

РАЗДЕЛ: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

Е.В. Михайлова, С.С. Попов, Т.А. Бредихина

Диатомовые водоросли рода *Navicula*: потенциальное высокопродуктивное сырье для фармацевтической промышленности

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Целью данной работы явился поиск новых высокопродуктивных природных источников биологически активных веществ и эффективных терапевтических средств на основе микроводорослей. Для выполнения поставленной цели была проведена систематизация и анализ данных российских и зарубежных исследований, посвященных изучению химического состава, фармакологической активности и возможностей использования диатомовых водорослей рода *Navicula* в фармацевтической практике. Показано, что представители рода *Navicula* обладают большим потенциалом в фармацевтической и биотехнологической области благодаря содержанию ценных биологически активных соединений и разнообразной фармакологической активности, включая антиоксидантное, противовоспалительное, противомикробное, противомикробное, противофиброзное, противоопухолевое действие и возможность использования биогенного оксида кремния, входящего в состав оболочки водоросли, в качестве нанопористого материала для диагностических и терапевтических целей.

Ключевые слова: диатомовые водоросли, *Navicula*, химический состав, фармакологические свойства, нанотехнологии.

Диатомеи (отдел диатомовых - Bacillariophyta) - это группа распространенных и разнообразных видов микроскопических водорослей [1]. Одним из самых больших в отделе диатомовых считается род *Navicula*, включающий пресноводные и морские виды, обитающие во всех типах водоемов и часто доминирующие в бентосных местообитаниях [2, 3, 4]. В отечественной и зарубежной литературе диатомовые водоросли рассматриваются в основном в аспекте дорогостоящей проблемы биообрастания в судоходной отрасли и нефтегазовой промышленности, которая требует эффективного подавления их заселения и размножения [5]. Также изучение видового состава и морфологии диатомовых водорослей используется для биоиндикации и оценки эколого-биологического состояния водоемов [6, 7]. С другой стороны, благодаря высокому содержанию липидов и углеводов, а также других биологически активных веществ, и способности расти, используя дешевые среды с минимальным количеством компонентов [8], диатомеи возможно рассматривать в качестве потенциального высокопродуктивного сырья для получения пищевых добавок и лекарственных средств.

Виды р. Navicula, встречающиеся на территории Воронежской области и Российской Федерации

Анализ литературных источников, посвященных распространению диатомей р. *Navicula* в водоемах Воронежской области показал, что в водных объектах музея-заповедника «Дивногорье» (в том числе, река Дон) и прилегающих территорий обитают 29 видов диатомовых водорослей рода *Navicula*, в том числе один новый вид для науки - *Navicula trophicatrixoides* Chudaev, sp. nov., новый вид для флоры России - *N. alinea*, а также 15 - новых для Воронежской области. Наиболее частыми в

исследованных материалах являются *Navicula* cf. *antonii*, *N. capitatoradiata*, *N. cryptoctenella*. Основная масса обнаруженных видов предпочитает воды с повышенным содержанием электролитов [9]. *Navicula cryptoccephala* также относят к характерным видам сообществ фитопланктона р. Дон (Верхний Дон) в осенний период (конец августа – октябрь), а отмечают наличие *N. gracilis*, *N. radiosa*.

Анализ вод Воронежского водохранилища показал, что *Navicula viridula* является субдоминантным видом среди диатомовых водорослей в период конца апреля-середины августа, тогда как в озере Большое Щурячье (Хоперский природный заповедник) субдоминантным видом диатомей является *Navicula hungarica* var. *Capitata* (в период конца августа – начала сентября).

Река Черная калитва (Белгородская и Воронежская область) характеризуется развитием *Navicula cincta*, *N. cryptoccephala* и *N. gracilis* в летний период, тогда как осенью помимо вышеуказанных видов активно развивается *N. radiosa*. В водах р. Челновая (Тамбовская область) и р. Цна (Тамбовская и Рязанская область) характерными видами фитопланктона с конца июня до середины августа являются *Navicula cincta*, *N. cryptoccephala* и *N. gracilis* [6].

Пробы фитопланктона и фитобентоса из водоемов разного типа - полуострова Камчатка, республики Карелия, Западной Сибири, Восточной Сибири показали следующее видовое разнообразие рода *Navicula*:

N. radiosa (Камчатка, Карелия, Западная Сибирь, реки побережья Белого моря)

N. reinhardtii (Западная Сибирь, Восточная Сибирь, Прибайкалье)

N. cryptoccephala (Карелия, Западная Сибирь, реки Белого моря)

N. exilis (Реки побережья Белого моря, Западная Сибирь, Восточная Сибирь)

N. rhynchoscephala (Западная Сибирь, реки побережья Белого моря, Карелия)

N. menisculus (Восточная Сибирь, Западная Сибирь)

N. meniscus (Камчатка)

N. margalithii (Западная Сибирь)

N. hanseatica subsp. *Hanseatica* (Западная Сибирь)

Показано, что природные популяции диатомовых водорослей рода *Navicula* (*N. cryptoccephala*, *N. exilis*, *N. hanseatica*, *N. margalithii*, *N. menisculus*, *N. meniscus*, *N. radiosa*, *N. reinhardtii*, *N. rhynchoscephala*) проявляют значительную изменчивость основных морфологических количественных признаков (длина и ширина створки, число штрихов и линеол в 10 мкм), что необходимо учитывать при проведении систематических, таксономических, флористических и гидробиологических исследований [10].

На основе электронно-микроскопического исследования проб бентоса, собранных в р. Ночка (Пензенская обл.), обнаружен новый для флоры России представитель диатомовых водорослей - *Navicula saprophila* Lange-Bertalot et Bonik, характеризующийся как космополит, присущий полисапробным биотопам, а также другие близкие по морфологии и экологии виды этого рода (*N. atomus* var. *permitis*

(Hust.) Lange-Bertalot, *N. minuscula* var. *muralis* (Grun.) Lange-Bertalot, *N. molestiformis* Hust., *N. pelliculosa* (Breb.) Hilse, *N. subminuscula* Manguin) [11].

В июле 2021 года организованы исследования образцов диатомей различных водоемов Северного Кавказа (полуостров Абрау, государственный природный заповедник «Утриш» и его окрестности). Род *Navicula* отнесен к родам с наибольшим числом встречаемости (20%). К родам с наибольшим числом инфрародовых таксонов также отнесен р. *Navicula* (7 инфрародовых таксонов). Статистический анализ сообществ диатомовых водорослей показал значительную зависимость от типа среды обитания и их экологических условий [2].

Особенности химического состава

Из-за сокращения поставок ископаемого топлива и увеличения выбросов парниковых газов в зарубежной литературе диатомовые водоросли, в том числе, р. *Navicula*, рассматриваются в качестве потенциальных источников для производства биотоплива за счет высокого содержания липидов [8, 12, 13, 14]. Были проанализированы липидные фракции и состав жирных кислот в культурах стационарной фазы роста штаммов диатомовых водорослей *Navicula gregaria*. Общее содержание липидов составило 19,17 пг на 1 клетку у *N. gregaria*. Нейтральные липиды были основной фракцией общих липидов, составляя около 76%, гликолипидов и фосфолипидов - по 12%. Клетки *N. gregaria* наиболее богаты мононенасыщенными жирными кислотами (54,85%); насыщенные жирные кислоты составили 33,42%; полиненасыщенные жирные кислоты – 11,27% [1, 12]. У *Navicula gregaria* основными жирными кислотами в нейтральной липидной фракции были пальмитиновая, пальмитолеиновая и олеиновая кислоты. Среди полиненасыщенных жирных кислот наибольшая концентрация определена для эйкозапентаеновой кислоты [1, 12, 15] процентное содержание которой в нейтральных липидах составило 9,17%, в гликолипидах – 25,13%, в фосфолипидах – 27,12% [12]. Кроме того, среди полиненасыщенных жирных кислот отмечено содержание линолевой, линоленовой и цервоновой кислоты [1, 12, 16]. Исследование липидов пресноводного вида *Navicula muralis* Lewin и морского вида *Navicula incerta* Grun. показали, что основными липидными компонентами обоих видов были триглицериды, моногалактозил, дигалактозил и сульфохиновозилдиглицериды, фосфатидилглицерин, фосфатидилхолин (лецитин) и фосфатидилэтаноламин. В качестве основных жирных кислот отмечены пальмитолеиновая, пальмитиновая, эйкозапентаеновая и эйкозатраеновая кислоты. Два галактолипида, моногалактозил и дигалактозилдиглицериды, содержали большое количество полиненасыщенных жирных кислот C16 и C20 [17].

Установлено, что существует выраженная зависимость содержания эйкозапентаеновой кислоты в *Navicula saprophila* от условий выращивания. Так, миксотрофные условия в атмосфере, обогащенной CO₂ (около 2%), давали максимальное содержание эйкозапентаеновой кислоты. По мере добавления ацетата натрия в питательную среду содержание данной полиненасыщенной жирной кислоты

увеличивалось и достигало максимального значения 34,6 мг/г биомассы в ранней стационарной фазе роста. Напротив, в условиях фотоавтотрофии в атмосфере, обогащенной CO₂, содержание эйкозапентаеновой кислоты на этой фазе снижалось. Эйкозапентаеновая кислота присутствовала в виде сложных эфиров жирных кислот моногалактозилдиацилглицерина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина; добавление ацетата сильно увеличивало выработку сложного эфира данной жирной кислоты [16]. Применение различных стрессовых условий, связанных с питательными веществами, также оказало глубокое влияние на увеличение скорости выработки липидов. При культивировании морской диатомовой водоросли *Navicula phyllepta* комбинация недостатка фосфатов и ограниченного уровня силикатов и снижения температуры привела к значительному увеличению процентного содержания липидов на 32,13%, тогда как недостаток фосфатов, ограниченное содержание мочевины и снижение температуры привели к увеличению процентного содержания липидов на 27,58% [13]. Таким образом, содержание липидов можно значительно изменять благодаря варьированию состава питательной среды при выращивании водорослей в культуре.

Исследование химического состава *Navicula* sp. показало наличие сульфатированного полисахарида с выходом 4,4 % в пересчете на сухую биомассу. Методом газовой хроматографии установлено, что этот полисахарид содержал глюкозу (29%), галактозу (21%), рамнозу (10%), ксилозу (5%) и маннозу (4%), имел среднюю молекулярную массу 107 кДа. Микрофотографии сканирующей электронной микроскопии показали, что лиофилизированный полисахарид *Navicula* sp. представляет собой аморфное твердое вещество с частицами неправильной формы и острыми углами [18].

Адгезии клеток диатомовых водорослей *Navicula* sp. к различным поверхностям способствует постоянная секреция адгезивной слизи - формы внеклеточного полимерного вещества. У ряда диатомовых водорослей выделяются две различные клейкие слизи. Один из них покрывает большую часть поверхности клетки и называется слизистыми дорожками. Другой представляет собой одну или две слизистые нити, обеспечивающие адгезию клетки к субстрату и тяговую движущую силу для "скольжения" диатомовых водорослей. Показано, что механические свойства слизистых дорожек сильно отличались от слизистых нитей по максимальной адгезионной силе и максимальной длине удлинения полимера. Оба вида слизи содержали белки и полисахариды, но нити слизи содержали некоторые другие компоненты с асимметричными и симметричными участками C=O, -CH₂ и -CH₃ [19].

Изучение коллоидных и связанных с клетками диатомовых водорослей внеклеточных полимеров (белков и полисахаридов) выявило, что количество углеводов и белков в стационарной фазе развития (12-дневная культура) было выше, чем в середине экспоненциальной фазы роста (6-дневная культура). Так, содержание коллоидных белков составило 36,3 мг/л (6,2*10⁻⁸ мг на клетку) и 114 мг/л (1,8*10⁻⁷ мг на клетку) для 6-дневной и 12-дневной культуры соответственно, а содержание

коллоидных углеводов – 45,0 мг/л ($7,7 \cdot 10^{-8}$ мг на клетку) и 178,0 мг/л ($2,9 \cdot 10^{-7}$ мг на клетку) для 6-дневной и 12-дневной культуры соответственно [20]

Из морских микроводорослей *Navicula incerta* выделен стигмастерол, относящийся к семейству фитостеролов. Клетки *Navicula incerta* обрабатывали экстрагентом метанол:этиленгликоль в соотношении 1:1, фракционировали методом открытой колоночной хроматографии на силикагеле, дополнительно очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии. Полученный стигмастерол имеет двойную связь в боковой цепи и состоит из трех циклогексановых колец и одного цикlopentanового кольца. Согласно химической формуле, $C_{29}H_{48}O$ происходит из семейства холестериновых соединений [21].

Фармакологическая активность

Антимикробная активность. Водоросли считаются потенциально новым и ценным источником биологически активных соединений, в том числе обладающих антимикробными свойствами. Так, показана антимикробная активность экстракта диатомовой водоросли *Navicula incerta*, выделенной из соленой воды озера Сава на юге Ирака, и адаптированной к культивированию в пресноводной среде. С использованием метода газовой хроматографии/масс-спектрометрии установлено, что химические компоненты *N. incerta*, выращенной в соленой воде, отличались от состава диатомеи при культивировании в пресной воде. Экстракт диатомовых водорослей подавлял рост штамма золотистого стафилококка, который был устойчив к пяти различным антибиотикам. Причем, экстракт *N. incerta* из пресной воды обладает более высокой антибактериальной активностью [22].

Показано, что внеклеточные полисахариды *Navicula phyllepta*, синтезированные во время стационарной фазы, специфически ингибируют образование биопленки *Flavobacterium* sp. и стимулируют развитие биопленки *Roseobacter* и *Shewanella*. Сахариды микроводорослевого происхождения, обладающие антибиотической активностью, указывают на сложность природных биопленок бентоса со специфическими взаимодействиями микроводорослей и бактерий и подчеркивает возможность использования диатомовых водорослей в качестве источника биологически активных соединений бактерицидного и бактериостатического действия [20].

Сульфатированный полисахарид под названием навикулан был выделен из диатомовой водоросли *Navicula directa*, собранной в глубоководье залива Тояма (Япония). Полисахарид состоял из фукозы, ксилозы, галактозы, маннозы, рамнозы и сульфата с кажущейся молекулярной массой 220000. Он продемонстрировал противовирусную активность в отношении вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов и вируса гриппа А с индексами селективности (отношения половинной максимальной цитотоксической концентрации CC_{50} к полумаксимальной ингибирующей концентрации IC_{50}) 270, 510 и 32 соответственно. Полисахарид также продемонстрировал ингибирующий эффект на межклеточное слияние между CD4-экспрессирующими и gp160-экспрессирующими клетками вируса иммунодефицита

человека (ВИЧ), который использовался в качестве модельной системы заражения ВИЧ [23].

Антиоксидантная активность. Морская микроводоросль *Navicula incerta* рассматривается в качестве источника антиоксидантных пигментов (хлорофилла а и каротиноидов, определенные спектроскопическим методом). Антиоксидантную способность оценивали по ингибированию радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила и диаммониевой соли 2,2'-азино-бис[3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты, восстановлению флуоресценции после фотообесцвечивания и антигемолитической активности. Пигментные экстракты обладали высокой антиоксидантной активностью в отношении диаммониевой соли 2,2'-азино-бис[3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты (ингибирование на 86,2–92,1%) и антигемолитической активностью (ингибирование гемолиза на 81,8–96,7%). Низкое ингибирование (33-35%) наблюдалось у 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила. Самое высокое значение восстановления флуоресценции после фотообесцвечивания ($766,03 \pm 16,62$ ммоль ТЕ/г) наблюдалось в ацетоновом экстракте. Результаты показали, что экстракт с высокой антиоксидантной способностью имеет потенциальную возможность применения в биомедицинской и фармацевтической промышленности для химиопрофилактики хронических дегенеративных патологий [24].

Ruiz-Cruz S. и соавторы (2021 г.) отмечают, что богатые пигментами экстракты *Navicula incerta* ингибируют ROO•-индуцированный окислительный стресс в эритроцитах человека без ущерба для структуры клеточной мембраны [25]. *Navicula incerta* продемонстрировала большую антиоксидантную активность в тестах на 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил, супероксид, оксид азота и хелатирование металлов, чем коммерческие антиоксиданты. Показатели поглощения свободных радикалов 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила для ферментного экстракта, полученного с помощью нейтразы, и метанольного экстракта составили 81,6% и 62,8% соответственно. Степень удаления супероксидных анион-радикалов из флавоурзим-экстракта составляла 57,7%. Кодзим- и ультрафлю-экстракты имели показатели поглощения оксида азота 42,2% и 40,6% соответственно, что значительно выше, чем у коммерческих антиоксидантов, таких как α -токоферол и бутилированный гидрокситолуола. Металлохелатирующая активность метанольного, нейтрального и термамилльного экстракта составила 68,5%, 45,2% и 41,2% соответственно, что в 4-6 раз выше, чем у коммерческих антиоксидантов (α -токоферола и гидрокситолуола) [26].

Противоопухолевая активность. Результаты анализа антипролиферативной активности экстрактов *N. incerta* в отношении четырех различных линий раковых клеток (A549 –легких, HeLa - эндотелия матки, PC-3 – простаты и LS-180 – толстой кишки) и одной линии нераковых клеток (пигментного эпителия сетчатки) показали, что экстракты из *N. incerta* обладают наивысшей цитотоксической активностью в отношении клеток HeLa и PC-3, не влияя на здоровые клетки. Этанольный экстракт показал значение концентрации полумаксимального ингибирования IC50 $59,28 \pm 2,58$ и $96,05 \pm 3,48$ мкг·мл⁻¹ для клеточных линий HeLa и PC-3 соответственно.

Национальный институт рака США отмечает значения IC50 ниже 200 мкг/мл в сырых экстрактах хорошей антипролиферативной активностью. Морфологические изменения в клеточных линиях HeLa и PC-3 были очевидны после воздействия цитотоксического агента (экстрактов) в дозе 200 мкг/мл, и через 24 ч можно было наблюдать значительное снижение жизнеспособности раковых клеток, морфологические изменения, такие как кариопикноз, кариорексис и образование апоптотических телец, активацию пероксидного окисления липидов и протеолиз. Полученные результаты свидетельствуют о том, что этаноловый экстракт может индуцировать апоптоз в клетках PC-3 и HeLa. Морфологические изменения в клеточных линиях вызваны антипролиферативным действием пигментных соединений (каротинов и ксантофиллов) из экстрактов *N. incerta*. Вероятно, фукоксантин и фукоксантинол участвуют в процессе остановки клеточного цикла, что может свидетельствовать о том, что механизм клеточной гибели заключается в основном в апоптозе [25].

Индукцию апоптоза раковых клеток веществами, выделенными из *N. incerta*, подтверждают Kim Y.S. (2014 г.) и соавторы, которые изучали влияние растительных стероидов (стигмастерола) *N. incerta*, на клетки гепатокарциномы (HepG2). Клетки HepG2 обрабатывали различными концентрациями стигмастерола, который продемонстрировал значительную токсичность для клеток HepG2 в зависимости от дозы (приблизительно 40%, 43% и 54% токсичности при концентрациях 5, 10 и 20 мкм соответственно). Согласно полученным результатам, стигмастерол повышал экспрессию проапоптотических генов (Bax, p53), одновременно снижая экспрессию антиапоптотических генов (Bcl-2). Вероятно, это происходит через сигнальный путь митохондриального апоптоза. Предполагается, что стигмастерол проявляет мощные индуктивные эффекты апоптоза и потенциально может быть протестирован в качестве противоракового средства против рака печени [21].

Противовоспалительная активность. Противовоспалительную активность ацетонового, метанольного и этанольного экстрактов *N. incerta* оценивали *in vitro* по ингибированию активности эластазы, катализирующей образование *p*-нитроанилина, и измеряли процент ингибирования и IC50. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия. Все экстракты показали высокий процент ингибирования: ацетоновый экстракт - 96,64% ± 4,82, метанольный экстракт 72,57% ± 2,92, этанольный экстракт - 62,39% ± 1,51%. Также ацетоновый экстракт показал более низкое значение IC50 (10,82 ± 3,24 мкг·мл⁻¹), чем метанольный (34,69 ± 4,14 мкг·мл⁻¹) и этанольный (35,39 ± 4,12 мкг·мл⁻¹) экстракты. Следовательно, все экстракты проявляли противовоспалительную активность за счет ингибирования эластазы. Процент ингибирования диклофенака натрия составил 61,18% ± 2,23, что меньше ацетонового экстракта *N. incerta* на 30% [25].

Соединения, содержащиеся в экстрактах *N. incerta*, играют важную роль в качестве защитных агентов в стабилизации биологических мембран, включая стабилизацию лизосомальной мембраны от термического лизиса. Стабилизация этой

органеллы приводит к ограничению воспалительной реакции и ингибированию гидролитических ферментов, которые вызывают воспаление [25].

Ацетоновый, метанольный и этанольный экстракты *N. incerta* показали эритропротекторную активность и высокий процент ингибирования гемолиза, вызванного нагреванием и гипотонией. Мембраностабилизирующая способность экстрактов была выше, чем процент ингибирования диклофенаком натрия, который использовался в качестве стандарта. Результаты показывают, что экстракты диатомей могут быть использованы в качестве противовоспалительного средства, обладающего способностью уменьшать воспаление за счет ингибирования высвобождения лизосомальных соединений [25].

Противофиброзная активность. Новые пептиды - ядерные ингибиторы протеинфосфатазы NIPP-1 и NIPP-2, полученные из гидролизата белка *Navicula incerta* (штамм КММСС В-001), были исследованы на предмет их ингибирующего действия на высвобождение коллагена при фиброзе печени, активированном трансформирующим фактором роста-бета1 (TGF- β 1). Показано, что NIPP-1 предотвращал образование фибрилл коллагена I типа, повышал уровень цинк-зависимой матриксной металлопротеиназы и снижал выработку тканевых ингибиторов металлопротеиназ дозозависимым образом. Обработка NIPP-1 и NIPP-2 индуцированных TGF- β 1 клеток печени ослабляла фиброз. Следовательно, можно предположить, что NIPP-1 потенциально может быть использован в лечении фиброза [27].

Перспективы использования в нанотехнологии

Наноструктурированные пористые материалы на основе диоксида кремния, полученные из диатомовых водорослей, являются поколением инновационных устройств для здравоохранения и биомедицинских исследований. Известно, что получение синтетического диоксида кремния имеет ряд недостатков, таких как высокое потребление энергии, большая продолжительность синтеза и использование токсичных соединений. Биогенный нанопористый диоксид кремния из диатомовых водорослей и диатомовой земли представляет собой широкодоступную и недорогую основу для мезопористых нанопористых устройств, которые могут быть сконструированы для применения в тераностике (ранней диагностике с одновременной терапией) [14].

Фрустулы диатомей *Navicula* sp. являются потенциальным заменителем синтетического диоксида кремния в качестве белкового адсорбента. В качестве модельных белков использовали бычий сывороточный альбумин и лизоцим. Для изучения взаимодействия между поверхностным зарядом и адсорбционной способностью был проанализирован химический состав поверхности панцирей диатомовых водорослей. Результат показал, что интенсивность адсорбции связана с морфологией (большая площадь поверхности, объем пор) и присутствием силанольных групп. Кроме того, соответствие кинетической и изотермической моделей указывает на то, что адсорбция белка в данном случае представляет собой монослойную хемосорбцию. Эти результаты указывают на возможность

использования диатомовых водорослей в качестве потенциального субстрата для иммунологического анализа. [28]. Высокие сенсорные характеристики изобретения позволяют предположить, что данный полимер на основе фрустул *Navicula* sp. является потенциальным биосенсором в клинической диагностике [29].

Другими авторами отмечена высокая биосовместимость, гидрофильность и гемофильность фрустул *Navicula australoshetlandica* sp. Такая супергидрофильность природного диоксида кремния обусловлена не только нанопористой структурой, но и синергизмом анионов силанола высокой плотности и наноархитектуры. С использованием сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии установлена особая субструктура лодкообразной фрустулы в виде "пористой паутины" (6-8 нм) с упорядоченными нанопорами (165-350 нм). При этом коэффициент гемолиза не превышал $1,55 \pm 0,06\%$, что указывает на благоприятную гемосовместимость. Для диатомовых водорослей было самое короткое время свертывания крови (короче, чем у хитозана) и короткое активированное частичное тромбопластиновое время АЧТВ. Это демонстрирует потенциал фрустул *Navicula australoshetlandica* sp. для использования в качестве медицинского материала для гемостаза [30].

Выводы. Анализ изученных данных показывает, что диатомовые водоросли являются перспективным источником ряда биологически активных веществ и могут быть использованы для получения лекарственных средств для лечения ряда заболеваний. Так, виды р. *Navicula* содержат значительное количество моно- и полиненасыщенных жирных кислот, в том числе эйкозапентаеновую кислоту. Причем качественное и количественное содержание липидов в высокой степени зависит от условий выращивания. Таким образом, диатомеи могут служить источником ценных ненасыщенных жирных кислот, которые могут являться основой лекарственных средств для профилактики и лечения ряда патологий, связанных с дислипидемией.

Антипролиферативная активность ряда действующих веществ *N. incerta* (пигментные соединения, стигмастерин) в отношении раковых клеток эндотелия матки, простаты, гепатокарциномы проявляется, вероятно, благодаря индукции апоптоза в клетках опухоли. Антимикробная активность экстрактов *Navicula* sp. проявляется как в отношении патогенных бактерий (золотистый стафилококк), так и противовирусном действии (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус гриппа А, а также ВИЧ). Причем за антибиотическую активность отвечают полисахариды клеток водорослей. Также установлена антиоксидантная активность экстрактов микроводоросли *N. incerta* обусловлена наличием антиоксидантных пигментов (хлорофилла и каротиноидов). Результаты показывают, что экстракты диатомей могут быть использованы в качестве противовоспалительного средства, обладающего способностью уменьшать воспаление за счет ингибирования высвобождения лизосомальных соединений. Благодаря наличию ядерных ингибиторов протеинфосфатазы *Navicula incerta* может быть использован в лечении фиброза.

Помимо прямого действия ряда биологически активных веществ диатомовых водорослей рода *Navicula*, наноструктурированные пористые материалы, полученные

на основе фрустул диатомовых водорослей, являются поколением инновационных устройств для здравоохранения и биомедицинских исследований, в частности, для применения в тераностике. Высокая биосовместимость, гидрофильность и гемофильность фрустул *Navicula australoshetlandica* sp. демонстрируют потенциал для использования в качестве медицинского материала для гемостаза. Диатомовые водоросли можно назвать живыми фабриками, которые производят наноструктурированные и мезопористые оболочки из биокремния с высокоупорядоченной иерархической архитектурой. С развитием микроскопии, генетических инструментов и метабаркодирования они могут быть использованы в различных целях благодаря большой площади поверхности, нанопорам, поверхностному заряду, биосовместимости и механической прочностью, что делает эти оболочки эффективным наноносителем.

Литература / References.

1. Li X.-L., Tao L., Li R., Li G., Marella T.K., Tiwari A. Optimization of growth conditions and fatty acid analysis for three freshwater diatom isolates // *Phycological Research*. - 2017. - Vol. 65, № 3. - P. 177-187. DOI: 10.1111/pre.12174
2. Neplyukhina A.A., Saifutdinov R.A., Pashkina A.A., Korobushkin D.I. Diatom diversity, distribution and ecology in Mediterranean ecosystems of Abrau Peninsula, north-western Caucasus // *Biodivers Data J.* – 2022. - 10:e89405. DOI: 10.3897/BDJ.10.e89405.
3. Чава А.И., Мокиевский В.О. Обрастание конструкций в море и борьба с ним // Научно-технический сборник «Вести газовой науки». - 2018. - № 4 (36). - С. 149-155. eLIBRARY ID: 37057120. EDN: CDUFAW.
4. Городничев Р.М., Пестрякова Л.А., Перепелица И.М., Давыдова П.В., Левина С.Н., Ушницкая Л.А. Разнообразие водорослей отдела Bacillariophyta озер севера Якутии // *Вестник современных исследований*. - 2018. - № 6.3 (21). - С. 18-21. eLIBRARY ID: 35339805. EDN: UVIUSW.
5. Cao S., Wang J., Chen D. Settlement and cell division of diatom *Navicula* can be influenced by light of various qualities and intensities // *Journal of Basic Microbiology*. - 2013. - Vol. 53, №11. - P. 884-894. DOI: 10.1002/jobm.201200315 <https://elibrary.ru/item.asp?id=22058373>.
6. Анциферова Г.А. Биоиндикация в геоэкологии: об эвтрофировании межледниковых, голоценовых и современных поверхностных водных экосистем бассейна Верхнего Дона // *Вестник Воронежского университета. Геология*. – 2005. - № 1. - С. 240-250.
7. Анциферова Г.А. Диатомовые водоросли в биоиндикации экологически неблагополучных водоемов на примере Масловского затона Воронежского водохранилища // *Вопросы современной альгологии*. - 2015. - № 3 (10). URL: <http://algology.ru/758>.
8. Sabu S, Singh ISB, Joseph V. Optimisation of critical medium components and culture conditions for enhanced biomass and lipid production in the oleaginous diatom *Navicula phyllepta*: a statistical approach // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2017. – Vol. 24(34). – P. 26763-26777. DOI: 10.1007/s11356-017-0274-x.
9. Чудаев Д.А., Ютнер И. Диатомовые водоросли рода *Navicula* из водных объектов Воронежской области, Россия // *Новости систематики низших растений*. – 2020. – Т. 54(2). – P. 337–353. DOI: <https://doi.org/10.31111/nsnr/2020.54.2.337>.
10. Генкал С.И. К вопросу о морфологической изменчивости некоторых широко распространенных и редких видов рода *Navicula* (Bacillariophyta) // *Новости систематики низших растений*. - 2014. - Т. 48. - С. 38-49. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22670545>
11. Генкал С.И., Куликовский М.С. Новые для флоры России и интересные виды рода *Navicula* (Bacillariophyta) // *Биология внутренних вод*. - 2005. - № 2. - С. 3-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9213049>.
12. Popovich C.A., Leonardi P.I., Damiani C., Constenla D. Lipid quality of the diatoms

- Skeletonema costatum and Navicula gregaria from the South Atlantic coast (Argentina): evaluation of its suitability as biodiesel feedstock // *Journal of Applied Phycology*. - 2012. - Vol. 24, № 1. - P. 1-10. DOI: 10.1007/s10811-010-9639-y.
13. Sabu S., Singh I.S.B., Joseph V. Improved lipid production in oleaginous brackish diatom *Navicula phyllepta* MACC8 using two-stage cultivation approach // *3 Biotech*. – 2019. – Vol. 9(12):437. DOI: 10.1007/s13205-019-1968-1.
14. Sumit Dhali, Rahul Jain, Anushree Malik, Satyawati Sharma, Ramesh Raliya. Cultivation of *Navicula* sp. on rice straw hydrolysate for the production of biogenic silica / *Bioresource Technology*. - 2022 – Vol. 360. – 127577. DOI: 10.1016/j.biortech.2022.127577.
15. Th. Kiran Marella, Itzel Y. López-Pacheco, R. Parra-Saldívar, Sreenath Dixit, Archana Tiwari. Wealth from waste: Diatoms as tools for phycoremediation of wastewater and for obtaining value from the biomass // *Science of The Total Environment*. – 2020. - Vol. 724. – 137960. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.137960.
16. Kitano M., Matsukawa R., Karube I. Enhanced eicosapentaenoic acid production by *Navicula saprophila* // *Journal of Applied Phycology*. - 1998. - Vol. 10, № 1. - P. 101-105. <https://elibrary.ru/item.asp?id=5040248>.
17. Opute F.I. Lipid and fatty-acid composition of diatoms // *Journal of Experimental Botany*. - 1974. - Vol. 25, № 4. - P. 823. <https://elibrary.ru/item.asp?id=10301911>.
18. Fimbres-Olivarría D., López-Elías J.A., Carvajal-Millán E., Márquez-Escalante J.A., Martínez-Córdova L.R., Miranda-Baeza A. [et al.]. *Navicula* sp. sulfated polysaccharide gels induced by Fe(III): rheology and microstructure // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17(8):1238. DOI: 10.3390/ijms17081238.
19. Chen L, Weng D, Du C, Wang J, Cao S. Contribution of frustules and mucilage trails to the mobility of diatom *Navicula* sp. // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9(1):7342. DOI: 10.1038/s41598-019-43663-z.
20. Doghri I., Lavaud J., Lanneluc I., Sablé S., Dufour A., Bazire A. Cell-bound exopolysaccharides from an axenic culture of the intertidal mudflat *Navicula phyllepta* diatom affect biofilm formation by benthic bacteria // *Journal of Applied Phycology*. 2017. - Vol. 29, - № 1. - P. 165-177. DOI: 10.1007/s10811-016-0943-z.
21. Kim Y.S., Li X.F., Kang K.H., Ryu B., Kim S.K. Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells // *BMB Rep*. – 2014. – Vol. 47(8):433-8. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.153.
22. Zhang J., Ni Y., Ding T., Zhang C. The role of humic acid in the toxicity of arsenite to the diatom *Navicula* sp. // *Environ. Sci. Pollut. Res.* – 2014. - Vol. 21. – P. 4366–4375. DOI: 10.1007/s11356-013-2413-3.
23. Lee J.B., Hayashi K., Hirata M., Kuroda E., Suzuki E., Kubo Y., Hayashi T. Antiviral sulfated polysaccharide from *Navicula directa*, a diatom collected from deep-sea water in Toyama Bay // *Biol. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol. 29(10). – P. 2135-2139. DOI: 10.1248/bpb.29.2135.
24. González-Vega R.I., Cárdenas-López J.L., López-Elías J.A., Ruiz-Cruz S., Reyes-Díaz A., Perez-Perez L.M. [et al.]. Optimization of growing conditions for pigments production from microalga *Navicula incerta* using response surface methodology and its antioxidant capacity // *Saudi Journal of Biological Sciences*. – 2021. - Vol. 28, №2. – P. 1401-1416. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.11.076.
25. Ruiz-Cruz S., González-Vega R.I., Robles-Zepeda R.E., Reyes-Díaz A., López-Elías J.A., Álvarez-Ainza M.L. [et al.]. Association of different ABO and Rh blood groups with the erythroprotective effect of extracts from *Navicula incerta* and their anti-inflammatory and antiproliferative properties // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12(12):1203. DOI: 10.3390/metabo12121203.
26. Affan A., Karawita R., You-Jin J., Joan-Baek L. Growth characteristics and antioxidant properties of the benthic diatom *N. incerta* (Bacillariophyceae) from Jeju Island, Korea // *J. Phycol.* – 2007. – Vol. 43. – P. 823–832. DOI: 10.1111/j.1529-8817.2007.00367.x.
27. Kang K.H., Qian Z.J., Ryu B., Karadeniz F., Kim D., Kim S.K. Hepatic fibrosis inhibitory effect of peptides isolated from *Navicula incerta* on TGF-β1 induced activation of LX-2 human hepatic stellate cells // *Prev. Nutr. Food Sci.* – 2013. – Vol. 18(2). - P. 124-132. DOI: 10.3746/pnf.2013.18.2.124.
28. Lim G.W., Lim J.K., Ahmad A.L., Chan D.J.C. Influences of diatom frustule morphologies on protein adsorption behavior // *Journal of Applied Phycology*. - 2015. - Vol. 27, № 2. - P. 763-775. DOI: 10.1007/s10811-014-0356-9.

29. Lim G.W., Lim J.K., Ahmad A.L., Chan D.J.C. Fluorescent molecularly imprinted polymer based on *Navicula* sp. Frustules for optical detection of lysozyme // Analytical and Bioanalytical Chemistry. - 2016. – Vol. 408, № 8. - P. 2083-2093. DOI: 10.1007/s00216-015-9298-6.

30. Luo Y., Li S., Shen K., Song Y., Zhang J., Su W., Yang X. Study on the hemostasis characteristics of biomaterial frustules obtained from diatom *Navicula australoshetlandica* sp. // Materials (Basel). – 2021. – Vol. 14(13):3752. DOI: 10.3390/ma14133752.

Abstract.

E.V. Mikhaylova, S.S. Popov, T.A. Bredikhina

DIATOM ALGAE OF THE GENUS NAVICULA – A POTENTIAL HIGHLY PRODUCTIVE RAW MATERIAL FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

The purpose of this work was to search for new highly productive natural sources of biologically active substances and effective therapeutic agents based on microalgae. To achieve this goal, systematization and analysis of data from Russian and foreign studies devoted to the study of the chemical composition, pharmacological activity and possibilities of using diatoms of the genus *Navicula* in pharmaceutical practice was carried out. It has been shown that representatives of the genus *Navicula* have great potential in the pharmaceutical and biotechnological field due to the content of valuable biologically active compounds and various pharmacological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antifibrotic, antitumor effects and the possibility of using biogenic silicon oxide, which is part of the algae shell, in as a nanoporous material for diagnostic and therapeutic purposes.

Keywords: diatoms, *Navicula*, chemical composition, pharmacological properties, nanotechnology.

Сведения об авторах: Михайлова Елена Владимировна – к.б.н., доцент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: milenok2007@mail.ru; Попов Сергей Сергеевич – д.м.н., заведующий кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: popov-endo@mail.ru, Бредихина Татьяна Александровна – к.фарм.н., доцент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: bredichina-tat@yandex.ru.