Применение цианобактерий рода Arthrospira в ранозаживлении

Профессор Э.Н. Праздников, З.А. Евсюкова

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Кожа является единственным наружным барьером для защиты организма от пагубного воздействия окружающей среды, что делает ее чрезвычайно уязвимой к различным типам повреждений, и в случае нарушения целостности кожных покровов возникает острая необходимость в эффективном методе заживления. Однако при всем наличии широкого ассортимента заживляющих средств и при значительных достижениях в области регенеративной медицины проблема заживления ран по-прежнему волнует многих специалистов из различных областей медицины, поскольку результатом раневого процесса часто является формирование эстетически неприемлемого рубца или рубцовой деформации, что негативно отражается на качестве жизни пациента. Среди всего многообразия наружных средств, используемых в разных фазах раневого процесса, обратил на себя внимание экстракт цианобактерии спирулины, уникальный клеточный состав которой является предметом многочисленных исследований и разработок, а также позволяет применять данное средство на всех этапах заживления кожных ран. Относительная доступность цианобактерий спирулины (по сравнению с высокотехнологичным процессом синтеза искусственных регенерантов) делает ее предметом научных исследований. Данная статья представляет собой обзор некоторых исследований по применению спирулины в ранозаживлении.

Ключевые слова: *ранозаживление, регенеранты, спирулина, цианобактерии, раневой процесс, антиоксиданты, репарация.*

Для цитирования: *Праздников Э.Н., Евсюкова З.А. Применение цианобактерий рода Arthrospira в ранозаживлении. РМЖ. 2021;8:25–28.*

ABSTRACT

The use of cyanobacteria of the genus Arthrospira in the wound healing

E.N. Prazdnikov, Z.A. Evsyukova

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The skin is the only external barrier to protect the body from harmful environmental effects, which makes it extremely vulnerable to various types of damage. In case of skin integrity violation, there is an urgent need for an effective healing method. However, despite the availability of a wide range of healing agents and significant achievements in the field of regenerative medicine, the problem of wound healing is still of concern to many specialists from various fields of medicine. It is because the result of the wound process is commonly the formation of an esthetically unacceptable scar or cicatricial deformity, which negatively affects the life quality of the patient. Among the variety of external agents used in different wound process phases, the extract of cyanobacterium spirulina (the unique cellular composition used at all stages of cutaneous wound healing, which is the subject of numerous studies and developments) attracted attention. Also, the relative availability of cyanobacteria spirulina (compared with the high-tech process of artificial regenerants synthesis) makes it the subject of scientific research. This article presents some studies on the use of spirulina in wound healing.

Keywords: *wound healing, regenerants, spirulina, cyanobacteria, wound process, antioxidants, regenerative process.*

For citation: *Prazdnikov E.N., Evsyukova Z.A. The use of cyanobacteria of the genus Arthrospira in the wound healing. RMJ. 2021;8:25–28.*

Введение

Поскольку кожа является единственным наружным барьером для защиты организма от пагубного воздействия окружающей среды, всевозможные агенты (физические, химические, механические и др.) делают ее чрезвычайно уязвимой для различных типов повреждений. И в случае нарушения целостности кожных покровов возникает острая необходимость в эффективном методе заживления. Однако, несмотря на значительные достижения в области регенеративной медицины, проблема заживления ран по-прежнему волнует многих специалистов из различных областей медицины. Более того, в современном мире интерес к данной проблеме только растет, так как конечным результатом раневого процесса является формирование рубца. Последний зачастую является психотравмирующим фактором, изменяя социальное поведение пациента, а также может быть причиной функциональных нарушений, например, в случае рубцовой контрактуры в области лица и шеи после ожогов. Неразрывность фаз раневого процесса подтверждает тот факт, что на результат заживления, а именно на внешний вид рубца, в значительной мере влияет течение предшествующих фаз. Это обстоятельство подталкивает к поискам метода, который бы позволил минимизировать воспаление и фиброзную трансформацию созревающей ткани.

Как известно, заживление ран характеризуется множеством сложных процессов, среди которых — образование и ремоделирование новой ткани, сопровождающиеся

пролиферацией и миграцией фибробластов [1, 2]. В последние годы открывается большое количество ранее не известных участников процессов заживления, изучаются механизмы регенерации, создаются лабораторные аналоги природных стимуляторов заживления, факторы роста, рекомбинантные пептиды и другие биологически активные вещества [3–5].

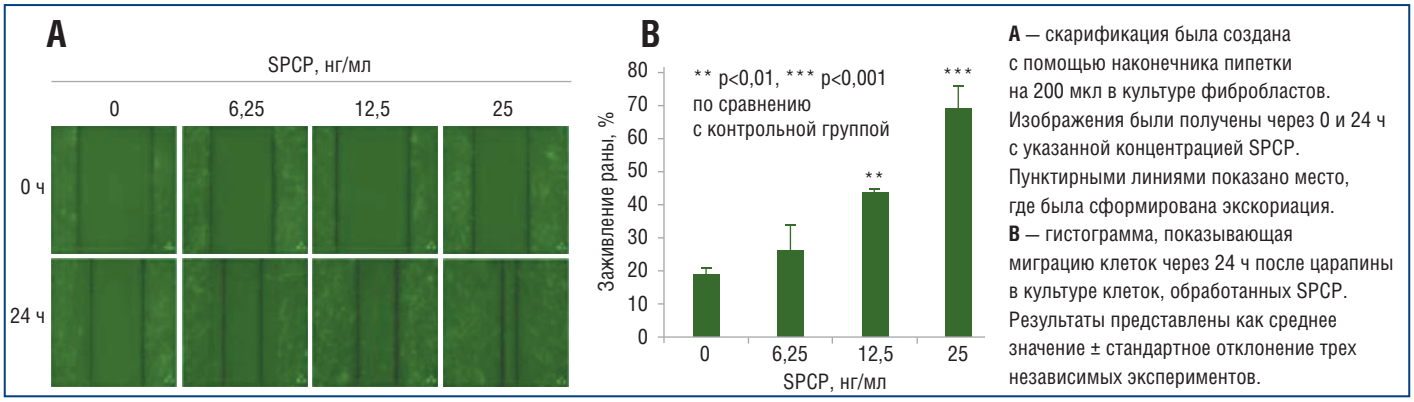
Среди относительно небольшого количества наружных средств, применяемых во всех фазах раневого процесса, обратил на себя внимание экстракт спирулины, что и послужило причиной написания данной статьи, представляющей обзор исследований по применению спирулины в ранозаживлении, результаты которых опубликованы в международных цитируемых журналах.

Спирулина: свойства и влияние на процессы заживления ран

Спирулиной (*Arthrospira* — род цианобактерий класса *Cyanophyceae*) называют отдельный род свободно плавающих нитевидных цианобактерий, встречающихся в хорошо освещаемых щелочных водах теплых озер Африки, Азии, Южной и Центральной Америки. Даже если водоем выпарится и спирулина окажется на камнях с температурой 70 °С, она выживет, впав в глубокую спячку, а при 60 °С отдельные пустынные виды водоросли продолжают жизнедеятельность. Благодаря этому содержащиеся в спирулине белок (примерно 60–70%), аминокислоты, витамины, ферменты даже при такой высокой температуре сохраняются в клетке, тогда как для большинства белков температура 50–54 °С является губительной, а некоторые витамины и аминокислоты в этих условиях начинают терять свои полезные свойства. Кроме белка, основными биологически активными соединениями *Arthrospira platensis* являются фикоцианин, витамины группы B, A, E и D, многочисленные микроэлементы, ненасыщенные жирные кислоты (γ-линоленовая кислота), β-каротин и фермент супероксиддисмутаза (СОД) [6, 7]. Фикоцианин — это природный, связанный с белками пигмент синего цвета, состоящий из α- и β-полипептидных субъединиц [8]. Этот натуральный продукт обладает способностью улавливать свободные радикалы, тем самым предотвращая перекисное окисление и преждевременный апоптоз клеток [6]. Согласно данным литературы он улучшает эластичность кожи и замедляет ее старение за счет своего антиоксидантного действия [9, 10]. Также сообщалось, что фикоцианин может благоприятно модулировать апоптотические пути и способствовать заживлению ран кожи, подвергшихся воздействию УФ-излучения [6]. СОД — это металлосодержащий фермент, который в больших количествах содержится в некоторых видах водорослей. Этот фермент способен нейтрализовать супероксид-анион-радикалы, превращая их в перекись водорода (H_2O_2) и кислород (O_2) [11]. Также описана антибактериальная активность *Arthrospira platensis* [12]. В ней также содержатся большое количество пигментов, полифенолы, полисахариды [13].

Кроме того, сообщалось, что спирулина проявляет терапевтическое действие благодаря своим противовоспалительным, противовирусным, антиоксидантным и противоопухолевым свойствам [14, 15]. Кстати, в 1974 г. на Всемирной продовольственной конференции ООН спирулина была объявлена лучшим питательным продуктом будущего, а в конце 1980-х и начале 1990-х годов одновременно НАСА (CELSS) и Европейское космическое агентство [16] предложили спирулину в качестве одного из основных продуктов для культивации в ходе длительных космических полетов благодаря ее богатому нутриентному составу. Сообщалось, что водный экстракт спирулины играет решающую роль в процессе восстановления после окислительного повреждения [17, 18], а также демонстрирует высокий регенераторный потенциал в эксперименте по заживлению ран на культуре нормальных фибробластов человека [19].

Исследование синтезированных из спирулины пластин — носителей различных активных веществ показало отсутствие ее токсического действия на кожу, а также хорошие качества матрицы, что позволяет применять ее в качестве патчей, повязок и других топических средств и матриц [20]. E. Bari et al. [21] показали, что водный экстракт *Arthrospira platensis* в сочетании с серицином шелка способен ускорять закрытие раны, влияя на фибробласты человека. Исследовательская группа из Малайзии, занимающаяся выделением, идентификацией и очисткой активных соединений, обладающих способностью к заживлению ран, продемонстрировала, что водный экстракт спирулины стимулировал пролиферацию фибробластов человека [19]. Было показано, что водный экстракт *Spirulina platensis* обладает наивысшей активностью по заживлению ран в сравнении с модификациями, стабилизированными спиртами (метанольные и этанольные экстракты продемонстрировали пролиферативный эффект, однако они не способствовали миграции и закрытию области раны по сравнению с водным экстрактом). Согласно данным фитохимического профиля экстрактов растений, проанали-



A — скарификация была создана с помощью наконечника пипетки на 200 мкл в культуре фибробластов. Изображения были получены через 0 и 24 ч с указанной концентрацией SPCP. Пунктирными линиями показано место, где была сформирована экскориация. **B** — гистограмма, показывающая миграцию клеток через 24 ч после царапины в культуре клеток, обработанных SPCP. Результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение трех независимых экспериментов.

Рис. 1. Лечение SPCP индуцированной скарифицированной области [24]

зированного с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, соединениями, предположительно участвующими в ускорении заживления ран, являются коричная кислота, наригенин, кемпферол, темсиролимус, изомерные производные фосфатидилсерина и сульфохиновозилдиацилглицерин. Авторы исследования пришли к выводу, что сине-зеленые водоросли могут рассматриваться как потенциальный компонент наружного средства для лечения хронических ран и связанных с ними осложнений, особенно у пациентов с сахарным диабетом [19].

Кроме того, показана способность спирулины стимулировать пролиферацию стволовых клеток [22]. Согласно другому исследованию [23] неочищенный экстракт спирулины способствует заживлению ран у человека, воздействуя на культуру кератиноцитов HS2 и культуру фибробластов L929.

В феврале 2019 г. группой ученых во главе с P. Liu было проведено исследование [24], в котором культура фибробластов человека подвергалась воздействию белком спирулины SPCP в разных концентрациях, в результате которого был отмечен высокий регенераторный потенциал последнего (рис. 1). Были продемонстрированы стимулирующие эффекты SPCP в отношении активности человеческих фибробластов CCD-986sk; показано, что SPCP повышает образование коллагена клетками CCD-986sk и снижает активность эластазы, играя важную положительную роль в заживлении ран [25]. Кроме того, было показано, что миграция и пролиферация клеток CCD-986sk стимулируются SPCP через сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) / протеинкиназы B (Akt) [24]. Кроме того, деление и расселение фибробластов является одним из важнейших факторов заживления кожных ран. Важным фактором для контроля клеточной пролиферации является интерфейс между сигнальной системой клеточного цикла и сигнальными путями фактора роста [26, 27]. Клеточный цикл анализировали с помощью проточной цитометрии. Доля клеток в фазе G0/G1 была снижена в группах, получавших SPCP, по сравнению с контрольной группой, в то же время количество клеток в фазах S и G2/M в них было выше, чем в контрольной группе. Таким образом, SPCP стимулировал клетки к переходу в фазы S и G2/M из фазы G0/G1, что является показателем пролиферации клеток CCD-986sk [28]. В исследовании [29] для определения эффектов SPCP в заживлении кожных ран использовали мышей. Была создана модель полнослойных иссеченных кожных ран на мышах c57BL/6. Кроме того, были изучены основные молекулярные механизмы этого процесса. Основные результаты свидетельствуют о том, что SPCP может способствовать заживлению кожных ран у мышей c57BL/6 и что во время этого процесса SPCP активирует сигнальные пути, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK), Akt и TGF-β1. На изображениях, полученных в дни 0, 3, 6 и 9, видно, что процент закрытия ран у мышей, которых лечили EGF или SPCP, был выше, чем у мышей, которых лечили только вазелином (контроль) (рис. 2).

Миофибробласты играют важную роль в заживлении кожных ран. Одним из специфичных маркеров миофибробластов является α-актин гладких мышц (α-SMA) [30, 31]. В исследовании [29] уровень экспрессии α-SMA (определяли с помощью вестерн-блоттинга) был выше в группах, получавших EGF или SPCP, чем в контрольной группе (рис. 3), т. е. SPCP усиливает заживление ран за счет увеличения количества миофибробластов.

Учитывая растущий интерес к методам и технологиям ранозаживления в современном сообществе врачей из разных сфер, в одном из московских центров эстетической медицины в сентябре 2021 г. начали клиническое исследование препарата спирулины (сыворотка Intensive Spiruline компании Institut Esthederm) — как регенеранта, так и уходового средства, усиливающего коллаген-индуцирующее действие инвазивных травматических процедур. Средства со спирулиной в линейке Intensive представлены сывороткой Intensive Spiruline (12,5%) и кремом Intensive Spiruline (5%). Новая формула Intensive Spiruline по сравнению с предыдущей содержит в 4 раза больше сухого экстракта спирулины, в 70 раз больше витаминов (B_2, B_3, B_5, B_6, B_9); в составе преобладает витамин B_3, также известный как ниацинамид (0,502 мг витамина B_3 на 100 г экстракта спирулины); содержит в 4 раза больше минералов (калий, магний, натрий, кальций и фосфор); поддерживает водно-электролитный баланс кожи. Ранее исследование эффективности новой формулы Rov Green крема Intensive Spiruline проводилось в C.E.R.CO (Center for Cosmetological Studies and Research in Paris) в течение 10 дней при участии 15 женщин. Оценка кератолитическо-

INSTITUT ESTHEDERM PARIS

Intensive Spirulina

- Повышение регенеративных функций кожи
- Мощное актиоксидантное действие
- Улучшение биологических функций кожи на клеточном уровне

Реклама

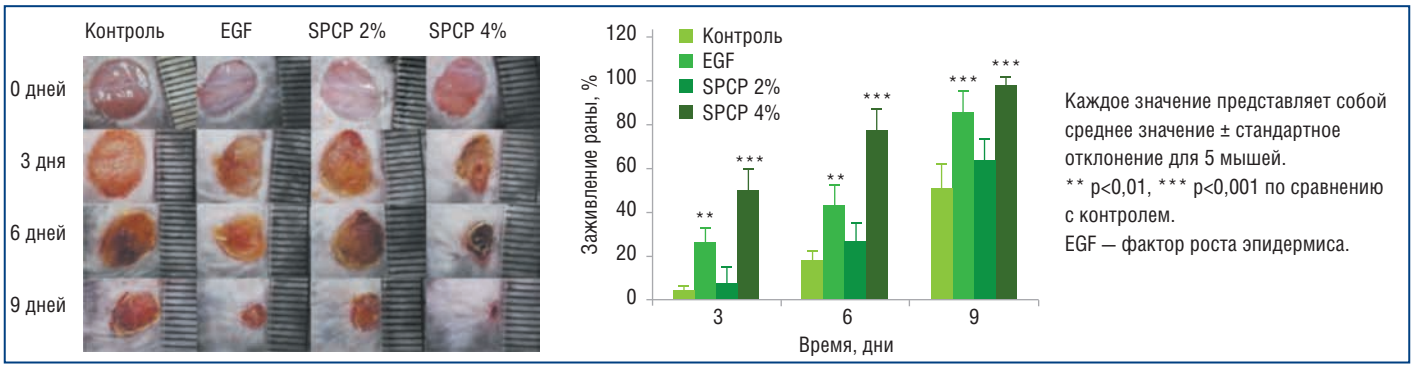


Рис. 2. Влияние SPCP на заживление кожной раны у мышей C57BL/6 [29]

го эффекта проводилась с помощью визуального анализа исчезновения флуоресценции на поверхностном слое эпидермиса (чем быстрее исчезает флуоресценция, тем лучше происходит обновление клеток). Участницы исследования в течение 10 дней дважды в день наносили крем Intensive Spiruline, после чего авторы эксперимента анализировали, насколько изменился процесс обновления корнеоцитов. Согласно кератолитическому тесту подобная разница уровня флуоресценции, составляющая 10 единиц, отразила значительное улучшение процесса обновления корнеоцитов (на 33%). Аналогичное исследование было проведено с применением новой формулы Rov Green сыворотки Intensive Spiruline. Согласно кератолитическому тесту подобная разница уровня флуоресценции, составляющая 12 единиц, свидетельствовала о значительном улучшении процесса обновления корнеоцитов (на 32%). Результаты перечисленных исследований вскоре будут представлены более подробно в научных публикациях.

Заключение

На основании результатов, полученных в ходе представленных исследований, можно сделать вывод, что спирулина может рассматриваться как относительно доступное регенеративное средство, поскольку для ее получения не требуется высокотехнологического дорогостоящего процесса, как в случае синтеза искусственных препаратов, а наличие протеина, стимулирующего деление и пролиферацию клеток, а также богатый нутриентный состав позволяют применять ее при многих состояниях и процессах как изолированно, так и в комбинации с другими веществами. Высокий регенераторный потенциал средств со спирулиной и ее нутрицевтивные свойства позволяют улучшить качество заживления ран и эстетический вид формирующегося послеоперационного рубца, что повысит конечный результат пластических операций и агрессивных воздействий на кожу, например лазерных абляций и нидлинга.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «НАОС ВОСТОК» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

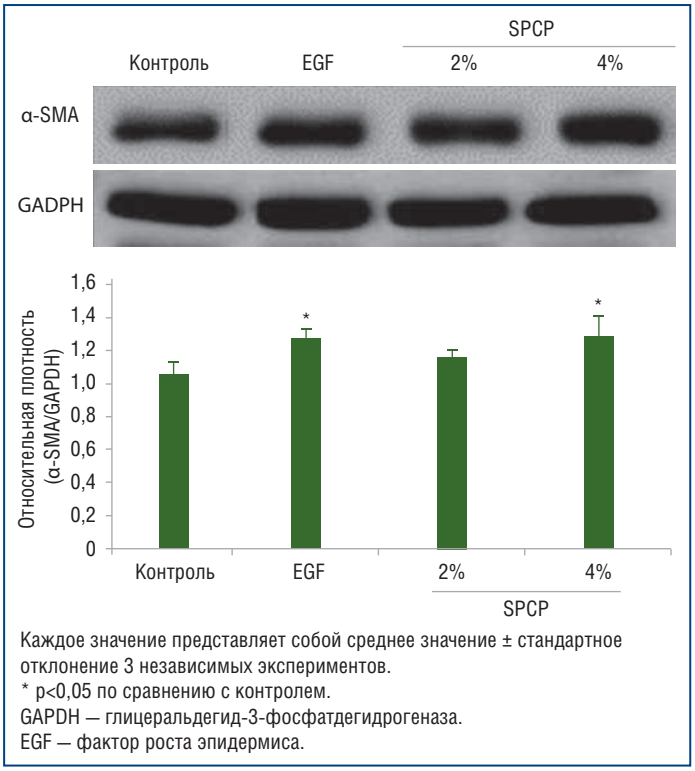


Рис. 3. Уровень экспрессии α-SMA у мышей C57BL/6 после обработки SPCP в различной концентрации в течение 9 дней [29]

Литература

1. Park H.H., Park N.Y., Kim S.G. et al. Potential wound healing activities of galla rhois in human fibroblasts and keratinocytes. Am J Chin Med. 2015;43:1625–1636. DOI: 10.1142/S0192415X15500925.
2. Borges P.A., Waclawiak I., Georgii J.L. et al. Adenosine Diphosphate Improves Wound Healing in Diabetic Mice Through P2Y12 Receptor Activation. Front Immunol. 2021;12:651740. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651740.
3. Üstündağ Okur N., Hökenek N., Okur M.E. et al. An alternative approach to wound healing field; new composite films from natural polymers for mupirocin dermal delivery. Saudi Pharm J. 2019;27(5):738–752. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.04.010.
4. Giri S., Machens H.G., Bader A. Therapeutic potential of endogenous stem cells and cellular factors for scar-free skin regeneration. Drug Discov Today. 2019;24(1):69–84. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.10.014.
5. Ndlovu S.P., Ngece K., Alven S., Aderibigbe B.A. Gelatin-Based Hybrid Scaffolds: Promising Wound Dressings. Polymers (Basel). 2021;13(17):2959. DOI: 10.3390/polym13172959.
6. Kim K.M., Lee J.Y., Im A.R. et al. Phycocyanin protects against UVB-induced apoptosis through the PKC α/βII-Nrf-2/HO-1 dependent pathway in human primary skin cells. Molecules. 2018;23:478. DOI: 10.3390/molecules23020478.
7. Józsa L., Zoltán U., Gábor V. et al. Formulation of Creams Containing Spirulina Platensis Powder with Different Nonionic Surfactants for the Treatment of Acne Vulgaris. Molecules. 2020;25(20):4856. DOI: 10.3390/molecules25204856.
8. Squires A.H., Moerner W.E. Photodynamics of monomeric C-phycocyanin. Proc Nat Acad Sci. 2017;114(37):9779–9784. DOI: 10.1073/pnas.1705435114.
9. Singh N.K., Sonani R.R., Awasthi A. et al. Phycocyanin moderates aging and proteotoxicity in Caenorhabditis elegans. J Appl Phycol. 2016:28:2407–2417. DOI: 10.1007/s10811-015-0772-5.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru