

МОРЕТО – ИЗТОЧНИК НА БИОАКТИВНИ ВЕЩЕСТВА

Надежда Хвърчанова, Мариета Георгиева, Мая Радева-Илиева, Станила Стоева,
Калоян Георгиев

*Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“,
Факултет по фармация, Медицински университет – Варна*

THE SEA – A SOURCE OF BIOACTIVE SUBSTANCES

Nadezhda Hvarchanova, Marieta Georgieva, Maya Radeva-Ilieva, Stanila Stoeva,
Kaloyan Georgiev

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna, Bulgaria*

РЕЗЮМЕ

Седемдесет и пет процента от земната повърхност е покрита с вода. Морската среда предоставя огромен екологичен ресурс, включващ разнообразие от водни растения и животни, и е изключителен резервоар за биоактивни вещества, много от които имат структурни и химически характеристики, липсващи в земните естествени продукти. Тези водни организми се изследват като антибактериални, имуномодулиращи, антимикотични, противовъзпалителни, антиканцерогенни, антимикробни, невропротективни, аналгетични и антималярийни средства, а също така някои от тях са се доказали като хомеопатични монопрепарати.

Засега има десет одобрени в различни части на света лекарства с морски произход, а тринадесет съединения се намират в различни етапи на клинични проучвания. Известни са много голям брой морски съединения/молекули, които са в предклиничния етап на тестване. В хомеопатията също се използват медикаменти с морски произход, в България са регистрирани 6 монопрепарата, които се добиват от морски организми.

Морската фармакология предлага огромно поле за изследване на лекарства с морски произход, но въпреки това наличните регистрирани лекарства, получени от морски организми, засега са сравнително ограничени. Интересът към морските видове продължава да нараства, обяснението за това е фактът, че в морските

ABSTRACT

Seventy-five percent of the Earth's surface is covered in water. The marine environment provides a huge ecological resource, including a variety of marine plants and animals, and is an exclusive reservoir for bioactive substances many of which have structural and chemical characteristics that are absent in natural terrestrial products. These marine organisms are researched as antibacterial, immunomodulating, antifungal, anti-inflammatory, anti-carcinogenic, antimicrobial, neuroprotective, analgesic and antimalarial agents with some of them having proven themselves as homeopathic monoremedies.

At present, there are ten drugs of marine origin approved in different parts of the world, and thirteen compounds are at different stages of clinical trials. There are many marine compounds/molecules that are in the pre-clinical stage of testing. Substances of marine origin are also used in homeopathy, 6 monoremedies extracted from marine organisms are registered in Bulgaria.

Marine pharmacology presents a huge field for research of medicines of marine origin, but nevertheless the available registered drugs derived from marine organisms are relatively limited. Interest in marine species is on the rise. The explanation for this is more than four billion years of evolution invested in the combined chemistry of marine organisms' bioactive substances, aimed at appropriate and effective biological activity.

Keywords: marine pharmacology, marine bioactive substances, aquatic organisms, homeopathic preparations

биоактивни вещества са вложени над четири милиарда години еволюция в комбинаторната химия в морските организми, насочена към подходяща и ефективна биологична активност.

Ключови думи: морска фармакология, морски биоактивни вещества, водни организми, хомеопатични препарати

УВОД

Седемдесет и пет процента от земната повърхност е покрита с вода. Интересът към екологичните ресурси на морето датира още от древни времена, когато с лечебна цел са използвани някои видове риба, както и препарати, приготвени от водорасли. Морската среда предоставя огромен екологичен ресурс, включващ разнообразие от водни растения и животни и е изключителен резервоар за биоактивни вещества, много от които имат структурни и химически характеристики, липсващи в земните естествени продукти. Източници на биоактивни вещества могат да бъдат водните гъби, опашнохордовите (Tunicata), различни видове риби, меките корали (Alcyonacea), молуските (nudibranchs, oristhobranch Molluscs), морските зайци, бодлокожите (Echinodermata), ектопроктите (Bryozoa), скаридите, мидите, морските охлюви и морските микроорганизми (5). Първият биологично активен морски продукт е официално представен от Бергман в края на 1950 г. (3). В края на 1970 г. е установено, че морските растения и животни са генетично и биохимично уникални, като са описани около 15 000 уникални морски съединения, 30% от които са изолирани от водни гъби (9).

Морската фармакология е дял на фармацевтичните науки, който се фокусира върху фармакологично активни вещества, налични в морските видове – растения и животни.

Биологично активните вещества, открити във водните организми, се изследват като антибактериални, имуномодулиращи, антимикотични, противовъзпалителни, антиканцерогенни, антимикробни, невропротективни, аналгетични и антималярийни средства, а също така някои от тях са се доказали като хомеопатични монопрепарати.

Тези вещества са от особен интерес за учениците и до днес поради разнообразната им структура, сложния им въглероден скелет и лекотата, с която те биват приети от човешкия организъм

след минимална обработка (11). Понастоящем фармацевтната индустрия продължава да работи по скрининга и изолирането на нови молекули с фармакологични свойства, които все още не са описани и могат да бъдат използвани за разработването на нови терапевтични средства.

Целта на настоящото проучване е да бъдат разгледани веществата с морски произход, които са използвани за създаване на лекарствени продукти, а също така и хомеопатичните препарати, налични на фармацевтичния пазар в различните части на света.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направен е обзор на наличната литература в базите данни PubMed и Scopus за събиране на информация за налични на фармацевтичния пазар лекарствени продукти с морски произход, както и преглед на хомеопатичния справочник за хомеопатични продукти с морски произход на българския фармацевтичен пазар.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

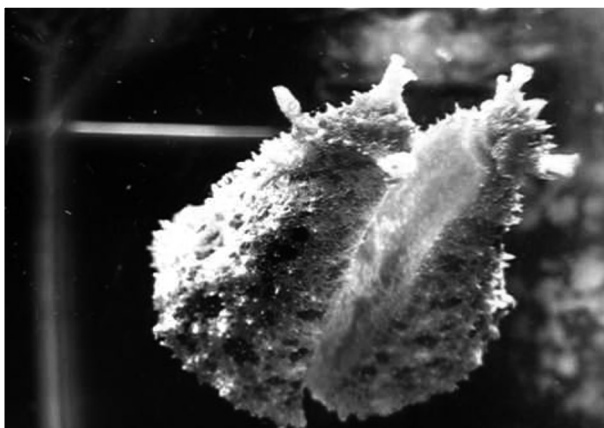
В океаните и моретата се срещат повече от 200 000 безгръбначни видове и водорасли, като е изчислено, че тази цифра е малък процент от тоталния брой видове, които предстои да бъдат открити и описани. До този момент са изследвани сравнително малък брой от тези видове, но въпреки това са изолирани хиляди химични съединения, измежду които само малък процент са тествани в клинично значими биологични проучвания. Океаните и моретата представляват практически неизползван ресурс за откриване на нови съединения с фармацевтичен потенциал (10). Засега има десет одобрени в различни части на света лекарства с морски произход, освен тях тринадесет съединения се намират в различни етапи на клинични проучвания и много голям брой морски съединения/молекули са в предклиничния етап на тестване. Известни са много

голям брой морски съединения/молекули, които са в предклиничния етап на тестване (7). Морето е източник и на суровини за създаването и на някои хомеопатични монопрепарати – в България са регистрирани 6 монопрепарата, които се добиват от морски организми.

Одобрени лекарства с морски произход:

Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin е одобрен за употреба в САЩ и в Европейския съюз за лечение на CD30-позитивен Ходжкинов лимфом и системен анапластичен едроклетъчен лимфом. В състава му влиза *Monomethyl auristatin E* (ММАЕ) – мощен антимиотичен агент, инхибиращ клетъчното делене, блокирайки полимеризацията на тубулин. ММАЕ е синтетичен аналог на *Dolastatin 10*, вещество с морски произход, първоначално (1987 г.) изолирано от морски заек *Dolabella auricularia* (фиг. 1), а години по-късно и от цианобактериите *Symploca hydroides* и *Lyngbya majuscula*, които са част от диетата на мекотелото. Търговското му наименование е *Adcetris*[®] (2).



Фиг. 1. Морски заек *Dolabella auricularia*

Cytarabine (cytosine arabinoside – ara-C)

Cytarabine е одобрен за употреба в САЩ за лечение на различни типове левкемия, включително и остра миелоцитна левкемия, лимфоцит-



Фиг. 2. *Tectitethya crypta*

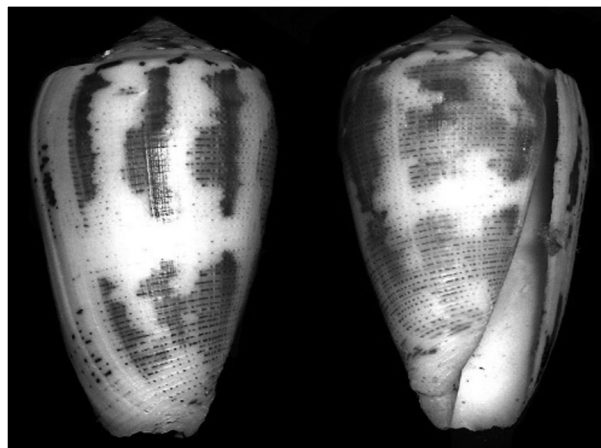
на левкемия, менингеална левкемия и фазата на бластна криза при хроничната миелогенна левкемия. Той представлява синтетичен пиримидинов нуклеозид, изолиран от карибската гъба *Tectitethya crypta* (фиг. 2). Предлага се на фармацевтичния пазар под различни търговски наименования – *Cytosar*[®], *Cytosar-U*[®], *DepoCyt*[®], *Tarabine PFS*[®] (7).

Vidarabine (adenine arabinoside, ara-A)

Vidarabine е одобрен за употреба в САЩ за лечение на рекурентен епителиален кератит, причинен от херпес симплекс вирус тип 1 и 2, остър кератоконюнктивит и повърхностен кератит (като офталмологична маз). Представлява синтетичен пуринов нуклеозид, изолиран също първоначално от карибската морска гъба *Tectitethya crypta*, а в последствие от *spongothymidine*. Търговското му наименование е *Vira-A*[®] (7).

Ziconotide

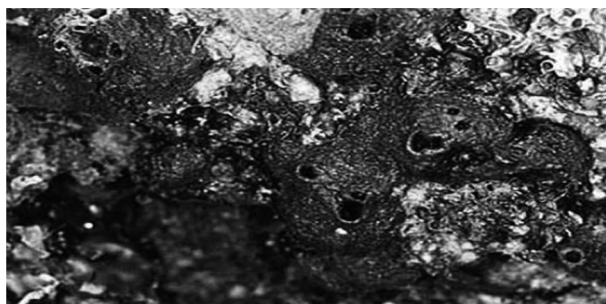
Ziconotide е одобрен за употреба в САЩ и в Европейския съюз като аналгетик за лечение на тежка, хронична болка при възрастни, които се нуждаят от интратекална аналгезия. Представлява синтетична молекула, еквивалентна на *v-conotoxin MVIIA*, първоначално извлечен и пречистен от отровата на морския охлюв *Conus magus* (Фигура 3). Търговското му наименование е *Prialt*[®] (7).



Фиг. 3. *Conus magus*

Eribulin mesylate

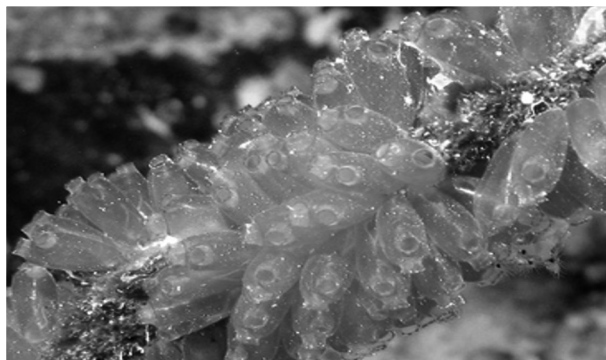
Eribulin mesylate е одобрен за употреба в САЩ и в Европейския съюз като лекарство с антинеопластично действие, микротубулен инхибитор, за лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата и липосарком. Веществото представлява синтетичен аналог на *halichondrin B*, вещество получено от японската морска гъба *Halichondria okadai* (Фиг. 4). Търговското му наименование е *Halaven*[®] (7).



Фиг. 4. *Halichondria okadai*

Trabectedin

Trabectedin е одобрен за употреба в САЩ и в Европейския съюз за лечение на авансирал сарком на меките тъкани и при рецидив на платина-чувствителен овариален карцином. Веществото представлява морски натурален алкалоид, извлечен от мекотелото *Ecteinascidia turbinata* (Фиг. 5) (обитаващо предимно Средиземно и Карибско море), след което е произведен и по синтетичен път. Търговското му наименование е *Yondelis*[®] (7).



Фиг. 5. *Ecteinascidia turbinata*

Омега-3 полиненаситени мастни киселини (омега-3 ПНМК)

Рибеното масло е класически пример за продукт с морски произход, използван от векове. Ейкозапентаеновата киселина (ЕРА) и докозаhexaенова киселина (ДНА) се използват във фармакологични дози (над 1-2 g/ден) за понижаване на плазмените концентрации на триглицеридите и намаление на риска от сърдечно-съдовите събития. Сред рибите с високо съдържание на омега-3 мастни киселини в Черно море са цаца, калкан, зарган, сафрид и кая. Търговското наименование на лекарствения продукт, съдържащ омега-3 ПНМК е *Omacor*[®] (4).

Хомеопатични монопрепарати с морски произход:

Ambra grisea – приготвя се от секрет от цекума на кошалот. Секретът представлява твърда, восъкоподобна субстанция с кехлибарен, понякога сивкав цвят, често откривана да плава на мор-

ската повърхност. Богат е на активни субстанции, сред които амбреини, соли на бензоена киселина, холестерол, дехидрохолестерол, епикопростерол и други.

Препоръчва се при поведенчески нарушения, кардиологични състояния. Спомага при притесение с невро-вегетативни прояви, безсъние от възбуда и повишена емоционална чувствителност. Намира приложение при тахикардия от емоционално естество. Монопрепаратът може да се препоръча и при състояния като интерменструален синдром с маточни кръвотечения при най-малки провокации, функционална менометрорагия при най-малки усилия (1).

Calcarea carbonica ostrearum – вещество, получено от варовика на черупка на стрида след отстраняването на седефения ѝ слой. Представлява бяло, прахообразно вещество, практически неразтворимо във вода и алкохол, напълно разтворимо в киселини, при което се отделя въглероден двуокис. Основната му съставка е калциев карбонат, но в състава му влизат още: магнезий, калциев сулфат, манганови, железни, алуминиеви соли, силициев двуокис и органични вещества с голям брой аминокиселини, главно лизин, аргинин, тирозин и глицин.

Препоръчва се при нарушение на метаболизма на въглехидратите, мазнините и пикочната киселина, наднормено тегло. Намира приложение и при подуване на шийните лимфни възли, дължащо се на често повтарящи се заболявания на УНГ. Може да се използва при свръхчувствителност към влажен студ. Прилага се още и при тромава физика, съпроводена с липса на гъвкавост в ставите (1).

Sepia – сепията е главното мекотело с продълговато, овално, леко сплеснато тяло. Обитава крайбрежните води на умерено топлите морета. Притежава и орган, който при опасност екскретира черна, мастилена течност с неутрална реакция и леко солен вкус, бързо смесвайки се с водата. Тинктурата майка използва изсушената сепийна торбичка. Съставът ѝ е сложен. Съдържа голямо количество минерали.

Препоръчва се за употреба при гадене в първите месеци на бременността, хронични и рецидивиращи инфекции, колопатии с клинична изява на обстипация, жлъчно-чернодробна дискинезия, стерилитет при жените, хронични бронхити, ежемесечен херпес и др. (1).

Spongia tosta – печената мийна гъба е разпространена най-вече в районите на Средиземно море, около островите Крит и Кипър. Тинктурата майка използва цялата изпечена гъба, стри-

та на прах. Богата е предимно на минерални елементи, от които най-вече бром, силиций, желязо, калций и други микроелементи.

Оказва благоприятно въздействие при ларингит – остър, стридорозен, с пресипналост, суха, свиреща и задушаваща кашлица, с внезапно събуждане към полунощ, силно задушаване и мъчително безпокойство. Спомага при дифузна гуша, еутиреоидна с уплътнение. При дистиреоидоза с тахикардия. Монопрепаратът може да се прилага и при плътни аденопатии, както и неспецифичен орхиепидидимит (1).

Natrum muriaticum – морска сол. Представлява първичен продукт, съдържащ основно натриев хлорид, силно разтворим във вода, с характерния солен вкус, слабо разтворим в спирт. Тинктурата майка съдържа и малки количества калиев и магнезиев хлорид, както и следи от калций, алуминий, йод и друго елементи.

Препоръчва се за употреба при полиморфно акне, atopични дерматити, суха и мазна себорея по лицето и косата, брадавици по пръстите, сухота в устата, чести заболявания на дихателната система, рецидивиращи ринофарингити, запек, крампи на мускулите, усещане за мравучкане, неутолима жажда и др. (1).

Murex Purpurea – екстракт от жлезата на морски охлюв. Морският охлюв е коремоного мекотело, характерно за бреговете на Средиземно море и западното африканско крайбрежие. Тинктурата майка е екстракт на жлезата на мекотелото и е богата на минерали и метали (мед, цинк, кадмий); серотонин и имидазолово производно, наречено мурексин, с никотиново и кура-резиращо действие.

Препоръчва се за употреба при предменструален синдром, съпроводен с депресивни прояви, дисменорея с преждевременно настъпващи обилни менструации и др. (1).

Предизвикателства и ограничаващи фактори:

Има някои основни предизвикателства за получаване на лекарства от морски източници. Променливите условия на околната среда биха могли да доведат до производството на различни метаболити от един и същ организъм. Често се оказва, че микроорганизмите, пребиваващи в морското животно, а не морските гостоприемници, всъщност произвеждат биоактивните молекули (6). Стабилното снабдяване с изолирани и идентифицирани основни съединения понякога представлява проблем, тъй като те присъстват в ниски концентрации и е много трудно да бъдат изолирани (8). За всяко вероятно предназна-

чение (лекарство, козметика и др.) на съответното съединение необходимото количество може да варира от няколко грама, необходими за предклинични проучвания за разработване на лекарства и доказване на безопасността им, до количества в килограми при клиничните проучвания в различните фази и дори тонове за козметиката (6). И наличието на проучваното съединение в такова изобилие може да бъде ключов проблем.

ИЗВОДИ

Наличните регистрирани лекарства, получени от морски организми, засега са сравнително малко, но интересът към морските видове продължава да нараства, тъй като морската фармакология предлага огромно поле за изследване на лекарства с морски произход. Черно море със сигурност също предоставя богати възможности за биологично активни молекули, които да бъдат изследвани, а защо не и с потенциал за създаване на бъдещи лекарства. Трябва да се възползваме от тези възможности и да усвоим колкото можем тази даденост, защото е известно, че в морските биоактивни вещества са вложени над четири милиарда години еволюция в комбинаторната химия, насочена към подходяща и ефективна биологична активност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пейчев Л, Бояджиян Х. Хомеопатичен справочник. Изток-запад; 2009.
2. Bai R, Pettit GR, Hamel E. Dolastatin 10, a powerful cytostatic peptide derived from a marine animal. Inhibition of tubulin polymerization mediated through the vinca alkaloid binding domain. *Biochem Pharmacol.* 1990;39(12):1941-9.
3. Bergmann W, Stempfen MF. Contributions to the study of marine products. XLIII. The nucleosides of sponges V The synthesis of spongosine. *J Org Chem.* 1957;2:1557-75.
4. Danielle Swanson, Robert Block, and Shaker A. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr.* 2012; 3(1): 1-7.
5. Donia M, Hamann MT. Marine natural products and their potential applications as anti-infective agents. *Lancet Infect Dis.* 2003 Jun; 3(6):338-48.
6. Martins A, Vieira H, Gaspar H, Santos S. Review Marketed marine natural products

- in the pharmaceutical and cosmeceutical industries: tips for success. *Mar Drugs*. 2014; 12(2):1066-101.
7. Mayer AM, Glaser KB, Cuevas C, Jacobs RS, Kem W, Little RD, et al. The odyssey of marine pharmaceuticals: A current pipeline perspective. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31:255–65.
 8. Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, Saludes JP. Review Drug development from marine natural products. *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 8(1):69-85.
 9. Murti Y, Agarwal T. Marine derived pharmaceuticals-development of natural health products from marine biodiversity. *Int J ChemTech Res*. 2010;2:2198–217.
 10. National Research Council (US) Committee on the Ocean's Role in Human Health. From Monsoons to Microbes: Understanding the Ocean's Role in Human Health. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230696/> doi: 10.17226/6368.
 11. Vignesh S, Raja A, James RA. Marine drugs: Implication and future studies. *Int J Pharmacol*. 2011;7:22–30.

Адрес за кореспонденция:

Надежда Хвърчанова
Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна
бул. „Цар Освободител“ 84, ет. 4, кабинет 411
Варна, 9000
e-mail: nhvarchanova@yahoo.com