiology. Cambridge: Cambridge University Press; 1994. – 294 p.
- 4 *Gimpel J.A., Henríquez V., Mayfield S.P.* Metabolic Engineering of Eukaryotic Microalgae: Potential and Challenges Come with Great Diversity // Front. Microbiol. – 2015. – №6. – P. 1376.
- 5 *Bhadouria Z.P., Bisen P.S.* Nutritional and therapeutic potential of *Spirulina* // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2005. – 6. – P. 373-379.
- 6 *Borowitzka M.A.* Micro-algae as sources of fine chemicals // Microbiol. Sci. – 1986. – 3. – P. 372-375.
- 7 *Buono S., Langellotti A.L., Martello A., Rinna F., Fogliano V.* Functional ingredients from microalgae // Food Funct. – 2014. – 5. – P. 1669-1685.
- 8 *Merchant R.E., Andre C.A.* A review of recent clinical trials of the nutritional supplement *Chlorella pyrenoidosa* in the treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerative colitis // Altern. Ther. Health. Med. – 2001. – 7. – P. 79-91.
- 9 *Guzmán S., Gato A., Calleja J.M.* Antiinflammatory, analgesic and free radical scavenging activities of the marine microalgae *Chlorella stigmatophora* and *Phaeodactylum tricornutum* // Phytother. Res. – 2001. – V.15. – P. 224-230.
- 10 *Lipstein B., Hurwitz S.* The nutritional value of sewage-grown samples of *Chlorella* and *Micractinium* in broiler chicks // Poult Sci. – 1983. – V. 62. – P. 1254-1260.
- 11 *Chovančíková M., Šimek V.* Effects of high-fat and *Chlorella vulgaris* feeding on changes in lipid metabolism in mice // Biol. Bratislav. – 2001. – V. 56. – P. 661-666.
- 12 *Kumar R., Chaudhary G., Singh Ahluwalia S. and Goyal D.* Biosorption of Pb²⁺ and Zn²⁺ by Non-Living Biomass of *Spirulina sp.* // J. Microbiol. – 2010. – № 4. – P. 438-442.
- 13 *Abou-Shanab R.A., Ji M.K., Kim H.C., Paeng K.J., Jeon B.H.* Microalgal species growing on piggery wastewater as a valuable candidate for nutrient removal and biodiesel production // J. Environ. Manage. – 2012. – Vol.115. – P. 257-264.

14 *Michalak I., Chojnacka K.* Algae as production systems of bioactive compounds // Eng. Life Sci. – 2015. – 15. – P. 160-176.

15 *Atta M., Idris A, Bukhari A, Wahidin S.* Intensity of blue LED light: a potential stimulus for biomass and lipid content in fresh water microalgae *Chlorella vulgaris* // Bioresour Technol. – 2013. – 148. – P. 373-378.

16 *Taya S., Kakehashi A., Wongpoomchai R., Gi M, Ishii N., Wan-ibuchi H.* Preventive Effects of *Spirogyra neglecta* and a Polysaccharide Extract against Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis in Mice // Asian Pac. J. Cancer. Prev. – 2016. – 17(4). – P. 2235-2245.

17 *Borowitzka M.A.* Commercial production of microalgae: Ponds, tanks, tubes and fermenters // J. Biotechnol. – 1999. – 70. – P. 313-321.

18 *Varshney P., Mikulic P., Vonshak A., Beardall J., Wangikar P.P.* Extremophilic micro-algae and their potential contribution in biotechnology // Bioresour. Technol. – 2015. – 184. – P. 363-272.

19 *Rosenberg J.N., Oyler G.A., Wilkinson L., Betenbaugh M.J.* A green light for engineered algae: Redirecting metabolism to fuel a biotechnology revolution // Curr. Opin. Biotechnol. – 2008. – 19. – P. 430-436.

20 *Cramer C.L., Boothe J.G., Oishi K.K. Curr* Transgenic plants for therapeutic proteins: linking upstream and downstream strategies // Top Microbiol Immunol. – 1999. – 240. – P. 95-118.

Ибрагимова Н.А., кандидат биологических наук, e-mail nailya.73@mail.ru

Лю М.Б., e-mail mlyu@mail.ru

Мухтарбекова I.C., e-mail ika-super@mail.ru