

- of glyprolines. The effect of glyprolines (PGP and N-acetyl-PGP) on the expression of cytokine genes with ethanol injury of the stomach // *Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology*. 2013. No. 2. P. 7–11.
22. Sangadzhieva A.D., Bakaeva Z.V., Samonina G.E. [et al.]. The effect of glyprolines PGP and N-acetyl-PGP on the expression of cytokine genes with stress and acetate ulceration // *Moscow State University Bulletin. Series 16. Biology*. 2014. No. 4. P. 3–8.
 23. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N., Kukes V.G., Petrov V.I. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Manual*. Smolensk: SSMU. 2008. 54 p.
 24. Tolstenok I.V., Fleyshman M.Yu., Sazonova E.N. [et al.]. Impact of proline-containing oligopeptide PGP and RGP on proliferation and protein synthetic activity in pulmonary fibroblasts under oxidative stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. No. 1. P. 50–53.
 25. Trufanova A.V., Samonina G.E., Zolotarev Yu.A., Shevchenko K.V. Investigation of the degradation glyproline-containing peptides (PGP and GPGPGP) under the action of aggressive factors in vitro // *Experimental Gastroenterology*. 2011. No. 7. P. 53–55.
 26. Umarova B.A., Bondarenko N.S., Kopylova G.N., Samonina G.E. Peptide PGP affects the secretion of beta-hexosaminidase and histamine with peritoneal mast cells of rats in vitro // *Membrane and Cell Biology*. 2011. Vol. 28, No. 4. P. 262–266.
 27. Falaleeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.V. [et al.]. Effect of proline-containing peptides-PRO-GLY-PRO and its metabolites GLY-PRO AND PRO-GLY on gastric acid secretion in rats // *World of Medicine and Biology*. 2010. Vol. 6, No. 2. P. 189–193.
 28. Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of fluorescently-labeled short peptides in HeLa cell nucleus and the specific interaction with the peptides and deoxyribonucleotides of DNA in vitro // *Biochemistry*. 2011. Vol. 76, No. 11. P. 1505–1516.
 29. Fleyshman M.Yu., Tolstenok I.V., Lebedko O.A. [et al.]. Effect of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in the gastric mucosa of mice under physiological conditions and at the administration of non-steroid anti-inflammatory drugs // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. Vol. 159, No. 4. P. 500–503.
 30. Khavinson V.Kh. Epigenetic aspects of peptide regulation of aging // *Advances in Gerontology*. 2012. Vol. 25, No. 1. P. 11–16.
 31. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators - a new class of geroprotectors // *Advances in Gerontology*. 2012. Vol. 25, No. 4. P. 696–708.
 32. Khavinson V.Kh., Solovev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. The mechanisms of the biological activity of short peptides: the penetration into the cell and the epigenetic regulation of gene expression // *Biology Bulletin Reviews*. 2013. Vol. 133, No. 3. P. 210–216.
 33. Khotimchenko M.Yu., Razina T.G., Shilova N.V. [et al.]. The preventive effect of calcium alginate in gastric mucosal damage induced by indomethacin in rats // *Pacific Medical University*. 2007. No. 4. P. 42–44.

Поступила в редакцию 20.04.2016.

THE IMPACT OF GLYPROLINES ON PROCESSES OF ULCERATION IN THE EXPERIMENT

I.V. Tolstenok, M.Yu. Fleyshman, E.V. Slobodenyuk
Far Eastern State Medical University (35 Muraveva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

Summary. A wide range of biological activity of regulatory peptides of glyproline family allows us to consider them promising pharmacological agents. We detected the ability of peptides of glyproline range to show an anti-ulcer activity. Tripeptide proglyprol exhibits it in a greater degree which suggests the possibility of creating on its basis a new drug. The paper discusses the general idea of the regulatory peptides, there are some published data about the effect of the peptides of glyproline family and peptide semax on the ulcer formation processes and summarizes the possible mechanisms of oligopeptides action.

Keywords: regulator peptides, proglyprol, semax, ulcer disease.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 14–16.

УДК 615.32: 577.121

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.16–18

Некоторые результаты и тенденции развития исследований морских биологически активных метаболитов

В.А. Стоник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, г. Владивосток-22, пр-т 100 лет Владивостоку, 159)

Представлены материалы доклада на международной научно-практической конференции «Современная медицина: Восток–Запад – взгляд в будущее», которая состоялась в Тихоокеанском государственном медицинском университете 3 октября 2016 г. Морские биологически активные метаболиты активно изучают ученые более 40 стран, и результаты этих исследований описаны приблизительно в 10 тысячах научных статей. Они привели к открытию около 27 тысяч новых низкомолекулярных природных соединений, в том числе тех, на основе которых было создано около десятка высокоэффективных медицинских препаратов для онкологии, кардиологии, офтальмологии и других областей медицины. В последние годы в рамках этой быстроразвивающейся научной области стали возникать новые направления, находящиеся на стыке клеточной биологии, микробиологии, молекулярной генетики, биотехнологии и фундаментальной медицины. В статье обсуждаются некоторые результаты, полученные при реализации этих направлений. Они рассмотрены на примерах работ по поиску, выделению, структурному анализу и биологической активности природных соединений, которые опубликованы Тихоокеанским институтом биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (ТИБОХ) в последние годы.

Ключевые слова: морские природные соединения, морские лекарства, глубоководные организмы, молекулярная генетика.

Быстроразвивающиеся исследования низкомолекулярных морских метаболитов каждый год увеличивают число известных природных соединений

Стоник Валентин Аронович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, директор ТИБОХ ДВО РАН; e-mail: stonik@piboc.dvo.ru

приблизительно на тысячу. Около десяти применяемых в медицине лекарственных препаратов для онкологии, кардиологии, офтальмологии и некоторых других разделов медицины уже разработаны на основе морских природных соединений. Среди них широкоую

известность получили противоопухолевые лекарства нового поколения [11].

Тихоокеанский институт биоорганической химии им Г.Б. Елякова – один из крупных центров изучения природных соединений в нашей стране, причем, наряду с различными метаболитами морского происхождения, здесь также исследуют природные соединения из наземных растений и микроорганизмов. Ежегодно в ТИБОХ устанавливается химическая структура, по крайней мере, 50–100 новых соединений, изучается их биологическая активность, а в некоторых случаях – и молекулярные механизмы биологического действия.

Морские биологические объекты для этих исследований собирают легкодоступным способом и с помощью глубоководного драгирования во время морских экспедиций научно-исследовательского судна «Академик Опарин» и на морской экспериментальной станции института в бухте Троицы Японского моря.

Для выделения биологически активных веществ используют высокоэффективную жидкостную хроматографию. Строение биологически активных веществ устанавливают методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса и масс-спектрологии. Биологическую активность определяют на различных клеточных культурах из коллекции клеточных культур ТИБОХ, а также на экспериментальных животных с помощью магнитной томографии на томографе Pharmascan.

В результате изучения морских природных соединений созданы лекарственные препараты «Гистохром для кардиологии», «Гистохром для офтальмологии», «Коллагеназа КК», а также многочисленные биологически активные добавки к пище, в том числе «Фуколам», «Фуколам экстра», «Каррагинан ДВ» и другие. Разработанные в институте продукты для пищевого или медицинского применения такие, как безалкогольные бальзамы серии «Гербамарин», «Уссурийский бальзам», биопрепараты на основе приморского меда «Золотой рог», а также диагностические наборы для определения онкофетального гликопротеина и антител к псевдотуберкулезным антигенам, выпускают несколько компаний.

Большое разнообразие и уникальные свойства морских природных веществ стимулируют доклиническое и/или клиническое изучение еще нескольких десятков потенциальных лекарств в разных странах мира, включая Россию. Так, ученые ТИБОХ исследуют возможности медицинского применения нескольких потенциальных препаратов, в том числе «Кумазида» на основе биоактивных веществ из дальневосточной голотурии *Cucumaria japonica*. «Кумазид» обладает сильным иммуностимулирующим действием, ингибирует множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток, проявляет радиозащитное действие. Он может найти применение при лечении различных выражений иммунодефицита и в качестве вспомогательного средства в онкологии [2]. Другое природное соединение – потенциальная субстанция для лекарственных препаратов – это триптантрин (коуропитин). Мазевая форма на основе триптантринина и хитозана запатентована под названием «Коурохитин». Этот препарат изучают

как возможное средство для лечения аллергических дерматитов, которое к тому же обладает противобактериальными и противогрибковыми свойствами [1].

В общем, около 27 тысяч новых индивидуальных соединений, описанных приблизительно в десяти тысячах научных статей, были выделены химиками из экстрактов морских макро- и микроорганизмов [4]. Более 40 стран участвуют в этих исследованиях, причем Россия входит в число дюжины стран, где такие научные работы проводят наиболее активно [3]. Особенно активно в ТИБОХ изучают стероидные метаболиты, гликозиды, алкалоиды, углеводы и ферменты.

Работы с морскими биоактивными веществами все в большей мере приобретают черты междисциплинарных исследований. В них участвуют не только химики, фармакологи, физиологи и медики, но и специалисты в области органического синтеза, микробиологии, генетики и классической гидробиологии. Интенсифицируется использование в этой области методов молекулярной и клеточной биологии, генетической инженерии, а также биотехнологий и компьютерных технологий.

В последние годы наметились новые тенденции подобных исследований. Так, при поиске новых биологических объектов с целью выделения из них природных соединений большое внимание стали привлекать редкие виды морских организмов, обитающие в необычных условиях. Это так называемые экстремофилы, например, виды, заселяющие глубоководные впадины, и организмы, живущие в условиях крайне низких или необычно высоких температур. В качестве примера выделения биологически активных веществ из таких организмов можно привести получение тритерпеновых гликозидов (такие вещества являются обычно сильными иммуностимуляторами) из морского огурца (голотурии) *Kolga hyalina* (Elpidiidae, Elasiopodida), собранного в котловине Амундсена (Арктика) с глубины 4354 м [10]. Новый пептидный антибиотик был получен из морской бактерии *Paenibacillus profundus* КММ 9420^T, выделенной из образца донных осадков с глубины 488 м в Японском море во время одной из морских экспедиций [6].

Другая тенденция состоит в возрастающем интересе к морским микроорганизмам как источнику биологически активных веществ, причем все чаще изучают эпифитные и симбионтные морские бактерии и грибы. В единственной в России коллекции морских микроорганизмов (официальный акроним КММ), созданной в нашем институте, значительная часть бактерий, в том числе и многие десятки впервые описанных видов, были получены из морских мест обитания. Изучаются также изоляты грибов, собранных с поверхности морских растений и животных. Сбор таких микроорганизмов осуществляется на разных широтах от Арктики до тропических акваторий, а по количеству выделенных из морских грибов биологически активных соединений российские ученые занимают одно из первых мест в мире. Например, недавно из морских изолятов *Penicillium thomii* и *Penicillium lividum*, собранных с поверхности водорослей, получены необычные спорокетали с интересными биологическими активностями [12].

Было показано, что симбионтные микроорганизмы губок и асцидий являются истинными продуцентами многих высоко активных веществ, выделенных из этих морских беспозвоночных, в том числе таких веществ, которые известны как активные субстанции новых лекарств. Более того, было установлено, что некоторые симбионтные микроорганизмы относятся к неизвестным ранее типам бактерий, например, к типу *Poribacteria*, обнаруженному в губках [5]. Открытие нового типа бактерий относится к числу самых важных событий в микробиологии в текущем столетии.

Интересное направление изучения природных соединений, в том числе морского происхождения, связано с попытками стимулировать работу так называемых «молчащих генов», которые репрессированы в геноме. Иногда это удается сделать при смешанном культивировании нескольких разных микроорганизмов. В результате в смешанной культуре протекает биосинтез веществ, отсутствующих в каждом из исходных микроорганизмов. Так, новый метаболит диорцинол J и четыре ранее известных диорцинола были получены при совместном культивировании грибов *Aspergillus sulphureus* КММ 4640 и *Isaria feline* КММ 4639 [13]. Ранее в *A. sulphureus* находили только один диорцинол, а в другом сокультивированном виде грибов этих веществ не обнаруживали никогда.

Интенсивно развиваются новые методы структурных исследований и способы разделения сложных смесей природных соединений. В результате стало возможным установление строения биологически активных соединений даже в тех случаях, когда в руках исследователей оказывалось ничтожно малое количество индивидуальных веществ, в частности, так называемых «минорных метаболитов», которые в больших количествах выделить крайне затруднительно. В некоторых случаях удалось установить сложные структуры веществ, которые были получены в количествах, составляющих десятые и даже сотые доли миллиграмма [7].

Много новых интересных находок было сделано с привлечением к изучению молекулярных механизмов действия природных соединений современных молекулярно-биологических и фармакологических методов, например, при совместном изучении корейскими и российскими учеными особенностей фармакологического действия препаратов серии «Гистохром» [9]. Междисциплинарный подход к исследованиям морских природных соединений открывает перспективы получения новой волны результатов в этой области науки [8].

Таким образом, в последние годы достигнут значительный прогресс в изучении морских биологически активных веществ, увеличилось число созданных на их основе лекарственных препаратов, применяемых в медицине. Дальневосточные ученые внесли существенный вклад в эти достижения. Результативность изучения природных соединений как подхода к созданию новых лекарств и других биопрепаратов оказалась в 2–3 раза более высокой, чем использование для этой цели ненаправленного органического синтеза.

References

1. Popov A.M., Krivoschapko O.N., Tsybul'skiy A.V. [et al.]. Therapeutic activity of 'Kourohitin' drug in modeling allergic dermatitis // Journal of Biopharmaceuticals. 2014. Vol. 7. P. 24–30.
2. Aminin D.L., Gorpenchenko T.Y., Bulgakov V.P. [et al.]. Triterpene glycoside cucumarioside A2-2 from sea cucumber stimulates mouse immune cell adhesion, spreading, and motility // Journal of Medicinal Food. 2011. T. 14. P. 594–600.
3. Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A. [et al.]. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2014. T. 31. P. 160–258.
4. Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A. [et al.]. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2016. T. 33. P. 382–431.
5. Fieseler L., Horn M., Wagner M., Hentschel U. Discovery of the novel candidate phylum *Poribacteria* in marine sponges // Appl. Environ. Microbiol. 2004. T. 70. P. 63724–63732.
6. Kalinovskaya N.I., Romanenko L.A., Kalinovskiy A.I. [et al.]. A new antimicrobial and anticancer peptide producing by the marine deep sediment strain "Paenibacillus profundus" sp. nov. SI 79 // Natural Product Communication. 2013. T. 8. P. 381–384.
7. Molinski T.F. Microscale methodology for structure elucidation of natural products // Curr. Opin. Biotechnol. 2010. T. 21. P. 19–826.
8. Montaster R., Luesch H. Marine natural products: a new wave of drugs? // Future Med. Chem. 2011. T. 3. C. 1475–1489.
9. Seo D.Y., McGregor R.A., Noh S.J. [et al.]. Echinochrome A improves exercise capacity during short-term endurance training in rats // Marine Drugs. 2015. T. 13. P. 5722–5731.
10. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A. [et al.]. Kolgaosides A and B, two new triterpene glycosides from the Arctic deep water sea cucumber *Kolga hyalina* (Elasipodida: Elpidiidae) // Nat. Prod. Commun. 2014. T. 9. P. 1259.
11. Stonik V.A. Studies on marine natural products as a road to new drugs // Herald of the Rus. Acad. Sci. 2016. T. 86. P. 217–225.
12. Zhuravleva O.I., Sobolevskaya M.P., Afiyatullof Sh.Sh. [et al.]. Sargassopenillines A–G, 6,6-spiroketals from the alga-derived fungi *Penicillium thomii* and *Penicillium lividum* // Marine Drugs. 2014. T. 12. P. 5930–5938.
13. Zhuravleva, O.I., Kirichuk, N.N., Denisenko, V.A. [et al.]. New diorcinol J produced by co-cultivation of marine fungi *Aspergillus sulphureus* and *Isaria feline* // Chem. Nat. Compd. 2016. T. 52. P. 227–228

Поступила в редакцию 14.11.2016.

SOME RESULTS AND NEW TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF STUDIES ON MARINE BIOLOGICALLY ACTIVE METABOLITES

V.A. Stonik

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS (159 100 Let Vladivostoku Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation)

Summary. This article represents a lecture at the International Conference "The future of modern medicine in the East-West medical perspective", which has been held at the Pacific State Medical University (Vladivostok) on October 3, 2016. Scientists from more than 40 countries are studying marine bioactive metabolites. Results of these investigations have been described in almost ten thousands scientific articles containing the information about 27 thousands low molecular weight natural compounds. Near a dozen effectively acting drugs, created on the basis of these metabolites, has been applied in different fields of medicine, including oncology, cardiology, and ophthalmology. Recent years new trends have appeared at the interface between natural products chemistry, cellular biology, microbiology, molecular genetics and fundamental medicine. Some results obtained in the framework of these trends are discussed in this article. Several examples of the studies on natural products, carried out at G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, were shown in order to illustrate the achievements, connected with the search for, isolation, structure elucidation, and biological activity of marine natural products.

Key words: marine natural products, marine drugs, deep-water organisms, molecular genetics.