

УДК 582.26/27:615

Г.Н. АПРЫШКО¹, М.В. НЕХОРОШЕВ², В.Н. ИВАНОВ², Н.А. МИЛЬЧАКОВА²¹Российский онкологический исследовательский центр,
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24²Ин-т биологии южных морей им. А.О. Ковалевского,
Украина, 99011 Севастополь, пр. Нахимова, 2

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОГО БАССЕЙНА

Обобщены литературные данные о влиянии противоопухолевых препаратов из морских водорослей средиземноморского бассейна при лечении некоторых онкологических заболеваний у животных. Приведена химическая характеристика ряда препаратов и описаны результаты их воздействия. Показана возможность развития в Украине индустрии лекарственных препаратов из сырья нетрадиционного морского происхождения.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, макрофиты, Черное и Средиземное моря.

Распространение онкологических заболеваний и одновременное падение общего иммунитета требуют поиска новых природных источников для получения веществ с радиопротекторными, иммуномодулирующими и противоопухолевыми свойствами. Некоторые гидробионты Средиземноморского бассейна могут стать источниками препаратов для введения в клиническую практику или для производства лечебно-профилактического питания. Некоторые страны могут использовать в качестве дополнительного источника жиров, углеводов, белков и микроэлементов морские растения и животных. Среди них следует выделить моллюски, губки и водоросли.

При изучении различных экстрактов из черноморских мидий и водорослей сотрудниками Российского онкологического центра (Москва) и Института биологии южных морей (Севастополь) получены высокоактивные противоопухолевые фракции (Нехорошев и др., 1989; Апрышко, Нехорошев, 2000), которые обладают низкой токсичностью в условиях экспериментов. Так как исследования не выявили прямого противоопухолевого эффекта, можно предположить, что механизм их действия связан с опосредованным влиянием на иммунную систему организма (Апрышко, Нехорошев, 2000). Экстракты из черноморских мидий и различных видов цистозир, как было показано методом электронного парамагнитного резонанса, обогащены биоантиоксидантами, такими как витамин Е и его производными (рис. 1) (Нехорошев и др., 1989). Таким образом, моллюски и водоросли – доступное сырье для получения противоопухолевых препаратов (Нехорошев и др., 1989; Нехорошев, Воронова, 1996).

Водоросли могут стать перспективным, легко возобновляемым источником противоопухолевых лекарств при интенсивном культивировании. Потенциальный цитостатик – медитерранеол А – был выделен из средиземноморской бурой водоросли *Cystoseira mediterranea* (рис. 2).

© Г.Н. Апрышко, М.В. Нехорошев, В.Н. Иванов, Н.А. Мильчакова, 2005

Это вещество ингибирует деление оплодотворенных яиц морского ежа на 50% при концентрации 2 мкг/мл (Francisco et al., 1985). Более 30 видов *Cystoseira* обитают в Средиземноморском бассейне (Ribera et al., 1992). Некоторые из них содержат вещества, похожие по структуре на медитерранеол А. Метаболиты, находящиеся в семействе *Cystoseira* и являющиеся по своему строению различными дитерпеноидами, предложено использовать в качестве таксонометрических маркеров (Valls et al., 1993).

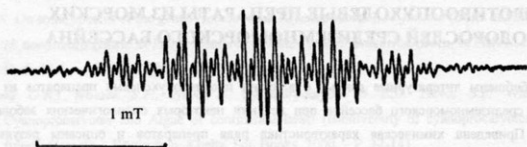


Рис. 1. Спектр электронного парамагнитного резонанса, полученного при окислении липидной фракции из мидий и цистозир (Nekhorochev et al., 1989).

Запасы природных источников черноморских водорослей весьма значительны (Калугина-Гутник, 1975, 1994; Калугина-Гутник, Нехорошев, 1992, Мильчакова, 1999). *Cystoseira crinita* и *Cystoseira barbata* по биомассе – два основных вида водорослей в Черном море (Калугина-Гутник, 1975). Их запасы вдоль украинского побережья оцениваются в 500 тыс. тонн сырой массы, из них 10% могут быть возобновляемыми (Калугина-Гутник, 1975, 1994; Калугина-Гутник, Нехорошев, 1992). Биохимический состав этих двух видов различается незначительно и весьма сходен с *Laminaria*, которая уже используется в онкологической практике (Воронцов, 1957). Было высказано предположение о том, что употребление в пищу бурых водорослей в Японии сказывается на снижении заболеваемости раком молочной железы, так как в рацион их женщин входит до 5% макрофитов. В Японии женщины в 3-9 раз реже заболевают раком молочной железы, чем в США (Higayama, 1977). Эти предположения были доказаны в экспериментах на животных, которым в пищу добавляли 5% съедобных бурых водорослей (Teas et al., 1984).

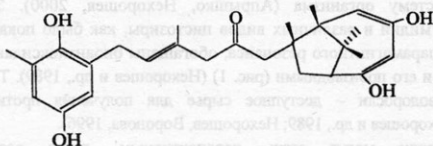
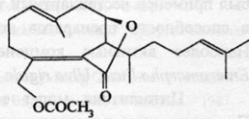


Рис. 2. Медитерранеол А из *Cystoseira mediterranea* (Francisco et al., 1985).

Запасы других видов бурых водорослей в Черном море не столь значительны по сравнению с цистозирой. Однако некоторые из них содержат

высокоактивные цитостатики. Четыре ксеникана, относящихся к классу дитерпенов, были выделены из бурой водоросли *Dictyota dichotoma* (рис. 3), собранной у берегов Окинавы (Ishitsuka et al., 1988). Этот вид также встречается в Черном море (Калугина-Гутник, 1975). Ксениканы обладают значительной цитостатичностью: EC_{50} при концентрации от 0,58 до 2,57 $\mu\text{г/мл}$. Весьма вероятно, что эти дитерпены проявляют активность и по отношению к клеткам опухоли KB, так как могут содержаться в этанольных и хлороформных экстрактах из *D. dichotoma*, собранной в заливе Триест на севере Адриатического моря, которыми и были обработаны опухолевые клетки (Kosovel et al., 1988). Наибольшая активность была показана для хлороформного экстракта (63 % ингибирования роста при концентрации 0,1 $\mu\text{г/мл}$) водоросли *D. dichotoma* (Kosovel et al., 1988). Таким образом, бурая водоросль, произрастающая как у берегов Окинавы, так и в Адриатическом море, содержит противоопухолевые препараты.

Рис. 3. Диктноталид В из *Dictyota dichotoma* (Ishitsuka et al., 1988).



Несколько цитотоксичных тритерпеноидов, содержащих структуру сквалена, были выделены из красной водоросли *Laurencia obtusa* японского побережья (Suzuki et al., 1987). Эти вещества относятся к классу фирсиферолов (рис. 4) и обладают очень высокой активностью по отношению к клеткам P 388, EC_{50} : 30-100 нг/мл (Suzuki et al., 1987).

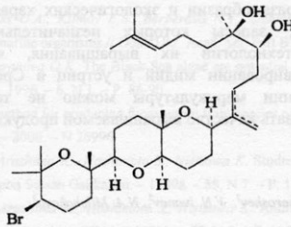


Рис. 4. Марипеол В из *Laurencia obtusa* (Suzuki et al., 1987).

В северо-западной части Черного моря запасы *L. obtusa* оцениваются в 32 тыс. тонн сырой массы (Погребняк, 1965). Цитостатики из бурых и красных водорослей, собранных у японского побережья, содержатся в ничтожных концентрациях, но, возможно, в таких же черноморских видах содержание их будет значительно больше. Так, нами установлено, что концентрация фукоксантина – основного каротиноида бурых водорослей, значительно больше в черноморской цистозире, чем в других макрофитах, например, в *Laminaria* spp. из

Японского моря (Нехоросhev, 2000). При культивировании красной водоросли *Gracilaria verrucosa* возможно существенно повысить концентрацию такого биологически-активного вещества, как R-фикоэритрин, что невозможно в естественных условиях.

Показано, что некоторые виды зеленых водорослей могут быть источником противоопухолевых препаратов (Noda et al., 1989a, b). Из трех видов зеленых макрофитов, произрастающих у берегов Японии и обладающих высокой активностью, два вида также встречаются в Черном море. При вскармливании мышей порошками *Enteromorpha prolifera* и *Ulva pertusa* в течение 14 дней (при дозе 1,6 г/кг в день) животным была привита карцинома Эрлиха, и кормление было продолжено еще 14 дней. В результате наблюдали торможение роста опухоли на 51,7 и 32,6% соответственно (Noda et al., 1989a). *Enteromorpha* spp. и *Ulva rigida* широко распространены в Черном море. Их плотность в некоторых регионах составляет 500-1000 г/м² (Калугина-Гутник, 1975).

Болгарскими исследователями при поиске потенциальных цитостатиков был применен нестандартный тестовый метод (Popov et al., 1985). Он заключается в способности препаратов подавлять деление клеток корня *Zea mays everta*. Наиболее активные компоненты были выделены из зеленых водорослей *Enteromorpha linza*, *Ulva rigida* и *Cladophora* sp. (Popov et al., 1985).

Цитостатики могут содержаться и в морской траве *Zostera marina*. Плотность этого растения колеблется от 1,5 до 3 кг/м² сырой биомассы в различных районах Черного моря, а общие запасы оцениваются в 50 тыс. тонн (Мильчакова, 1999). Порошок из *Z. marina* обладает заметным противоопухолевым эффектом по отношению к карциноме Эрлиха (торможение роста опухоли на 46,3 %) (Noda et al., 1989a).

При оценке макрофитов и морских трав как источников для получения противоопухолевых препаратов следует учесть, что естественные запасы большинства видов ограничены. Их сбор из природных источников может негативно сказаться на биоразнообразии и экологических характеристиках. Для использования водорослей, запасы которых незначительны, необходимо применять интенсивные технологии их выращивания, что с успехом осуществляется при культивировании мидий и устриц в Средиземноморском бассейне. При использовании марикультуры можно не только увеличить количество, но и контролировать качество выращиваемой продукции.

G.N. Apryshko¹, M.V. Nekhoroshev², V.N. Ivanov², N.A. Milchakova²

¹Russian Cancer Research Center,
24, Kashirskoye Sh., 115478 Moscow, Russia

²A.O. Kovalevsky Institute of Biology of Southern Seas NASU,
2, Nakhimov Pr., 99011 Sevastopol, Ukraine

ANTITUMOR SUBSTANCES FROM MARINE MACROALGAE OF THE MEDITERRANEAN BASIN

The paper surveys the effect of antitumor substances obtained from the Mediterranean macroalgae on certain cancer diseases in animals. Chemical composition of a number of substances is given; the results of

their application are described. The possibility of development in Ukraine of the industry of drug production on the base of marine macroalgae is discussed.

Keywords: antitumor substances, macroalgae, Black Sea, Mediterranean.

- Apryshko G.N., Nekhoroshev M.V.* Antitumor agents from marine organisms. – Sevastopol: Aquavita, 2000. – 106 p.
- Belyaev B.N., Nekhoroshev M.V.* Prospects of phycoerythrin isolation from cultures of *Gracilaria verrucosa* (Huds.) Papenf. (*Rhodophyta*) // Intern. J. of Algae. – 2000. – 4, N 4. – P. 41-52.
- Francisco C., Banaigs B., Valls R., Codomier L.* Mediterranean A, a novel rearranged diterpenoid-hydroquinone from the marine alga *Cystoseira mediterranea* // Tetrahedron Lett. – 1985. – 26, N 22. – P. 2629-2632.
- Hirayama T.* Changing patterns of cancer in Japan // Origins of cancer in humans. – New York: Cold Spring Harbor Labor. 1977. – P. 55-75.
- Ishitsuka M.O., Kusumi T., Kakisava H.* Antitumor xenicane and norxenicane lactones from the brown algae *Dictyota dichotoma* // J. Org. Chem. – 1988. – 53. – P. 5010-5013.
- Kalugina-Gutnik A.A.* Phytobenthos of the Black Sea. – Kiev: Naukova Dumka, 1975. – 246 p.
- Kalugina-Gutnik A.A.* Plant resources of the Ukrainian coast of the Black Sea // Abstr. 1st Symp. of Ukrainian hydroecological community. – Kiev, 1994. – P. 27-28.
- Kalugina-Gutnik A.A., Kufarkova E.A., Mironova N.V.* The conditions of growing *Gracilaria verrucosa* (Huds.) Papenf. and stock of macrophytes in the Kazachya Bay (Black Sea) // Plant Res. – 1987. – 4. – P. 520-531.
- Kalugina-Gutnik A.A., Nekhoroshev M.V.* The potential of the *Cystoseira* cornfield // Vestn. Ukr. Acad. Sci. – 1992. – 5. – P. 38-40.
- Kosovel V., Avanzini A., Scarcia V., Furlani A.* Algae as possible sources of antitumoural agents. Preliminary evaluation of the “in vitro” cytostatic activity of crude extracts // Pharmac. Res. Commun. – 1988. – 20, suppl. V. – P. 27-31.
- Milchakova N.A.* On the status of seagrass communities in the Black Sea // Aquatic Bot. – 1999. – 65. – P. 21-32.
- Nekhoroshev M.V., Uss U.A., Klimov E.S., Berberova N.T., Okhlobystin O.Yu.* Stable radical from lipid extracts of marine organisms // Dokl. Ukr. Acad. Sci. Part B. – 1989. – 10. – P. 78-79.
- Nekhoroshev M.V., Voronova O.K.* The Black Sea algae are potential source of therapeutic antitumor drugs // Algologia. – 1996. – 6, N 1. – P. 86-90.
- Nekhoroshev M.V.* A method for producing fucoxanthin from species of marine alga genus *Cystoseira* // Patent of Ukraine. – 2000. – N 26996.
- Noda H., Amano H., Arashima K., Hashimoto S., Nisizawa K.* Studies on the antitumor activity of marine algae // Nippon Suisan Gakkaishi. – 1989a. – 55, N 7. – P. 1259-1264.
- Noda H., Amano H., Arashima K., Hashimoto S., Nisizawa K.* Antitumor activity of polysaccharides and lipids from marine algae // Ibid. – 1989b. – 55, N 7. – P. 1265-1271.
- Pogrebnyak I.I.* Bottom vegetation of the coastal lagoons in the northwestern Black Sea and at the adjacent sea areas: Synopsis of Doctoral Thesis. – Odessa, 1965. 22 p.
- Popov D., Naidenova E., Kolarova-Pavlova I., Dimitrova-Konaklieva St., Dryanovska-Nonetska L.* Prescreening data for cytotoxic action of aqueous extracts of seaweeds and high plants // Pharmacologia. – 1985. – 35, N 4. – P. 10-14.
- Ribera M.A., Gomez Garetta A., Gallardo T., Cormaci M., Furnari G., Giaccone G.* Check-list of Mediterranean seaweeds. 1. *Fucophyceae* (Warming, 1884) // Bot. Mar. – 1992. – 35. – P. 109-130.
- Suzuki T., Takeda S., Suzuki M., Kurosawa E., Kato A., Imaka Y.* Cytotoxic squalene-derived polyethers from the marine red alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux // Chem. Let. – 1987. – P. 361-364.

- Teas J., Harbison M.L., Gelman R.S. Dietary seaweed (*Laminaria*) and mammary carcinogenesis in rats // Cancer Res. – 1984. – 44, N 7. – P. 2758-2761.
- Valls R., Piovetti L., Praud A. The use of diterpenoids as chemataxomic markers in the genus *Cystoseira* // Hydrobiologia. – 1993. – 260/261. – P. 549-556.
- Vorontsov I.M. The method of the sea cucumber *Laminaria* use in anticancer practice // Trudi Zaporog. Gos. Inst. Usovershen. vrachei. – 1957. – I. – P. 27-31.

Получена 22.04.04

Подписала в печать Л.А. Сиренко