

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА МОРСКИХ ЕЖЕЙ – ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Сергей Петрович КРЫЖАНОВСКИЙ

Медицинское объединение ДВО РАН
690022, г. Владивосток, ул. Кирова, 95

В обзоре изложены современные представления о биологической активности гонад морских ежей и метаболитов, выделенных из этих морских беспозвоночных животных. Показан их антиоксидантный, антигиперлипидемический, противовоспалительный, противоопухолевый и антибактериальный эффекты. Представлены материалы об оригинальных лекарственных препаратах, полученных учеными Дальнего Востока на основе хиноидных пигментов морских ежей. Обсуждаются перспективы получения новых лекарственных препаратов и БАД на основе метаболитов иглокожих, а также возможности расширения области применения гистохрома при других нозологических формах.

Ключевые слова: морские ежи, гонады, хиноидные пигменты, эхинохром, гистохром, антиоксидантная, противовоспалительная активности.

Биологическое разнообразие Мирового океана составляет неограниченный ресурс в области создания новых физиологически активных соединений. Биологически активные вещества (БАВ), выделенные из морских животных, водорослей и бактерий, обладают широким спектром биологической активности по отношению к различным биосистемам, включая антибактериальную, антикоагулянтную, противогрибковую, противоопухолевую, проапоптотическую и антигиперхолестеринемическую активности [2–4, 30, 41]. Благодаря адаптации к разнообразным факторам окружающей среды ряд морских животных и растений выработал способность к продукции уникальных вторичных метаболитов, многие из которых обладают экстремально высокой фармакологической активностью [41, 52]. В настоящем обзоре даны современные представления о спектре биологической активности БАВ из морских ежей и о лекарственных препаратах, в частности, рекомендованных при ассоциированных с атеросклерозом заболеваниях.

Морские ежи – донные животные, обитающие практически во всех морях и океанах (за исключением слабосоленых), относятся к классу иглокожих – Echinoidea [32]. Уже более 100 лет гонады морских ежей (икра) используются в качестве экспериментальной модели в исследовании различных аспектов биологии раннего развития. Этому способствует возможность получения

больших партий зрелых гамет, синхронность развития зародышей, легкость инкубирования эмбрионов [5]. Эмбрионы морских ежей в настоящее время широко применяют для тестирования различных фармакологических препаратов, для исследования влияния на эмбриональное развитие токсикантов внешней среды, оказывающих вредное воздействие на организм [23, 44, 68].

Традиционно для ихтиофауны и многих других морских организмов к понятию «икра» относят только гонады самки. У морских ежей – гонады самца и яичники самки.

Гонады морского ежа широко используются в современной медицине или в виде нативного продукта, или в составе различных биологически активных добавок. Для жителей Японии гонады морского ежа – национальное лакомство. Ежегодно они употребляют в пищу свыше 5000 тонн икры морских ежей в чистом виде и в качестве добавок к различным блюдам. Именно с частым использованием икры морского ежа связывают в этой стране одну из самых высоких в мире продолжительность жизни.

Морские ежи содержат большой набор биологически активных веществ [17, 42]. В состав белка гонад морских ежей входят все незаменимые аминокислоты в количествах, соответствующих полноценному белку. В период размножения масса гонад (икры) достигает 20 % живой массы морских ежей.

Крыжановский С.П. – к.м.н., главный врач

Другим важным компонентом икры являются жиры, составляющие 4,3–4,5 %. Основные классы липидов в гонадах ежей – триглицериды и фосфолипиды. Липидный комплекс икры морских ежей включает насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, количество которых существенно смещено в сторону незаменимых полиненасыщенных. Доминируют эйкозопентаеновая и эйкозотетраеновая кислоты, способствующие нормализации липидного обмена [42]. Липидный состав икры представлен также холестерином, свободными жирными кислотами, ди- и триглицеридами и эфирами стерина. Среди фосфолипидов морских ежей идентифицированы лецитин, фосфатидилсерин, сфингомиелин, кефалин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин [14]. В икре ежей около 30 % полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), включая омега-3 и омега-6 ПНЖК. Она обладает широким спектром необходимых микроэлементов в легкоусвояемой форме и несколько повышенным содержанием йода.

Икра морских ежей содержит жирорастворимые витамины А, D, E и водорастворимые витамины С, В1, В2, В6, В12 [61]; витамина А в ней в 20 раз больше, чем в корне женьшеня. Концентрация микроэлементов в тканях и икре иглокожих в 10 раз выше, чем у рыб, и более чем в 50–100 раз – чем у наземных животных. В иглокожих обнаружено свыше 36 микро- и макроэлементов, в том числе медь, цинк, кобальт, железо, никель, хром, марганец, натрий, калий, магний.

К настоящему времени известно более 100 болезней, возникновению которых способствует гиперпродукция в организме свободных радикалов. Среди них диабет, атеросклероз, рак, ревматоидный артрит и др. В связи с этим большое внимание в последние десятилетия привлекают экзогенные БАВ с антиоксидантным потенциалом, получаемые из морских гидробионтов – водорослей, беспозвоночных, животных, рыб [60, 70]. Эти соединения способны блокировать реакции свободнорадикального окисления, восстанавливая окисленные макромолекулы [7, 31, 35, 39, 50, 58, 69].

Морские ежи давно признаны источниками антиоксидантов, что обусловлено наличием в их составе большого числа БАВ, которые могут прерывать цепные реакции перекисного окисления в клетках несколькими способами: перехватывать свободные радикалы, хелатировать металлы-катализаторы перекисации, ингибировать липоксигеназы, а также способны синергически активироваться фосфолипидами плазматических мембран [15, 46, 47, 59, 63, 70]. Антиоксидантными свойствами обладают также внутренние

органы и ткани, а также панцири и иглы морских ежей [47]. На проявление антиоксидантной активности влияет метод экстракции [59, 64].

Важную роль в инактивации свободных радикалов отводят внутриклеточным и внеклеточным ловушкам, обеспечивающим обрыв цепи свободнорадикального окисления. Эффективными перехватчиками радикалов являются фенольные антиоксиданты, в частности, простые фенолы, нафтолы и окси-производные других ароматических соединений. К настоящему времени выделено несколько тысяч фенолов, среди которых выраженным антиоксидантным эффектом обладают витамины E и K, убихиноны, триптофан и фенилаланин, а также большинство растительных и животных пигментов, в частности, каротиноиды, флавоноиды, оксифенилкарбоновые кислоты.

В экстрактах из гонад и внутренних органов морских ежей присутствуют каротиноиды, обладающие антиоксидантными свойствами [34, 38, 48]. Основным каротиноидом стенок кишечника морских ежей является фукоксантинол, гонад, панциря и игл – α -эхинонен и β -каротин [9]. По своей химической природе каротиноиды относятся к сильноненасыщенным соединениям терпенового ряда преимущественно с 40 углеродными атомами в молекуле, построенным по единому структурному принципу. Присутствие большого количества (11 и более) двойных связей придает каротиноидам высокую биологическую активность, которая проявляется в торможении процессов перекисного окисления липидов и определяет такие их биологические функции, как предотвращение раковых и возрастных повреждений, радиационных поражений, сердечно-сосудистых заболеваний. Регуляторные эффекты каротиноидов обусловлены их способностью встраиваться в мембранные фосфолипидно-белковые структуры, изменять текучесть мембран в жидкокристаллическом состоянии. Это сопровождается модификацией контактов взаимодействия липидов, белков и может быть существенным фактором проявления антиоксидантной активности каротиноидов [48].

Присутствующие в гонадах морских ежей фосфолипиды [14, 27, 46, 47, 61] являются необходимыми структурными элементами клеточных мембран, структура и функции которых нарушаются под действием любых повреждающих факторов. Повреждения могут приводить к образованию физических дефектов в мембранах и выходу наружу содержимого клеток. В связи с этим представляется оправданным использование фосфолипидов или продуктов, содержащих их, для замещения дефектов и восстановления нарушенной барьерной функции мембран, по-

сколькo фосфолипиды стабилизируют мембранные белки.

Кроме антиоксидантного действия экстракты гонад морских ежей и тканей внутренних органов оказывают множество других эффектов, в частности, обладают противоопухолевой активностью. Так, дихлорметановый экстракт гонад морского ежа *Strongylocentrotus nudus* подавлял рост мышинных лейкемических лимфобластов [64]. Китайские ученые [10] выделили сульфатированные полисахариды из гонад морского ежа *Hemicentrotus pulcherrimus*. Установлено, что они содержатся в покрывающей гонады желеобразной оболочке [36, 53–57]. Содержание сульфата во фракциях составляло 57,7 %. Полисахариды ХВ-1 и ХВ-3 обладали противоопухолевой активностью. ХВ-1 дозозависимо ингибировал рост клеточных культур А549, МСF-7 и HeLa (63,2, 18,2 и 42,08 % соответственно) в дозе 50 мкг/мл. Фракция ХВ-3 в такой же дозе подавляла рост только рост клеток HeLa (35,15 %).

Ранее [37] было показано противоопухолевое действие сульфатированных полисахаридов. По-видимому, в составе икры эти биополимеры, покрывающие желеобразной оболочкой гонады ежей, тоже проявляют свои многочисленные полезные свойства [45].

Чрезвычайно важным является свойство икры морских ежей нормализовать липидный профиль сыворотки крови. Наши исследования показали, что маристим – БАД на основе икры морских ежей – обладает антидислипидемическим действием [16]. В его состав входят следующие ингредиенты: жиры – 20 % (триглицериды – 60–75 %, фосфолипиды – 22–36 %, в составе фосфолипидов преобладает лецитин – 61–67 %), ПНЖК омега-3 – более 20 %, сиалогликолипиды, каротиноиды, витамины (С, В1, В2, В12, РР, К1 и др.), макро- и микроэлементы (йод, железо, медь, кобальт и др.) в легкоусвояемой форме, незаменимые аминокислоты, нуклеиновые кислоты. БАД маристим разрешена к применению (санитарно-эпидемиологическое заключение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 77.99.20.916Б.000796.04 от 01.06.2004.). Маристим рекомендован в качестве дополнительного источника антиоксидантов.

В экспериментах на мышах, получавших атерогенную диету, было установлено, что под влиянием маристима происходит нормализация показателей липидного обмена: снижение содержания холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности. Важно отметить, что одновременно повышался уровень

ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). При этом показатели холестерина обмена у животных, получавших маристим на фоне атерогенной диеты, восстанавливались в большей степени по сравнению с мышами, получавшими БАВ после развития гиперхолестеринемии.

Полученные результаты дали основание для включения маристима в качестве средства сопровождения базисной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Под нашим наблюдением находились 45 пациентов (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст – $60,2 \pm 4,2$ года) с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения 2–3 функционального класса». Все обследуемые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении Медицинского объединения ДВО РАН. Диагноз устанавливали на основании критериев ВОЗ, функциональный класс стенокардии – по классификации Канадского кардиологического общества. В ходе исследования были сформированы следующие группы пациентов: 1-я группа – 15 больных, получавших базовую терапию, включавшую аторвастатин в дозе 20 г в сутки; 2-я группа – 15 больных, получавших базовую терапию, включавшую маристим в дозе 4,5 г в сутки; 3-я группа – 15 больных, получавших базовую терапию, включающую аторвастатин (10 мг в сутки) и маристим в дозе 4,5 г в сутки. Лечение проводили в течение 4 недель. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту и функциональному классу стенокардии.

У пациентов всех групп наблюдения отмечался липидснижающий эффект. Гиполипидемическое действие маристима отмечено и в условиях монотерапии. Так, снижение уровня общего ХС в этом случае было сопоставимо с эффектом монотерапии аторвастатином. Более значительное уменьшение содержания общего ХС при комбинированной терапии определенно связано с маристимом, тем более что пациенты 3-й группы получали аторвастатин в половинной дозе. Действие маристима на уровень ХС ЛПНП (2-я группа) уступало эффекту аторвастатина (в дозе 20 мг). Однако в комбинации даже с половинной дозой аторвастатина (10 мг) липидснижающее действие было достоверно выше, чем при монотерапии большей дозой статина.

Наиболее значимым было действие маристима на уровень триглицеридов. При монотерапии он оказался в 3 раза эффективнее аторвастатина, а при комбинированной терапии – в 2 раза. Коэффициент атерогенности во всех группах был примерно одинаковым. Известно, что кроме атерогенных липидов (ХС ЛПНП) установлена причинно-следственная связь между низким

содержанием ХС ЛПВП и прогрессированием атеросклероза. Отмечаются особые трудности в повышении уровня этого ХС, в то время как положительный эффект в этом направлении – путь к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Здесь особенно наглядно проявлялось действие маристима, который повышал содержание ХС ЛПВП в крови, что было отмечено как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. Степень повышения концентрации ХС ЛПВП в крови была в первую очередь связана с маристимом, так как аторвастатин в этой группе пациентов применялся в меньшей дозе, чем при монотерапии. Маристим можно использовать в качестве эффективного средства сопровождения базисной терапии пациентов с ИБС, включающей статины, а также для профилактики дислипидемии при гипертонической болезни.

Отмечен противовоспалительный эффект экстрактов икры морских ежей. Так, водный экстракт гонад проявлял противовоспалительное действие при адьювантном артрите крыс – снижал интенсивность симптомов артрита на 55 %. Более сильный эффект наблюдался при использовании дихлорметанового экстракта (75 %). Экстракты не оказывали токсического действия на гепатоциты крыс [64].

Из икры морских ежей выделены также регуляторные пептиды [28]. Известно, что в числе современных геропротекторных средств регуляторные пептиды, не имеющие существенных побочных эффектов, занимают заметное место. Большинство из них получено из органов и тканей млекопитающих. Получение регуляторных пептидов из беспозвоночных животных, в частности из морских ежей, может быть альтернативой использования тканей наземных животных. В икре морских ежей обнаружен Са-связывающий белок – кальмодулин, играющий ведущую роль в формировании панциря на ранних этапах развития организма. Кальмодулин – одноцепочечный белок, присутствующий во всех организмах животного и растительного мира. Он состоит из 148 аминокислотных остатков, 25 % из которых – остатки Глу и Асп, а 10 % – Лиз и Арг. Как полагают А.Ю. Соловьев и др. [28], последующая деградация кальмодулина в протеосомах приводит к образованию пула эндогенных регуляторных ди-, три- и тетрапептидов, входящих изначально в состав кальмодулина в форме заряженных блоков и кластеров. Это является основанием для поиска и выделения из икры морских ежей регуляторных пептидов, обладающих регулирующей и геропротекторной активностью. Эти же авторы показали, что пептидные препараты, выделенные из икры морских ежей, оказывают стимулирую-

щее действие на эксплантаты в органотипической культуре различных тканей. Наиболее выраженное действие щелочных пептидов было на кору головного мозга крыс, кислых пептидов – на ткани репродуктивной системы.

Когда-то изобретение антибиотиков во всем мире считалось прорывом. Однако почти сразу же стали появляться микроорганизмы, нечувствительные к действию этих лекарств. В настоящее время антибиотикоустойчивость микробов начинает приобретать масштабы катастрофы. По прогнозу ВОЗ уже через 10–20 лет практически все существующие микроорганизмы станут устойчивыми к существующим антибиотикам.

В связи с этим огромное значение приобретают исследования ученых, связанные с получением антимикробных (антибактериальных и антигрибковых) препаратов из морских гидробионтов, в том числе, из морских ежей. В литературе достаточно много данных, посвященных этому вопросу [33, 62, 63], ниже приведены лишь некоторые из них.

Так, установлена антибактериальная активность метанольного экстракта из панцирей морских ежей *Temnopleurus alexandri* [67]. В качестве тест-микробов были взяты *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* (грамположительные микроорганизмы) и *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* (грамотрицательные микроорганизмы). Все микроорганизмы были чувствительны к экстракту, причем зона подавления роста увеличивалась с возрастанием концентрации экстракта. Наиболее чувствительными микроорганизмами были *B. subtilis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* и *P. vulgaris*. В экстракте было установлено присутствие следующих компонентов: пентадекан, гептадекан, эйкозан, хенэйкозан, докозан. Каждый из этих компонентов может представлять интерес для дальнейшего изучения в качестве антимикробного соединения.

Целомическая жидкость и экстракт целомочитов морского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis* представлены в качестве нового антибиотика [40].

Ткани морских ежей также содержат антибактериальные вещества. Хлороформные и метаноловые экстракты, полученные из кишечника, гонад, шипов этих животных, обладали высокой антибактериальной активностью. В качестве тест-микробов использовали *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Shigella sonnei* и *P. aeruginosa*. Одновременно экстракты испытывали на гемолитическую активность против эритроцитов человека. Бактерии были чувствительны к обоим экстрактам, полученным из гонад и кишечника морских ежей [33].

Доказано антибактериальное действие пептида, выделенного из эффекторных клеток морского ежа *Paracentrotus lividus* [65]. Пептид препятствовал образованию пленки *Staphylococcus epidermidis* DSM 3269 и *S. aureus* ATCC2913. Применение таких пептидов может быть новой стратегией в антимикробной терапии.

Таким образом, все ткани морских ежей содержат антибактериальные вещества, которые лучше всего экстрагируются метанолом и этанолом.

К сожалению, на фармацевтическом рынке еще нет лекарственных антибактериальных средств, полученных на основе БАВ из морских ежей. Во-первых, и это самое главное, в настоящее время трудно получить из гонад и тканей внутренних органов этих животных стандартные антимикробные препараты и, во-вторых, для создания одного антибиотика требуется не менее 10 лет и значительные денежные средства.

Завершая обсуждение эффективности БАВ из гонад и тканей внутренних органов морских ежей, следует отметить большой полезный потенциал этих соединений, которые в дальнейшем могут стать основой для создания лекарственных препаратов антиоксидантного, противовоспалительного, противоопухолевого, антидислипидемического, геропротекторного действия. Кроме того, эти БАВ могут быть кандидатами в новые антибиотики, в которых сейчас так нуждается медицина.

Огромный интерес представляют исследования биологической активности пигментов морских ежей.

Эхинохром и спинохромы А, В, С, D и Е – хиноидные пигменты морских ежей, которые получают из панцирей и игл этих животных, – относятся к нафтохинонам. От нафтохинонов других морских животных они отличаются присутствием в молекуле хинона большого числа свободных гидроксильных групп и ярко выраженными антиоксидантными свойствами [43, 63]. Наиболее активен эхинохром А – 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон. Как и экстракты гонад и тканей внутренних органов ежей, этот пигмент ценен тем, что он может прекращать цепные реакции перекисного окисления липидов в клетках. Было установлено, что эхинохром способен нейтрализовать основные инициаторы неферментативного процесса окисления мембранных липидов – катионы железа, накапливающиеся в зоне ишемического повреждения ткани. Высокий антиоксидантный потенциал выделяет пигменты морских ежей среди других антиоксидантов как перспективные соединения для создания на их

основе новых лекарственных препаратов для терапии широкого спектра заболеваний.

На основе природного липофильного эхинохрома, который был переведен в растворимое состояние при сохранении его свойств, в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН были созданы новые эффективные лекарственные препараты «Гистохром для кардиологии» и «Гистохром для офтальмологии», которые широко применяются в настоящее время во многих регионах РФ [11–13, 18–20, 25]. Новые свойства препарата позволяют активным молекулам проникать непосредственно к мишени действия, что дало возможность использовать его при целом ряде болезней, в частности, ИБС и остром инфаркте миокарда. Учеными Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН найден доступный природный источник эхинохрома – один из видов плоских морских ежей. Кроме того, разработаны препаративные способы полного синтеза эхинохрома, дающие целевое соединение с высоким выходом [29].

Известно, что важной причиной реперфузионного повреждения миокарда является продукция свободных радикалов в миокарде, превышающая способность кардиомиоцитов их нейтрализовывать. На ранних стадиях реперфузии активация перекисного окисления липидов носит взрывной характер и концентрация его продуктов возрастает в 3–4 раза. В этих условиях гистохром зарекомендовал себя как безопасный эффективный препарат для лечения пациентов с такими нарушениями. Гистохром имеет близкий к физиологическому окислительно-восстановительный потенциал и может брать на себя функцию переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий. Отмечено не только антиоксидантное, но и кардиометаболическое действие гистохрома, который уменьшает зону некроза при инфаркте миокарда на 57 %, восстанавливает сократительную способность левого желудочка, уменьшает частоту реперфузионных желудочковых аритмий [20].

У больных с геморрагическим инсультом [19] введение гистохрома сопровождается более быстрым уменьшением перифокального отека, нарушений микроциркуляции, выраженности ишемии и воспалительной реакции, что проявлялось опережающим по сравнению с контрольными животными уменьшением неврологических симптомов и улучшением поведенческих реакций.

Полигидроксиафтохинон эхинохрома А, выделенный из плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis*, будучи сильным антиоксидантом, оказывает выраженное корригирующее действие при гиперлипидемии и аллоксановом диабете.

Особенностью биополимера является высокая растворимость в воде, что делает возможным перехват водорастворимых радикалов, в частности, супероксидного анион-радикала. Эхинохром А не только перехватывает пероксирадикалы, но и уменьшает концентрацию инициатора окисления путем хелатирования ионов Fe^{2+} . Эффекты эхинохрома А связаны с его высоким окислительно-восстановительным потенциалом. При окислении полигидроксиафтохинона кислородом в присутствии ионов Ca^{2+} образуется перекись водорода, которая в оптимальных физиологических концентрациях может играть роль вторичного посредника во внутриклеточной сигнализации и передаче сигналов для межклеточного взаимодействия. Кроме того, H_2O_2 исполняет роль сигнальной молекулы, вызывая резкое усиление синтеза главных регуляторов углеводного и липидного обменов PPAR (рецепторы-активаторы пролиферации пероксисом).

Механизм противовоспалительного действия эхинохрома А по разным внутриклеточным биохимическим путям описан О.А. Кривошапко и А.М. Поповым [15]. Авторы показали, что PPAR ингибируют синтез ферментов (фосфолипазы А2, циклооксигеназы, липоксигеназы), участвующих в образовании эйкозаноидов, вследствие чего уменьшается содержание лейкотриенов, простагландинов, обладающих провоспалительными свойствами, а также ингибируют транскрипционные факторы, модулирующие экспрессию провоспалительных генов (циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтазы, фактора некроза опухоли- α и интерлейкинов 1β и 6).

Как показали М. Mueller et al. [51], при гиперлипидемии и сахарном диабете имеют место признаки воспаления. Поэтому, как считают О.А. Кривошапко и А.М. Попов [15], изменяя в рационе питания соотношение количеств ПНЖК семейств омега-3 и омега-6, полученных из морских гидробионтов и, в частности, из морских ежей, можно значительно уменьшить воспалительные явления. Одновременно, поскольку морские ежи являются источниками биоантиоксидантов, можно ингибировать пути индукции воспалительных процессов в организме, нейтрализовать активные формы кислорода и блокировать цепные реакции.

Широкое применение гистохром (другая лекарственная форма) нашел в офтальмологии, в частности при патологиях, связанных с кровоизлияниями в стекловидное тело и сетчатку, дегенеративными и воспалительными заболеваниями роговой, сосудистой и сетчатой оболочек глаза [18, 20]. Показана высокая регенерирующая способность гистохрома при лечении ожогов глаз

[6]. Клинические наблюдения показали, что гистохром оказывает положительное действие при глаукоме, катаракте. Получены убедительные результаты, подтверждающие эффективность гистохрома при пролиферативных процессах, дегенерации и гемофтальмах различного генеза. Препарат оказывает геморезорбционное, ретинопротекторное действие, обладает антиоксидантными свойствами. Все это открывает новые возможности в лечении большого числа глазных заболеваний.

В последние годы хабаровскими учеными проведена серия интересных исследований эффективности эхинохрома при легочных заболеваниях у детей [11–13]. Установлено, что у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких в стадии ремиссии с пороками развития легких препарат эффективно реализует свои антиоксидантные свойства и значительно снижает интенсивность свободнорадикального окисления.

Эхинохром обладает и противоопухолевыми свойствами [8]. В экспериментах на мышах-гибридах F1(C57Bl \times CBA), получавших эхинохром, было установлено торможение перевитой животным карциномы Эрлиха (к 15-му дню торможение составило 60 % при внутривентральном введении). Введение эхинохрома вызывает подавление гиперпродукции активных форм кислорода нейтрофилами крови мышей с опухолью, приближая их уровень к таковому у здоровых животных, при этом одновременно снижается образование нитратов и нитритов (на 29,2 и 95 % соответственно по сравнению с мышами, не получавшими эхинохром). Результаты исследования свидетельствуют о способности эхинохрома в дозах, далеких от токсичных, замедлять рост аденокарциномы Эрлиха у мышей. Замедление роста опухоли, вероятнее всего, происходит за счет модулирующего действия эхинохрома на антиоксидантный статус мышей.

Наиболее распространенным экзотоксикантом является свинец. Е.Ю. Приезжева и др. [26] в экспериментах на крысах установили, что однократное пренатальное воздействие нитрата свинца вызывает деструктивные изменения в почках, регистрируемые в отдаленных периодах постнатального органогенеза. Основным биохимическим механизмом токсического воздействия нитрата свинца является декомпенсированная активация свободнорадикального окисления на органном и организменном уровне. Эхинохром А полностью устранял нарушения в системе «генерация свободных радикалов – детоксикация свободных радикалов» в почках 40-суточных белых крыс, обусловленные пренатальным воздействием нитрата свинца. Эти данные обоснованы

ываают возможность применения эхинохрома А для пренатальной профилактики и коррекции нарушений свободнорадикального статуса почек, обусловленных воздействием экзотоксиканта.

Гистохром нашел применение при реабилитации больных после косметических операций [22]. У таких пациентов наблюдается стимуляция лимфотока, нормализация лимфодренажа, восстановление микроциркуляции в регионе орбиты, устраняется эндотоксикоз на регионарном, органном и системном организменном уровне.

Эхинохром служит также источником получения других биологически активных веществ, в частности, пурпурогаллина, который является цитопротектором для клеток печени, почек, клеток миокарда, способен ингибировать синтез ДНК некоторых опухолевых клеток, проявляет антибактериальное действие по отношению к грамположительным микроорганизмам, в частности, *S. aureus* [24]. Это БАВ также является ловушкой супероксидных анион-радикалов, пероксида водорода и гидроксильных радикалов. Кроме того, пурпурогаллин нормализует состав крови у больных ИБС.

На основе эхинохрома в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН разработана биологически активная добавка к пище Тимарин [1, 21]. Тимарин при курсовом пероральном применении в дозе 1 мг эхинохрома А оказывает мягкое модулирующее влияние на различные системы организма: оптимизирует липидный спектр крови, что приводит к снижению риска развития атеросклероза и характерных для этого патологического процесса заболеваний, обладает иммуностимулирующим действием – увеличивает субпопуляцию естественных киллеров, усиливает экспрессию мембранных маркеров активации иммунокомпетентных клеток (рецепторов IL-2 и антигенов HLA-DR).

Таким образом, эхинохром и его лекарственные формы в настоящее время используются в качестве эффективных антиоксидантов при различных патологических состояниях организма. Задачей на последующие годы является расширение области клинического использования этих лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артюков А.А., Попов А.М., Цыбульский А.В. и др. Фармакологическая активность эхинохрома А отдельно и в составе БАД «Тимарин» // Биомед. химия. 2012. 58. (3). 281–290.
2. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Природный модификатор функций врожденного иммунитета (ДНК из молок дальневосточных лососей). Владивосток: Медицина ДВ, 2010. 192 с.

3. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Макаренко И.Д. и др. Сульфатированные полисахариды водорослей – модификаторы функций врожденного иммунитета при бактериальных, вирусных и паразитарных болезнях // Успехи соврем. биол. 2011. 131. (5). 503–517.

4. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. Новые агонисты рецепторов врожденного иммунитета из морских гидробионтов // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2011. (5). 98–106.

5. Варешин Н.А. Влияние электромагнитных полей и некоторых веществ на процессы раннего эмбриогенеза морских ежей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2008.

6. Гусева М.Р., Бесланеева М.Б. Клиническое обоснование эффективности применения антиоксидантного отечественного препарата «гистохром» // Вестн. офтальмол. 2010. (3). 37–39.

7. Даниленко А.О. Регуляция свободнорадикальных процессов и апоптоза при окислительном стрессе: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2012.

8. Дерягина В.П., Рыжова Н.И., Ильницкий А.П. и др. Действие природного антиоксиданта эхинохрома на рост подкожно перевитой аденокарциномы Эрлиха // Рос. онкол. журн. 2005. (3). 32–36.

9. Задорожный П.А. Влияние среды и состояния организма на содержание каротиноидов у морских ежей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2003.

10. Интернет-ресурс: <http://www.tumorres.com/tumor-stem-cell/699.htm>.

11. Козлов В.К., Козлов М.В., Лебедев О.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза // Дальневосточн. мед. журн. 2009. (2). 58–61.

12. Козлов В.К., Козлов М.В., Гусева О.Е. и др. Антиоксидантная активность эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей // Тихоокеан. мед. журн. 2009. (3). 106–107.

13. Козлов В.К., Козлов М.В., Лебедев О.А. и др. Влияние эхинохрома А на некоторые параметры системного свободнорадикального статуса и Т-клеточного иммунитета у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких в стадии ремиссии // Дальневосточн. мед. журн. 2010. (1). 55–58.

14. Костецкий Э.Я., Веланский П.В., Санина Н.М. Фосфолипиды органов и тканей иглокожих и оболочников залива Петра Великого (Японское море) // Биология моря. 2012. 38. (1). 65–71.

15. Кривошапко О.А., Попов А.М. Лечебные и профилактические свойства липидов и антиоксидантов, выделенных из морских гидробионтов // Вопр. питания. 2011. (2). 4–8.

16. Крыжановский С.П., Яцкова М.А., Головачева В.Д. Гиполипидемическое действие БАД к пище из икры морских ежей в монотерапии и комбинации с аторвастатином // Тихоокеан. мед. журн. 2012. (1). 29–31.
17. Лебская Т.К., Шаповалова Л.А. Биохимические особенности баренцевоморского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis* и аспекты его переработки. Мурманск, 2008. 146 с.
18. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Догдодова Л.П. Препарат гистохром для офтальмологии // Вестн. ДВО РАН. 2004. (3). 111–119.
19. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Гусев Е.И. и др. Влияние гистохрома на динамику неврологических нарушений и МРТ-картины при экспериментальном геморрагическом инсульте // Журн. неврол. Инсулт. 2005. (15). 61–66.
20. Пат. 2134107 РФ. Препарат «гистохром» для лечения воспалительных заболеваний сетчатки и роговицы глаз / Г.Б. Еляков, О.Б. Максимов, Н.П. Мищенко и др.; опубл. 10.08.99.
21. Пат. 2340216 РФ. Биологически активная добавка к пище и способ ее получения / А.А. Артюков, В.П. Глазунов, Э.П. Козловская; опубл. 10.12.08.
22. Пат. 2366413 РФ. Способ реабилитации больных после косметических операций / В.И. Братко, В.В. Атаманов, А.В. Кулаков; опубл. 10.09.09.
23. Пат. 2375710 РФ. Способ определения экологического статуса территорий на содержание стронция / С.Ф. Тютиков, В.В. Ермаков; опубл. 25.09.08.
24. Пат. 2396244 РФ. Способ получения пурпурогаллина / А.А. Артюков, В.В. Маханьков, Е.В. Купера и др.; опубл. 10.08.10.
25. Попов А.М. Биологическая активность и механизмы действия вторичных метаболитов из наземных растений и морских беспозвоночных: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Владивосток, 2003.
26. Приезжева Е.Ю., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Козлов В.К. Влияние эхинохрома А на процессы свободнорадикального окисления в почках 40-суточных белых крыс, подвергнутых пренатальному воздействию нитрата свинца // Здоровье. Мед. экол. Наука. 2009. (4–5). 39–40.
27. Родькина С.А., Чэнь Б. Влияние температуры как фактора среды на состав липидов и жирных кислот в гонадах морского ежа *Strongylocentrotus nudus* // Изв. ТИНРО. 2007. (148). 289–296.
28. Соловьев А.Ю., Морозова П.Ю., Чернова И.А. и др. Выделение и активность регуляторных пептидов из икры морских ежей // Химико-фармацевтич. журн. 2010. (11). 14–17.
29. Стоник В.А. Изучение природных соединений в ТИБОХ ДВО РАН // Вестн. ДВО РАН. 2005. (4). 138–144.
30. Стоник В.А., Толстиков Г.А. Природные соединения и создание отечественных лекарственных препаратов // Вестн. ДВО РАН. 2008. 78. (8). 675–687.
31. Халфина Т.Н. Клинико-патогенетические аспекты висцеральных проявлений при подагре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2012.
32. Явнов С.В. Атлас иглокожих и асцидий дальневосточных морей России. Владивосток, 2010.
33. Abubakar L., Mwangi C., Uku J., Ndirangu S. Antimicrobial activity of various extracts of the sea urchin *Tripneustes gratilla* // Afr. J. Pharmacol. Ther. 2012. 1. (1). 19–23.
34. Bandaranayake W.W. The nature and role pigments of marine invertebrates // Nat. Prod. Rep. 2006. 23. 223–255.
35. Chairman K., Aja R.S., Alagomuthu G. Cytotoxic and antioxidant activity of selected marine sponges // Asian Pac. J. Trop. Dis. 2012. 28. 234–238.
36. Cinelli L.P., Vilela E.S., Mourao A.S. Seminal fluid from sea urchin (*Lytechinus variegatus*) contains complex sulfated polysaccharides linked to protein // Comp. Biochem. Physiol. 2009. 5. 258–265.
37. Cumashi A., Ushakova N.A., Peobrazhenskaya M.E. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds // Glicobiology. 2007. 17. (5). 541–552.
38. Garama D., Bremer P., Carne A. Extraction and analysis of carotenoids from the New Zealand sea urchin *Evechinus chloroticus* gonads // Acta Biochim. Pol. 2012. 59. (1). 83–85.
39. Gavin N.M., Durako M.J. Localization and antioxidant capacity of flavonoids in *Halophila jonsonii* in response to experimental light and salinity variation // J. Exp. Mar. Biol. Ecol. 2012. 416. (417). 32–40.
40. Haug T., Kjuul A.K., Styrvold O.B. et al. Antibacterial activity in *Strongylocentrotus droebachiensis* (Echinoidea), *Cucumaria frondosa* (Holothuroidea) and *Asterias rubens* (Asteroidea) // J. Invert. Pathol. 2002. 81. 94–102.
41. Ji J., Wang L., Wu H., Luan H.M. Bio-function summary of marine oligosaccharides // Int. J. Biol. Sci. 2011. 3 (1). 58–65.
42. Kalogeropoulos N., Mikellidi A., Nomicos T., Chiou A. Screening of macro- and bioactive microconstituents of commercial finfish and sea urchin eggs // LWT Food Sci. Technol. 2012. 46. (2). 525–531.
43. Kuwahara R., Hatate H., Tamami Y. et al. Antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from shells of purple sea urchin *Anthocidaris crassispina* // LWT Food Sci. Technol. 2009. 42. (7). 1296–13000.
44. Le Bouffant R., Cormier P., Cueff A. et al. Sea urchin embryo as a model for analysis of the signaling pathways linking DNA damage checkpoint, DNA repair and apoptosis // Cell Mol. Life Sci. 2007. 64. (13). 1723–1734.

45. Liu C., Lin Q., Gao Y. et al. Characterization and antitumor activity of a polysaccharide from *Strongylocentrotus nudus* egg // Carbohydr. Polym. 2007. 67. (3). 313–318.
46. Mamelona J., Saint-Louis R., Pelletier E. Proximate composition and nutritional profile of byproducts from green urchin and Atlantic sea cucumber processing plants // Int. J. Food Sci. Technol. 2010. 45. 2119–2126.
47. Mamelona J., Pelletier E., Girard-Lalancette I. et al. Antioxidants in digestive tracts and gonads of green urchin (*Strongylocentrotus droebachiensis*) // J. Food Compos. Anal. 2011. 24. (2). 179–183.
48. Matsuno T., Tsushima M. Carotenoids in sea urchins. Amsterdam, 2001.
49. Matsuno T. Aquatic animal carotenoids // Fish. Sci. 2001. 67. (5). 771–783.
50. Montano-Castaneda M.C., Santafe-Patino G.G. Evaluation of antioxidant activity of marine sponges // Acta. Biol. 2011. 33. (95). 173–181.
51. Mueller M., Lucas B., Novak J. et al. Oregon: a source for peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonists // J. Agric. Food. Chem. 2008. 56. (24). 11621–11630.
52. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years // J. Nat. Prod. 2007. 70. (3). 461–477.
53. Pomin V.H., Mourao P.A. Structure, biology, evolution and medical importance of sulfated fucans and galactans // Glycobiology. 2008. 18. 1016–1027.
54. Pomin V.H. An overview about the structure-function relationship of marine sulfated homopolysaccharides with regular chemical structures // Biopolymers. 2009. 91. 601–609.
55. Pomin V.H. Structural and functional insights into sulfated galactans: a systematic review // Glycoconjugate J. 2010. 27. 1–12.
56. Pomin V.H. Fucanomics and galactanomics: marine distribution, medicinal impact, conceptions and challenges // Mar. Drugs. 2012. 10. 793–811.
57. Pomin V.H., Mourao P.A.S. Structure versus anticoagulant and antithrombotic action of marine sulfated polysaccharides // Rev. Braz. Farmacogn. 2012. 22. (4). 248–256.
58. Qian Z.J., Jung W.K., Kang K.H. et al. In vitro antioxidant activities *Pavlova lutheri* (Haptophyta) with the yeast *Hansenula polymorpha* // J. Phycol. 2012. 48. (2). 475–482.
59. Quin L., Zhu B.W., Zhou D.Y. et al. Preparation and antioxidant activity of enzymatic hydrolysates from purple sea urchin (*Strongylocentrotus nudus*) gonad // LWT Food Sci. Technol. 2011. 44. (4). 1113–1118.
60. Riccioni G. Marine carotenoids and oxidative stress // Mar. Drugs. 2012. 10. 116–118.
61. Rodriguez-Bernaldo D.Q.A., Lopez-Hernandez J., Simal-Lozano J. Separation of phospholipid classes in sea urchin *Paracentrotus lividus* by high-performance liquid chromatography // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002. 770. (1–2). 71–75.
62. Shamsuddin A.A., Lukman H., Kumari M.D., Noraznavaty I. Antibacterial activity of three species of sea urchin extracts from Pulau Bidong, Terengganu // J. Sustain. Sci. Manag. 2010. 5. (1). 116–124.
63. Shankarlal S., Prabu K., Natarajan E. Antimicrobial and antioxidant activity of purple sea urchin shell // Am.-Euras. J. Sci. Res. 2011. 6. (3). 178–181.
64. Sheean P., Hodges L.D., Kalafatis N. et al. Bioactivity of extracts from gonadal tissue of the edible Australia purple sea urchin *Heliocidaris erythrogramma* // J. Sci. Food Agric. 2007. 87. (4). 694–701.
65. Shillaci D., Arizza V., Parrinello N. et al. Antimicrobial and antistaphylococcal biofilm activity from the sea urchin *Paracentrotus lividus* // J. Appl. Microbiol. 2009. 108. 17–24.
66. Maoka T. Carotenoids in marine animals // Mar. Drugs. 2011. 9. (2). 278–293.
67. Uma B., Parvathavarthini R. Antibacterial effect of hexane extract of sea urchin *Temnopleurus alexandri* (Bell, 1884) // Int. J. Pharm. Tech. Res. 2010. 2 (3). 1677–1680.
68. Wilson-Sanders S. Invertebrate models for biomedical research, testing and education // 2011. 58. (2). 126–152.
69. Yang R., Wang J., Liu Z. et al. Antioxidant effect of a marine oligopeptide preparation from *Chum Salmon* (*Oncorhynchus keta*) by enzymatic hydrolysis in radiation injured mice // Mar. Drugs. 2011. 9. (11). 2304–2315.
70. Zhou D., Qin L., Zhu B. et al. Optimization of hydrolysis of purple sea urchin gonad by response surface methodology and evaluation of in vitro antioxidant activity of the hydrolysate // J. Sci. Food Agric. 2012. 92. (8). 1694–1701.

THE URCHIN BIOACTIVE SUBSTANCES – FRAMEWORK FOR DRUGS AND PHARMACEUTICAL MATERIALS DEVELOPMENT

Sergei Petrovich KRYZHANOVSKI

*Medical Association FED RAS
6900022, Vladivostok, Kirov str., 95*

The current understanding of the biological activity of the gonads of sea urchins and metabolites derived from these marine invertebrates are presented in this review. It has been shown that they have antioxidant, anti-inflammatory, antihyperlipidemic, antitumor and antibacterial effects. The materials on the original medications developed by the Far East scientists on the basis of quinoid pigments of sea urchins are represented. The prospects for new drugs and dietary supplements based on echinoderms metabolites and the possibility of extending the «HistoChrome» applicable scope at other nosologic forms have been discussed.

Key words: sea urchins, gonads, quinoid pigments echinochrome, histoChrome, antioxidant, anti-inflammatory activity.

Kryzhanovski S.P. – candidate of medical sciences, head doctor