

К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АЛЬГИНАТОВ ИЗ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Семёнова Е.В.¹, Чеботок В.В.¹, Борисовская И.В.²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, e-mail: maluzhenko@gmail.com;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

В данной статье рассматривался и анализировался информационный материал о применении альгиновой кислоты и её солей в медицине и фармации. Делается вывод об эффективности влияния альгинатов на живые организмы. Доказывается их привлекательность в профилактике и лечении опасных для жизни человека заболеваний, поскольку альгинаты обладают антивирулентным потенциалом, антиканцерогенным и противовоспалительным эффектами. Актуальность проблемы обусловлена тем, что современная медицина заинтересована в поиске лекарственных препаратов на основе продуктов природного происхождения, а водоросли являются естественными растительными продуктами, схожими по составу и свойствам со многими биологически активными веществами человека. В статье обсуждается тот факт, что полисахариды, выделяемые из водорослей, представляют собой класс макромолекул, характеризующихся широким спектром физических свойств, обусловленных химическими модификациями. Они оказывают иммуномодулирующее, антиоксидантное действие, что очень важно, поскольку свободные радикалы вызывают различные типы серьезных заболеваний человека. В статье рассматривается возможность использования полисахаридов и их производных для разработки инновационных структур, например «умных» систем доставки, способных высвобождать захваченное лекарственное средство в ответ на определенные физиологические раздражители.

Ключевые слова: морские водоросли, антивирулентный потенциал, альгинаты, антиоксидантное действие, полисахарид.

THE USE OF SEAWEED IN MEDICINE AND PHARMACY

Semenova E.V.¹, Chebotok V.V.¹, Borisovskaya I.V.²

¹ FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» Ministry of Health of Russian Federation, Voronezh, e-mail: maluzhenko@gmail.com;

² Belgorod National Research University, Belgorod

This article considered and analyzed the information material on the use of alginic acid and its salts in medicine and pharmacy. The conclusion is made about the effectiveness of alginate influence on living organisms. Their attractiveness in the prevention and treatment of life-threatening diseases is proved, since alginates have antiviral potential, anti-carcinogenic and anti-inflammatory effects. The urgency of the problem is due to the fact that modern medicine is interested in finding drugs based on products of natural origin, and algae are natural plant products similar in composition and properties to many biologically active substances of man. The article discusses the fact that polysaccharides isolated from algae are a class of macromolecules characterized by a wide range of physical properties due to chemical modifications. They have an immunomodulatory, antioxidant effect, which is very important because free radicals cause various types of serious human diseases. The article discusses the possibility of using polysaccharides and their derivatives to develop innovative structures, for example, "smart" delivery systems that can release the captured drug in response to certain physiological stimuli.

Keywords: algae, antivirulent potential, alginate, antioxidant effect, polysaccharide.

Морская среда, в которой существуют водоросли, обладает большим таксономическим разнообразием и синтезирует метаболиты различной структуры с интересной биологической активностью [1]. Пищевые волокна, незаменимые жирные кислоты, витамины и минералы являются богатым источником биологически активных соединений, полученных из морских водорослей [2]. Более того, их экстракты обладают

сильной антиоксидантной активностью. Замечено, что у бурых водорослей она выше, чем у зеленых и красных [3].

Морские водоросли содержат большое разнообразие неорганических и органических веществ, которые могут быть использованы в медицине, например полифенолы, каротиноиды и токоферолы, терпены, аскорбиновая кислота, алкалоиды [4]. Эти соединения проявляли антиоксидантную активность в различных исследованиях *in vitro* [5].

Альгинаты образуют основной структурный полисахарид многих морских бурых водорослей (40% сухого веса). Они широко используются в производствах ткани и бумаги. В пищевой промышленности применяют альгинат пропиленгликоля [6].

Исследования химического состава морских водорослей показали, что они представляют собой богатый источник белков, липидов, углеводов, минералов и микроэлементов. Содержание белка в бурых водорослях обычно в пределах от 5 до 15% сухого веса [7]. Было замечено, что содержание белка в водорослях зависит от сезона, условий роста и окружающей среды [8]. Кроме того, бурые водоросли обладают незаменимыми аминокислотами [9].

Углеводы представляют собой один из важных компонентов метаболизма и обеспечивают организм энергией, необходимой для дыхания и других обменных процессов. Типичными углеводами в бурых морских водорослях являются фукоидан, ламинаран, целлюлоза и альгинаты. Согласно исследованию, проведенному Marinho-Soriano и соавторами, синтезу углеводов в водорослях благоприятствуют как интенсивность света, так и температура, но при этом снижается содержание белков и липидов [10]. В бурых морских водорослях также были обнаружены различные типы антиоксидантов [11].

Цель исследования: исследовать и определить варианты использования, актуальность применения морских производных альгиновой кислоты и препаратов на её основе в медицине и фармации.

Материал и методы исследования

Объектом настоящего исследования являются представители низших растений – морские водоросли. Предметом исследования было влияние альгинатов из бурых водорослей на живые организмы. Исследование проводилось с помощью поисково-информационных (eLibrary, Google Scholar, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных методом анализа и интерпретации материала.

Результаты исследования и их обсуждение

Альгинаты являются одним из полисахаридов, естественным образом присутствующих в стенках клеток морских бурых водорослей. Ученые указывают на важность вязкости альгината для его биологических свойств. Исследования *in vivo* доказали

противоопухолевую активность двух альгинатов с различной вязкостью, извлеченных из бурых водорослей *Sargassum vulgare*, против клеток саркомы 180, пересаженных мышам [12].

Было доказано, что сульфатированные полисахариды обладают противовирусной активностью. Hidaгi и соавторы установили, что фукоидан из коричневой морской водоросли *Cladosiphon okamuranus* тормозит серотип вируса DEN2, вызывающего болезнь денге [13].

В присутствии зарядов полисахариды могут вести себя как полиэлектролиты с особой способностью ионизироваться в водных средах. Ионизация способствует растворению полиэлектролитов, а также отвечает за их уникальные свойства. Следует отметить, что растворение полиэлектролита несравнимо с растворением простой соли, поскольку не вырабатываются ионы, то есть катион/анион, с сопоставимым размером и независимой подвижностью, но растворяются с образованием полииона и противоионов. В частности, полиионы обладают подвижностью и удерживают большое количество зарядов в непосредственной близости, так что отдельные заряды прочно прикреплены к макромолекулярному остову.

Альгинат представляет собой полианионный полисахарид, нетоксичный, биосовместимый, высоко гидрофильный, обычно используемый в качестве стабилизатора, загустителя и гелеобразующего агента в пищевой, текстильной, фармацевтической и биотехнологической промышленности [14]. Он является основным структурным компонентом морских бурых водорослей, который придаёт им силу и гибкость, но также присутствует в капсулярных компонентах почвенных бактерий в качестве защиты от высыхания и механических нагрузок.

Альгиновая кислота получается путем кислотной экстракции из водорослевой ткани с последующей нейтрализацией щелочью и осаждением путем добавления хлорида кальция или минеральной кислоты. Она превращается в альгинат натрия путем щелочной обработки. Хауг и др. выяснили структуру альгиновой кислоты путем частичного кислотного гидролиза, показав, что альгинат получают как связанные блоком β -D-маннуроновою (M) и α -L-гулууроновою кислоты (G), которые чередуются в разных формах полимеров. Альгинат характеризуется последовательными остатками G (G-блок), последовательными остатками M (M-блок) и чередующимися остатками MG в равной пропорции (MG-блоки) или неравной пропорции (GGM- и MMG-блоки), особенно в зависимости от организма и ткани, из которой он был выделен. Как и другие полисахариды, альгинат представляет собой полидисперсную систему, и его молекулярная масса характеризуется широким распределением молекулярных масс, что подтверждается индексом полидисперсности более 1,1.

Было отмечено высокое сродство альгинатов с щелочными многовалентными

катионами в порядке $Mg^{2+} \ll Ca^{2+} < Sr^{2+} < Ba^{2+}$, так как повышается его селективность при увеличении содержания остатков α -L-гулуроната в цепи, независимо от количества полиманнуроната. Это главным образом влияет на ионотропное гелеобразование в результате ионного взаимодействия блоков двухвалентных катионов гулурановой кислоты, что приводит к образованию трехмерной сети. Исследователи сосредоточились на корреляции между химической структурой и физическими свойствами альгината. Они продемонстрировали, что на растворимость влияют многие параметры, в том числе pH раствора, ионная сила среды и присутствие гелеобразующих ионов в растворителе. На самом деле, при определенном значении pH группа карбоновой кислоты может быть депротонирована, а альгинат может быстро раствориться.

Каждый альгинат имеет собственное значение pH в зависимости от химического состава, концентрации альгината и ионной силы геля-растворителя. Кроме того, альгиновая кислота полностью не растворяется ни в одном растворителе, включая воду, в то время как альгинат натрия растворим в воде. При повышении pH растворы альгината натрия могут вести себя двумя различными способами: быстрое увеличение количества катионов, то есть H^+ в растворе, обеспечивающее осаждение альгиновой кислоты, или медленное увеличение с образованием альгиновой кислоты. Сравнивая кривые осаждения альгината из разных источников, Науг и соавторы продемонстрировали, что индуцированное pH осаждение альгината может быть различным в зависимости от молекулярной массы полимера [15].

Ионное сшивание является более простой процедурой для образования трехмерных альгинатных сетей путем диффузии двухвалентных ионов, то есть кальция, цинка, между полимерными цепями. Альтернативно ионы, которые просто присутствуют в альгинатной сети, могут высвободиться контролируемым образом вследствие изменения растворимости, вызванного изменением pH микроокружения [16]. В этих случаях не требуется никаких вспомогательных молекул или катализатора для взаимодействия ионов между полярными группами. Исходя из этого подхода, могут быть изготовлены более сложные системы, такие как полиэлектролиты, для более точного контроля механических и вибрирующих свойств. Поскольку альгинаты с ионной сшивкой имеют очень ограниченную стабильность *in vivo* – из-за механизма ионного обмена, происходящего в физиологических условиях, – полисахариды также модифицируются химическим путем для получения полимеров с улучшенными биологическими свойствами, опосредованными большой протяженностью функциональных групп вдоль их молекулярной цепи.

Чтобы реализовать более эффективные системы доставки лекарств в ткани с более высоким терапевтическим эффектом, необходимо применять чувствительные к раздражителям полимеры. Раздражители окружающей среды могут быть классифицированы

следующим образом:

- физиологические, такие как pH, ферментативная активность, окислительно-восстановительный потенциал и концентрация глюкозы;
- внешние раздражители, такие как температура, свет, магнитное поле и механическая сила [17].

Кроме того, разработка систем, реагирующих на раздражители, требует более точного контроля скорости разложения полисахаридов, происходящего посредством расщепления гликозидных связей и деполимеризации полисахаридов, путем точного определения концентрации реагентов и температуры синтеза. Следовательно, необходимо правильно понимать механизм деградации полисахаридов в физиологических условиях и/или при наличии ферментативной активности.

Способность некоторых полисахаридов реагировать на условия pH представляет интересный способ направить лекарственный препарат в определенную ткань или клеточное образование. Например, разложение альгинатов сильно зависит от pH. Деградация альгината из *Laminaria digitata* при разных значениях pH продемонстрировала, что альгинат стабилен только в диапазоне значений pH от 5 до 10.

Контролируемая доставка лекарств по требованию становится возможной благодаря разработке систем, реагирующих на факторы, которые распознают свою микросреду и реагируют динамично. Этот подход в основном интересен для тканевой инженерии благодаря возможности точной настройки высвобождения биологически активных молекул для динамического соответствия потребностям растущих тканей.

Использование полисахаридов с контролируемыми скоростями деградации может обеспечить правильное соответствие скорости роста ткани с целью постепенного формирования ее в месте каркаса, а именно пористой платформы с определенной архитектурой, обеспечивающей основные функции клеток (то есть адгезию, пролиферацию, дифференцировку) [18].

В последние годы различные полисахариды использовались для создания пористых каркасов для изучения роста тканей в трехмерных (3D) моделях *in vitro*. Например, Li и соавторы подготовили 3D-каркас из хитозан-альгината для стимулирования пролиферации клеток хондроцитов и выработки коллагена типа II для улучшения восстановления и регенерации хряща [19]. Совсем недавно хитозан-альгинатные каркасы были разработаны для воспроизведения сложной трехмерной микросреды опухоли, поэтому они представляют новую интересную платформу для разработки и изучения противоопухолевой терапии [20].

В этом контексте параметры окружающей среды, такие как pH, могут поддерживать деградацию полимерной матрицы, подтверждающую активность ферментов *in vivo*. В

частности, pH может инициировать высвобождение молекул или способствовать проникновению полимерных наночастиц в цитоплазму клетки, компенсируя тем самым все специфические изменения микроокружения, связанные с изменением специфических ферментов (таких как протеазы, фосфолипазы или гликозидазы) при патологических состояниях, таких как ишемия, воспалительные заболевания или рак [21].

Что касается доставки лекарств, то носители на основе полисахаридов могут по-разному работать в различных условиях pH, как правило, под воздействием микроокружения *in vivo*, таким образом, защищая активные вещества от желудочного сока или преждевременного метаболизма, чтобы сохранить лекарство до места цели. В связи со снижением метаболизма альгината специфическими ферментами у человека, возможно объединение с другими фазами с целью создания гибридных наноносителей с чувствительностью к pH для замедленного высвобождения доксорубина с целью ингибирования рака. Аналогичные подходы были также доказаны в разработке капсул с лекарственными препаратами для лечения заболеваний желудка (pH 1,0–3,0) [22].

Альтернативно альгинаты широко использовались для разработки систем высвобождения лекарств с ингибированием молекулярной диффузии на желудочном уровне (кислотный pH) вследствие превращения альгината натрия в нерастворимую альгиновую кислоту и быстрого высвобождения лекарственного средства на кишечном уровне (более высокий pH), приписываемого повторному превращению альгиновой кислоты в растворимый вязкий альгинат [23]. Чтобы преодолеть некоторые ограничения из-за выраженного выброса альгинатов, другие полисахариды могут быть использованы в качестве покрытия или внешней оболочки для более эффективного контроля скорости высвобождения лекарственного средства [24].

В то время как хитозан ионизируется и растворяется в условиях сильной кислоты желудка, он имеет особенность быстро набухать, образуя ионный гель при нейтральном pH кишечника, таким образом, высвобождая терапевтические молекулы в результате деградации полимера [25]. Совсем недавно чувствительное к pH поведение хитозана также было использовано для разработки инновационных систем противораковой доставки лекарств. Действительно, небольшое различие в pH, существующее между здоровыми тканями (7,4) и внеклеточной средой опухоли (6,5–7,2), является одним из параметров, которые стимулируют аномальную активность опухолевых клеток, обеспечивая более быстрый дефицит как питательных веществ, так и кислорода, таким образом, смещая метаболизм в сторону гликолиза.

В этом контексте наночастицы хитозана способны изменять свой поверхностный заряд – переключаться с почти нейтрального на положительный – вокруг внеклеточного pH

опухоли, чтобы способствовать их внедрению в клеточную мембрану с пониженной токсичностью, тем самым отмечая большой потенциал для терапии рака [26]. Альтернативно хитозановые каркасы, содержащие антиангиогенные агенты, были успешно использованы при раке головного мозга для создания системы контролируемого высвобождения, для преодоления существующих ограничений в транспорте лекарств через гематоэнцефалический барьер [27]. Feng и соавторы приготовили чувствительные к pH коацерватные хитозан/альгинатные микрокапсулы для перорального введения доксорубина (DOX) с низкой толерантностью к pH для повышения стабильности альгинатного ядра в желудке и его быстрого высвобождения в тонкой кишке. По мере того как увеличивается время контакта между поверхностью капсулы и слизистой оболочкой тонкой кишки, поглощение DOX может усиливаться, тогда как использование структуры LayerByLayer дает возможность доставлять несколько лекарств, инкапсулируя разные лекарства отдельно, в ядре и слоях соответственно, для комбинированной молекулярной терапии [28].

Заключение

Таким образом, быстрое развитие области биомедицинского применения альгинатов стимулировало исследования для изучения новых биосовместимых материалов, подходящих для лучшего контроля взаимодействия клеток с материалами и контролируемого высвобождения, и нацеливания лекарственного средства. В этом контексте полисахариды продемонстрировали, что они представляют собой класс макромолекул, доступных из возобновляемых источников и характеризующихся широким спектром физических свойств (то есть ответом на раздражители окружающей среды), которые должным образом определяются химическими модификациями. Это открывает возможность использовать полисахариды и их производные для разработки инновационных устройств в качестве «умных» систем доставки, способных высвобождать захваченное лекарственное средство в ответ на определенные физиологические раздражители, с помощью соответствующих способов высвобождения во времени и пространстве. Это будет обеспечиваться набором свойств полимера, точно подобранных по концентрации методом сшивания (т.е. физическими, химическими или обеими реакциями) для изготовления полу- или полностью взаимопроникающих полимерных сетей, способных воспроизводить пористую матрицу, подходящую в качестве каркаса для клеточной культуры, с улучшенными свойствами молекулярного высвобождения. В перспективе могут быть разработаны многокомпонентные системы доставки лекарств с целью терапевтических и диагностических применений.

Список литературы

1. Batista Gonzalez A.E., Charles M.B., Mancini-Filho J., Vidal Novoa A. Seaweeds as sources of antioxidant phytochemicals. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2009. vol. 14. P. 1-18.
2. Chandini S.K., Ganesan P., Bhaskar N. In vitro antioxidant activities of three selected brown seaweeds of India. *Food Chem.* 2008. vol. 107. P. 707-713.
3. Al-Amoudi O.A., Mutawie H.H., Patel A.V., Blunden G. Chemical composition and antioxidant activities of Jeddah coralline algae. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2009. vol. 16. P. 23-29.
4. Chanda S., Dave R., Kaneria M., Nagani K. Seaweeds: a novel, untapped source of drugs from sea to combat infectious diseases. *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbial Biotechnology*. 2010. P. 473-480.
5. Heo S.J., Ko S.C., Cha S.H., Kang D.H., Park H.S., Choi YU. Effect of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* on melanogenesis and their protective effect against photo-oxidative stress induced by UV-B radiation. *Toxicology in Vitro*. 2009. vol. 23. P. 1123-1130.
6. Bixler H.J., Porse H. A decade of change in the seaweed hydrocolloids industry. *Journal of Applied Phycology*. 2012. vol. 23. P. 321-335.
7. Rohani-Ghadikolaei K., Abdulalianand E., Ng WK. Evaluation of the proximate, fatty acid and mineral composition of representative green, brown and red seaweeds from the Persian Gulf of Iran as potential food and feed resources. *J. Food Sci. Technol.* 2011. DOI: 10.1007/s13197-010-0220-0.
8. Dawczynski C., Schubert R., Jahreis G. Amino acids, fatty acids and dietary fiber in edible seaweed products. *Food Chemistry*. 2007. vol. 103. P. 891-899.
9. Joel Fleurence. Seaweed proteins: biochemical, nutritional aspects and potential uses. *Trends in Food Science & Technology*. 1999. vol. 10. P. 25-28.
10. Marinho-Soriano E., Fonseca P.C., Carneiro M.A., Moreira W.S. Seasonal variation in the chemical composition of two tropical seaweeds. *Bioresour. Technol.* 2006. vol. 97. P. 2402-2406.
11. Gupta S., Abu-Ghannam N. Recent developments in the application of seaweeds or seaweed extracts as a means for enhancing the safety and quality attributes of foods. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2011. vol. 12. P. 600-609.
12. Torres M.R., Sousa A.P., Silva Filho E.A.T., Melo D.F., Feitosa J.P.A., De Paula R.C.M., Lima M.G.S. Extraction and physicochemical characterization of *Sargassum vulgare* alginate from Brazil. *Carbohydrate research*. 2007. vol. 342. P. 2067-2074.
13. Hidari K.I.P.J., Takahashi N., Arihara M., Nagaoka M., Morita K., Suzuki T. Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. *Biochemistry and*

Biophysics Research Communication. 2008. vol. 37. no. 1. P. 91-95.

14. Shukla R.K. Carbohydrate Molecules: An Expanding Horizon in Drug Delivery and Biomedicine. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2011. vol. 28. P. 255-292.

15. Haug A., Myklestad S., Larsen B., et al. Correlation between chemical structure and physical properties of alginates. *Acta Chem. Scand.* 1967. vol. 21. P. 768-778.

16. Pawar S.N., Edgar K.J. Alginate derivatization: a review of chemistry, properties and application. *Biomaterials.* 2012. vol. 33. P. 3279-3305.

17. Lu Y., Sun W., Gu Z. Stimuli responsive nanomaterials for therapeutic protein delivery. *J Controlled Release.* 2014. vol. 194. P. 1-19.

18. Bajaj P., Schweller R.M., Khademhosseini A., et al. 3D Biofabrication Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2014. vol. 16. P. 247-276.

19. Li Z., Zhang M. Chitosan–alginate as scaffolding material for cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2005. vol. 75. P. 485-493.

20. Florczyk S.J., Liu G., Kievit F.M., et al. 3D porous chitosan-alginate scaffolds: a new matrix for studying prostate cancer cell-lymphocyte interactions in vitro. *Adv. Healthc. Mater.* 2012. vol. 1. P. 590-599.

21. Mura S., Nicolas J., Couvreur P. Stimuli-Responsive Nanocarriers for Drug Delivery. *Nat Mater.* 2013. vol. 12. P. 991-1003.

22. Gonçalves M., Figueira P., Maciel D. pH-sensitive Laponite®/doxorubicin/alginate nanohybrids with improved anticancer efficacy. *Acta Biomater.* 2014. vol. 10. P. 300-307.

23. Kim C.K., Lee E.J. The controlled release of blue dextran from alginate beads. *Int. J. Pharm.* 1992. vol. 79. P. 11-19.

24. Lai C.K., Lu Y.L., Hsieh J.T. Development of chitosan/heparin nanoparticle- encapsulated cytolethal distending toxin for gastric cancer therapy. *Nanomedicine.* 2014. vol. 9. P. 803-817.

25. Arora S., Budhiraja R.D. Chitosan-alginate microcapsules of amoxicillin for gastric stability and mucoadhesion. *J. Adv. Pharm. Techno Res.* 2012. vol. 3. P. 68-74.

26. Zhou T., Xiao C., Fan J. A nanogel of on-site tunable pH-response for efficient anticancer drug delivery. *Acta Biomater.* 2012. vol. 9. P. 4546-4557.

27. Kutlu C., Çakmak A.S., Gümüşderelioğlu M. Double-effective chitosan scaffold-PLGA nanoparticle system for brain tumor therapy: in vitro study. *J. Microencapsul.* 2014. vol. 31. P. 700-707.

28. Feng C., Song R., Sun G. Immobilization of Coacervate Microcapsules in Multilayer Sodium Alginate Beads for Efficient Oral Anticancer Drug Delivery. *Biomacromolecules.* 2014. vol. 15. P. 985-996.