

УДК 579.61;579.6;6579.67;581.1

МИКРОВОДОРОСЛИ КАК ОБЪЕКТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ: ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ, МЕТАБИОТИКИ

© 2022 г. А. В. Олескин¹, *, Цао Боян²

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Биологический факультет, Москва, 119234 Россия

²Университет МГУ-Пекинский политехнический институт, Шэньчжэнь, Китай

*e-mail: oleskin@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.04.2022 г.

После доработки 01.07.2022 г.

Принята к публикации 04.07.2022 г.

Микроводоросли в широком смысле (зеленые, красные, бурые, диатомовые, а также цианобактерии) более полувека находятся в центре внимания ученых и технологов как ценные и экономичные продуценты пищевых добавок, косметических средств, лекарственных препаратов, биологических удобрений, биотоплива, а также при очистке сточных вод (биоремедиации). В последние годы значение микроводорослей все в большей мере рассматривается в терминах их *пробиотической* функции — в качестве нормализаторов микробиоты организма человека (и хозяйственно важных животных), источников биологически активных соединений, включая гормоны, нейромедиаторы и иммуностимуляторы. Отдельный подраздел посвящен потенциальному влиянию микроводорослей и их продуктов на мозг и психику в роли *психобиотиков*. Помимо этого, содержащиеся в микроводорослях олигосахариды и некоторые другие органические соединения позволяют рассматривать их как *пребиотики* (стимуляторы резидентной микробиоты организма человека). Наконец, фрагменты клеток микроводорослей, их капсульные структуры и межклеточные материалы (альгинат, каррагинан и др.) могут оказывать полезное влияние на организм, выступая в роли *метабиотиков* (термин Б.А. Шендерова).

Ключевые слова: микроводоросли, водные экосистемы, биотехнология, фармакология, нейромедиаторы, иммуностимуляторы, пробиотики, психобиотики, пребиотики, метабиотики

DOI: 10.31857/S0555109922060125

Настоящая работа посвящена междисциплинарной теме — своего рода точке пересечения экологии, биотехнологии и медицины [1–6]. В ней обсуждаются потенциальные функции микроводорослей в организме человека, в роли пробиотиков, психобиотиков, пребиотиков, метабиотиков. Все эти роли микроводоросли могут выполнять в рамках консорциума организм человека (или животного) — симбиотическая микробиота. Данный важный с физиологической и медицинской точки зрения консорциум рассматривается как миникопия других природных биоценозов, в состав которых входят микроводоросли как важный компонент трофических и регуляторных взаимодействий в водных, почвенных и иных естественных и искусственных экосистемах.

Микроводоросли как объекты биотехнологии. По несколько условной классификации, водоросли вообще делятся на две основные группы: макро- и микроводоросли. Если макроводоросли — это макроскопические многоклеточные организмы, достигающие до 65 м в длину, то рассматриваемые здесь микроводоросли представляют собой

микроскопические одноклеточные, колониальные или нитевидные организмы с размерами от ~1 до ~900 мкм. Предполагается существование примерно 800000 видов микроводорослей, из которых описано не менее 50000 видов [7]. Большое количество видов микроводорослей может обеспечить широкий спектр возможных применений. Таксономически микроводоросли включают эукариот, в частности представителей царства Viridiplantae зеленые (отдел Chlorophyta), красные (отдел Rhodophyta) водоросли, царства Stramenophila (золотистые водоросли в широком значении, Ochrophyta и Prymnesiophyta), а также прокариот — цианобактерий (отделы Nostocales, Oscillatoriales и др.). Микроводоросли в настоящее время важны как источники фармацевтических препаратов, нутрицевтиков (пищевые добавки и др.), косметических средств, биотоплива, биодобавок, кормов для различных животных, агентов для очистки сточных вод [5]. Все указанные приложения микроводорослей находятся в орбите “промышленного использования биологических процессов и агентов на основе получения высоко-

коэффициентных форм микроорганизмов, культур клеток и тканей растений и животных с заданными свойствами” [8], т.е. биотехнологии – любого технологического приложения, которое использует биологические системы, живые организмы или их производные для создания или модификации продуктов или процессов (<https://www.cbd.int/convention/text>, см. также [9]).

В частности, к “рабочим лошадкам” современной биотехнологии (табл. 1) относятся многие виды зеленых водорослей родов *Chlorella*, *Dunaliella*, *Scenedesmus*, *Haematococcus*, *Chlamydomonas*, *Botryococcus*, *Chlorococcum*, которые имеют потенциальные или уже актуальные применения как лекарственные, диетические, косметические средства. В биотехнологии, в том числе медицинской, применимы и микроскопические красные водоросли (отдел Rhodophyta), например, виды рода *Porphyridium*. Что касается цианобактерий, отметим широко применяемые ныне продуценты ценных соединений (от косметики и пищевых добавок до фармацевтических средств) – виды родов *Arthrospira* (вид *A. platensis* (*Spirulina platensis* по устаревшей номенклатуре), применявшийся в пищу еще ацтеками в Центральной Америке и племенами в районе озера Чад в Африке, *Nostoc* (*N. commune* применяется для био-очистки, или ремедиации, техногенно загрязненных почв, [10]), *Anabaena* и *Aphanizomenon*.

По существующим международным оценкам, глобальный рынок продуктов микроводорослей в 2022 г. будет соответствовать 3.3 млрд. долларов США, причем особенно большой вклад внесут фармацевтическая и пищевая промышленность, учитывая заботу людей о своем здоровье, интерес к экологичным альтернативам продуктам химического синтеза, а также все большее распространение на планете хронических заболеваний [5]. Среди лидирующих компаний в области биотехнологии микроводорослей отметим “Algae Tec” (Австралия), “Pond Biofuels Incorporated” (Канада), “Cyanotech” и “Algae Systems” (США).

Перспективы современной биотехнологии микроводорослей, включая в первую очередь ее биомедицинские аспекты, во многом связаны с внедрением *синтетической биологии* как “инженерного подхода” к геному, который можно менять и собирать по-новому, чтобы модифицировать функции генов [11]. Например, создать микроводоросль, которая будет флокулировать (выпадать в осадок, который легко отфильтровать для сбора биомассы) “по команде” биотехнолога или вырабатывать интересующий биотехнолога продукт в ответ на добавление в среду сигналов бактериальных систем коммуникации (quorum-sensing), гены для которых будут внедрены из бактериальной ДНК в геном этих микроводорослей [11].

Перспективы внедрения могут быть связаны также с широким использованием *феномики*, опирающейся на обширные базы данных по важным признакам (фенотипам) микроводорослей, для прицельного поиска среди природных и генно-модифицированных организмов, оптимальных биотехнологических объектов, которые, например, сочетают высокую скорость роста с высоким удельным выходом целевого продукта (например, полезного для здоровья человека антиоксиданта – астаксантина) [11].

Кроме того возможно внедрение в биотехнологию *Интернета вещей* (IoT), что подразумевает применение автоматки, сенсоров, обучающихся роботов для создания самоприспосабливающихся биотехнологических процессов, реагирующих и адаптирующихся к любым изменениям условий; причем, у реального биотехнологического процесса на базе постоянно поступающей сенсорной информации создается его цифровой “двойник”, т.е. виртуальный процесс, позволяющий прогнозировать развитие реального процесса и вносить необходимые технологические изменения, с целью повышения выхода биомассы и целевых биотехнологических продуктов и уменьшения количества отходов производства [11].

Медицинские приложения. Микроводоросли и их продукты обещают революционизировать фармакологическую индустрию, поскольку представляют экологичную альтернативу химически синтезированным фармакологическим средствам лечения и профилактики разнообразных заболеваний, в том числе диабета различных типов, метаболического синдрома и ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей, воспалительных процессов, болезни Альцгеймера, депрессии и других расстройств психической сферы, разнообразных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Эти полезные в медицинском аспекте эффекты микроводорослей обусловлены присутствием в них компонентов, обладающих антиоксидантной, фотопротекторной, гелеобразующей, увлажняющей, антимикробной, антивирусной и другими активностями, в том числе наличием полисахаридов (особенно сульфатированных), каротиноидов, фикобилипротеинов (у цианобактерий), липидных компонентов (особенно ненасыщенных жирных кислот, **НЖК**), витаминов и многих других химических соединений [4–6, 12–17].

Подчеркнем важную в медицинском аспекте способность компонентов водорослей нейтрализовать свободные радикалы. В частности, каротиноиды микроводорослей имеют не менее трех способов тушения свободных радикалов, в частности, активных форм кислорода (что во многом обуславливает фотопротекторное, противовоспалительное, омолаживающее, антиканцерогенное действие этих компонентов) [18]:

Таблица 1. Примеры микроводорослей (включая цианобактерии) – важных объектов современных биомедицинских технологий

Род и репрезентативные виды	Важные применения [4, 5, 14–16, 19].
Цианобактерии (Cyanobacteria)	
<i>Arthrospira</i> <i>A. platensis</i> <i>A. maxima</i> <i>Nostoc</i> <i>N. commune</i> <i>Aphanizomenon</i> <i>A. flos-aquae</i>	ФПД, лечение рака, аллергий, косметика ФПД добавка, косметика ФПД (в литературе подчеркивается необходимость контроля токсичности)
Зеленые водоросли (Chlorophyta)	
<i>Chlorella</i> <i>C. vulgaris</i> <i>C. pyrenoidosa</i> <i>Scenedesmus</i> <i>S. quadricauda</i> <i>S. obliquus</i> <i>Dunaliella</i> <i>D. salina</i> <i>D. maritima</i> <i>Haematococcus</i> <i>H. pluvialis</i> <i>Chlorococcum</i> <i>C. infusionum</i>	ФПД, иммуностимулятор, косметика ФПД, косметика ФПД, источник фармацевтических средств на базе β-каротина и глицерола, косметика, кардиопротектор ФПД, источник астаксантина как антиоксиданта, косметика, средство от ожирения Источник астаксантина
Красные водоросли (Rhodophyta)	
<i>Porphyridium</i> <i>P. cruentum</i>	Косметика, кардиопротектор, протвовоспалительное средство
Охровые водоросли (Ochrophyta)	
<i>Phaeodactylum</i> <i>P. tricornutum</i> <i>Nitzschia</i> <i>N. frigida</i> <i>Chaetoceros</i> <i>C. affinis</i> <i>Nannochloropsis</i> <i>N. oculata</i>	ФПД, средство от ожирения Средство от ожирения Антимикробный агент ФПД (обогащен ω-3-НЖК), косметика, средство от ожирения
Гаптофитовые водоросли (Haptophyta)	
<i>Isochrysis</i> <i>I. galbana</i>	Косметика, кардиопротектор, противовоспалительное средство

Примечание: ФПД – функциональная пищевая добавка, что предполагает нормализующий микробиоту и улучшающий телесное и психическое здоровье эффект наряду с более специфическими аспектами влияния на организм (например, с омолаживающим, транквилизирующим или анти-аллергенным действием).

$Car + R^* \rightarrow Car^+ + R^-$ (перенос электрона),
 $Car + R^* \rightarrow [Car...R]$ (образование радикального аддукта),
 $Car + R^* \rightarrow Car(-H)^* + RH$ (перенос протона),
 где Car – каротиноид, R^* – свободный радикал.
 Приведенные процессы особенно характерны для такого активного тушителя радикалов, как

астаксантин, который содержит реагирующие с радикалами полярные группировки [18].
 Фармакологическое и профилактическое применение находят как отдельные компоненты микроводорослей, так и препараты цельной биомассы водорослей. Так, биомасса *Chlorella* sp. способствует заживлению желудочных язв и ран, ускоряет синтез мышечной ткани и повышает

секрецию анаболических гормонов. Добавление в пищу 6 г биомассы хлореллы в течение дня значительно снижает риск осложнений беременности (анемия, протеинурия, водянка) [5, 18].

Микроводоросли родов *Chlorella*, *Dunaliella*, *Haematococcus*, а также цианобактерии р. *Arthrospira*, *Aphanizomenon*, *Nostoc* в роли продуктов питания или пищевых добавок соответствуют международной категории “в целом признаны безопасными” (Generally Regarded As Safe, **GRAS**), однако при их использовании необходим анализ на возможную токсичность [4, 19]. Микроводоросли являются важным источником белка (глобальная потребность в белке водорослей превысила 700 млн долларов США в 2019 г. и продолжает расти [5]). Прогнозируется, что к середине текущего столетия на долю водорослей будет приходиться до 18% источников белка на мировом рынке [20]. Микроводоросли – ценные источники незаменимых аминокислот, углеводов (например, глюкозы и крахмала), витаминов В₁, В₂, В₅, В₆, В₉, В₁₂, А, С и Е, биотина, каротиноидов и других диетически и фармакологически ценных пигментов, включая фикобилипротеины в случае цианобактерий [12, 13, 20]

Микроводоросли применяются в пищу самостоятельно в виде жидких культур, капсул, таблеток, порошков или в форме добавок к многообразным пищевым продуктам (соусы, десерты, йогурты, сыры, в том числе плавленые, творог и другие молочные продукты, паста и другие макаронные изделия, хлеб, стейки, колбасы и др. [4, 5, 19]). Желатинизирующие и стабилизирующие свойства компонентов биомассы многих водорослей, их способность функционировать как загустители пищевых продуктов обуславливают широкое применение таких выделяемых из биомассы продуктов, как альгинат и каррагинан [19].

Основной компонент биомассы хлореллы – β-1,3-глюкан действует как иммуностимулятор, антиоксидант, он снижает концентрацию липидов в крови [4, 5]. В роли лечебного питания и БАД, *C. vulgaris* и другие виды хлореллы производятся компаниями “Chlorella Manufacturing and Co”. (Тайвань), “Klötze” (Германия), “Ocean Nutrition” (Канада) [5]. В России один из брендов Оргтиум® (хлорелла, прессованная в таблетки; https://fitomarket.ru/catalog/zdorovoe_pitanie/superfudy/khlorella; под тем же брендом выпускается биомасса *Arthrospira* как “Спирулина”). Китайский аналог представляет продукт “Natural Chlorella Tablet”, производимая компанией “Qingdao Vital Nutraceutical Ingredients Bioscience Co.” (<https://www.made-in-china.com/products-search/hot-china-products>) [21].

Существенный интерес вызывает применение полисахаридов, в том числе сульфатированных, из микроводорослей (включая цианобактерии),

которые обладают антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и противовирусными свойствами, а также используются для лечения суставов. Наиболее популярны *Tetraselmis* sp., *Isochrysis* sp., *Porphyridium cruentum* и *Porphyridium purpureum*, в дополнение к различным видам хлореллы [22].

К преимуществам хлореллы относятся высокие концентрации в ее биомассе аскорбиновой кислоты, ионов К⁺, Na⁺, Mn²⁺, Ca²⁺. *Chlorella vulgaris* соперничает с *Arthrospira platensis* в роли ценного для вегетарианцев источника витамина В₁₂, который присутствует в биомассе хлореллы в подходящей для человеческого организма биологически активной форме метилкобаламина [23]. Выращивание при низкой интенсивности света способствует накоплению в составе биомассы *Chlorella* sp. ценных ненасыщенных НЖК, а именно α-линоленовой кислоты [5].

На мировом рынке представлены также такие изолированные из микроводорослей фармакологически ценные вещества, как астаксантин из *Haematococcus pluvialis* под брендом Spirulina (“Earth Spirulina Group, ES Co”. Ю. Корея), рекомендованный для снижения содержания липидов в организме [24, 25], эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) из *Nannochloropsis* sp. (“Almega®PL”, “Qualitas Health”, США), уменьшающая уровень холестерина в крови [5, 26], и докозагексаеновая кислота (ДГК) из *Schizochytrium limacinum* (“Maris DHA Oil, IOI”, Германия) – средство от ревматоидного артрита [27].

К биотехнологически важным пигментам микроводорослей, кроме астаксантина, принадлежат также другие каротиноиды, особенно β-каротин, ликопин, зеаксантин, кантаксантин и др. Интенсивно окрашенный оранжевый β-каротин служит предшественником важного для зрения и иммунной системы витамина А и обладает антиоксидантными свойствами, а также выступает как ценный пищевой краситель (колорант) [4, 5]. Зеленая микроводоросль *Dunaliella salina* содержит до 12–14% β-каротина от сухой массы. β-Каротин из *D. salina* производится компаниями “Earthrise Nutritionals” (США), “Nature Beta Technologies Cognis” (Австралия). Из-за отсутствия ригидной клеточной стенки, а также высокого содержания белка биомасса водорослей рода *Dunaliella* легко усваивается и, в частности, используется в хлебопекарной промышленности, а также в качестве корма для рыб и скота [5, 13, 28–30].

На базе микроводорослей готовят экстракты (например, для использования в салонах красоты), альгиновые кислоты (применяемые в виде масок), а также эфирные масла. Полезные эффекты препаратов из микроводорослей связаны с их эффективностью в качестве увлажняющих кожу (или напротив, удаляющих лишнюю жид-

кость в роли дренажа), уплотняющих, пигментирующих (окрашивающих), омолаживающих, отбеливающих кожу, солнцезащитных средств [4, 5, 22].

Находят все возрастающее применение продукты генно-модифицированных микроводорослей [12]. Например, генноинженерными методами на базе *Chlamydomonas reinhardtii* были получены антитела [31], вакцины, эритропоэтин, вирусный белок 28 (VP 28) [32], иммуноконъюгированные цитотоксины для прицельного уничтожения раковых клеток [11]; антитела в готовой для введения в организм и борьбы с возбудителями форме выделяются в среду также генномодифицированными клетками *Phaeodactylum tricornutum* [11].

Микроводоросли в качестве пробиотиков. В связи с медицинскими приложениями микроводорослей встает вопрос об их использовании в качестве *пробиотиков* (термин впервые предложен немецким нутрициологом Вернером Коллатом в 1950 г., который противопоставлял их более рискованным антибиотикам, см. [33]). Согласно терминологии Всемирной организации здравоохранения [34] пробиотики рассматривают как “живые микроорганизмы, которые, будучи примененными в адекватных количествах, улучшают здоровье организма-хозяина”.

Термин “пробиотик” происходит от греческих слов “pro” и “bios”, что означает “для жизни”, и обозначает живые микроорганизмы, которые помогают улучшить здоровье организма-хозяина при введении в адекватных количествах и как часть сбалансированной диеты [13]. Пробиотики поступают на рынок в форме лекарственных препаратов, биологически активных добавок (БАД) к пище, продуктов питания на основе живых организмов.

Пробиотикам и их преимуществам посвящены последние работы профессора Б.А. Шендерова [35–39].

Дискуссионный вопрос — в какой мере микроводоросли могут быть рассмотрены как пробиотики? В литературе ссылаются на то, что хотя добавление живых микроводорослей в корм улучшает здоровье и жизнеспособность морских животных (рыб, беспозвоночных), однако для большинства из них отсутствуют научные доказательства пользы пробиотиков — как судьба микроводорослей в корме, так и их влияние на микробиоту кишечника животных, остаются не исследованными [13]. В отличие от классических пробиотиков (лактобацилл, лактококков, бифидобактерий и др.), нет убедительных данных о выживаемости микроводорослей в кишечнике с сохранением достаточно высокой плотности их популяции. Существенные надежды, по мнению автора, следует возложить на гетеротрофный образ жизни, к которому способны достаточно многие микроводоросли. Для

сравнения: от лактобацилл-пробиотиков ожидается сохранение в кишечнике популяции с плотностью по крайней мере 10^6 колониеобразующих единиц в расчете на 1 г кишечного содержимого [40].

В доступной авторам международной литературе не приводится доказательств выполнения микроводорослями такого требования, предъявляемого к пробиотикам, как устойчивость к условиям ЖКТ и к характерным для этой среды обитания физико-химическим стрессам: низкие значения pH, высокий редокс-потенциал, высокое осмотическое давление [30].

Не доказана и требуемая от пробиотиков во многих работах [35, 41–43] способность закрепляться на слизистой оболочке кишечника организма-хозяина. Впрочем, склонность многих микроводорослей к формированию биопленок с адгезией к субстратам допускает такую возможность. В лаборатории авторов настоящего обзора запланированы прицельные исследования для проверки способности микроводорослей — кандидатов в пробиотики — к “заякориванию” на слизистой оболочке толстой кишки.

В последние годы серьезное внимание уделяется смешанному культивированию микроводорослей и бактерий-пробиотиков, как в водоемах в режиме аквакультуры, так и лабораторных условиях. Компоненты такой смешанной культуры микроводоросли-бактерии демонстрируют синергидный эффект, проявляющийся в ускорении роста как бактерий-пробиотиков, так и водорослей, а также стимуляции синтеза важных для здоровья организма-хозяина продуктов. Есть данные, например, об ускорении роста микроводоросли *Isochrysis galbana* в совместной культуре с различными пробиотическими микроорганизмами [44]. В аквакультуре добавление микроводорослей наряду с бактериальными пробиотиками ведет к улучшенному функционированию кишечника и повышению выхода продукции (рыбы, мидий, креветок и др.) [40, 45, 46]. Введение культуры *Chlorella sorokiniana* в выпечку, содержащую пробиотики *Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium longum* позволяет удлинить период выживания этих пробиотиков в охлажденном (до 4°C) продукте; кроме того, метаболиты, выделяемые *C. sorokiniana*, усиливают антивирусный эффект (в отношении ротавирусов) обоих пробиотиков [47].

В дальнейшем следует иллюстрация применимости некоторых других важных критериев, характеризующих пробиотики, как они изложены в работах [29, 30, 39], к микроводорослям.

1. Пробиотики способствуют оптимизации качественного и количественного состава и стабильности микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), подавляют вредоносную микробиоту (конкурентное исключение), конкурируя за экологические ниши в организме хозяина,

за питательные вещества и факторы роста, а также путем выработки антимикробных соединений (короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины и их аналоги, перекись водорода, окись азота и др.) [48–50]. Эта, одна из наиболее значимых, функций пробиотиков, недостаточно исследована в применении к микроводорослям. Однако установлено, например, что *Arthrospira platensis* стимулирует развитие таких полезных бактерий-симбионтов ЖКТ, как *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacteria*, и ингибирует рост потенциальных патогенов *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* и *B. pumilus* [13, 51–55]. *Chlorella pyrenoidosa* и *C. ellipsoidea* подавляют, благодаря своим полисахаридам, пролиферацию клеток патогенов: бактерии *Listeria monocytogenes* и дрожжей *Candida albicans* [13, 51]. Существенное позитивное воздействие на кишечную микробиоту оказывают продуцируемые микроводорослями омега-3-ненасыщенные жирные кислоты [56].

Есть также данные о пробиотическом действии микроводорослей на микробиоту животных. Включение *Nannochloropsis oculata* в рацион морского конька (*Hippocampus reidi*) или кормление устриц микроводорослями *Chaetoceros* sp., *Pavlova* sp. и *Isochrysis* sp. (по отдельности или в сочетании друг с другом) улучшало выживаемость этих животных, снижая количество жизнеспособных патогенных бактерий в их организмах [13, 57]. Следует подчеркнуть, что подавляя патогенную микробиоту, пробиотики не нарушают функционирование симбиотической микробиоты ЖКТ, в противоположность антибиотикам [43]. Все это указывает на возможность использования микроводорослей в качестве нового терапевтического средства для сохранения здорового микробного сообщества ЖКТ [13].

2. Пробиотики нейтрализуют токсины и вредные для организма-хозяина метаболиты. Эта, отмеченная в работах Б.А. Шендерова [30, 37–39, 48–50] функция характерна для “классических” бактериальных пробиотиков, но следует ожидать, что смешанная культура бактерий-водоросли окажется еще более эффективной в плане нейтрализации вредных для здоровья хозяина веществ, поскольку в такой совместной культуре проявляется отмеченное нами выше синергидное стимулирующее действие ее обоих компонентов [40]. Помимо этого, сами микроводоросли способны активно связывать различные вредные вещества. Микроводоросли эффективно очищают среду от соединений серы и селена и, что особенно важно, тяжелых металлов, включая цинк, медь, свинец, ртуть, хром, кадмий, никель, железо, марганец, ванадий [5, 58, 59]. Все эти элементы накапливаются в воде и почве в результате антропогенного загрязнения и так или иначе поступают в организм людей и сельскохозяйственных животных, обуславливая важную “нишу” для водорослей

как кандидатов в пробиотики. Можно дополнить йогурты, соки и другие напитки биомассой микроводорослей, что позволит снизить поступление металлов и других вредных агентов в организм человека, особенно в условиях большого города. Обладая активными ферментами, многие микроводоросли могут нейтрализовать также и вредные органические соединения, в том числе попадающие в питьевую воду и пищу, фармацевтические и косметические средства. Например, *Scenedesmus obliquus* и *Chlorella pyrenoidosa* способны расщеплять средства гормональной контрацепции прогестерон и норгестрел [11, 60].

3. Пробиотики образуют низкомолекулярные питательные вещества, антиоксиданты, вещества-протекторы и прочие биологически активные соединения, которые влияют на водно-солевой, липидный, аминокислотный и энергетический метаболизм, на окислительно-восстановительный баланс на локальном (кишечном) и системном (весь организм) уровнях, на развитие и функционирование периферической и центральной нервной системы; осуществляют эпигеномный контроль над экспрессией “хозяйских” генов; модулируют системные врожденные и приобретенные иммунные реакции; нейтрализуют токсические и канцерогенные соединения [30, 37, 48–50]. Этот критерий пробиотиков также нуждается в дальнейших исследованиях в приложении к микроводорослям. Тем не менее, с антиоксидантными свойствами компонентов микроводорослей, особенно каротиноидов, связан, в частности, их кардиопротекторный и антиатеросклеротический эффекты. *Dunaliella salina*, содержащая до 10–13% β-каротина, защищает от развития атеросклероза как мышей, так и людей. При этом смесь *транс*- (~40%) и *цис*-изомеров β-каротина, присущая *D. salina*, в большей мере снижает уровни липидов в организме в целом, холестерина и триглицеридов, по сравнению с синтетическим β-каротином, представляющим только *транс*-изомер [61, 62]. *Цис*-изомер β-каротина из *Dunaliella bardawil* подавлял развитие атеросклероза у пожилых мышей, получавшими богатую жирами пищу [63, 64]. Кардиопротекторными свойствами обладают НЖК, особенно образуемые рядом видов микроводорослей (например, *Porphyridium purpureum*, *Isochrysis galbana*) омега-3-кислоты, снижающие уровень холестерина в крови и способствующие нормализации кровяного давления. В коммерческой форме доступны препараты докозагексаеновой кислоты (ДГК) [5]. Штамм *Nannochloropsis* sp. в открытом пруду при ярком солнечном свете производил значительные количества эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), на основе которой разработан коммерческий препарат “A2EPA Pure™” (США) [65].

В рубрике “биологически активных веществ” нельзя не отметить многочисленные сигнальные молекулы, включая гормоны и нейромедиаторы.

Так, нейроактивные биогенные амины в то же время служат “химическим языком” для коммуникации между организмом-хозяином и микробиотой, в том числе претендующими на роль пробиотиков микроводорослями, у которых биогенные амины (норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин и др.) обуславливают специфические реакции, в том числе стимуляцию роста и ускорение развития культур микроводорослей, например, *Chlorella vulgaris*, *Scenedesmus quadricauda* и ряда других видов [66–71].

4. Пробиотики обладают антиканцерогенным эффектом. Подобный эффект характерен для многих микроводорослей и их компонентов, например, астаксантина, β -каротина, лютеина, виолаксантина, фукоксантина и других каротиноидов микроводорослей, а также для фикобилипротеинов цианобактерий, включая *Arthronema africanum* и *Arthrospira platensis* [5, 12, 13, 72]. Так, С-фикоцианин оказывает ингибиторное воздействие на линии клетки рака печени (HepG2) [73], лейкемии (K562) [74], рака легких (A549 и NSCLC) [75, 76]. Показано, что фикоцианин из *Limnospira* sp. усиливает воздействие противопухолевого лекарства топотекан на линию клеток рака простаты [77]. Моноацилглицериды в составе липидов *Skeletonema marinoi*, активируя каспазу 3/7, индуцируют апоптоз (программируемую гибель) клеток рака толстой кишки (HCT-116) и гематологического рака (U-937), но не нормальных клеток [56]. Липиды микроводорослей с НЖК проявляют противоопухолевую активность в отношении рака шейки матки и молочной железы. ЭПК и ДГК подавляют рост сосудов в опухолевой ткани и способствуют пероксид-зависимому стрессу в эндоплазматическом ретикулуме, что ведет к разрушению опухолевых клеток [56]. Сульфатированный полисахарид фукоидан из *Fucus vesiculosus*, *Sargassum henslowianum*, *Cladosiphon fucoidan*, *Coccoloba longdorii* подавляет формирование кровеносных сосудов и образование метастазов, индуцируя апоптоз (путем активации каспазы 3/7) в линиях клеток лимфомы, меланомы, легочной карциномы, промиелоидной лейкемии, рака толстой кишки, молочной железы [78]. Антиканцерогенная активность показана для виолаксантина, синтезируемого, например, *Dunaliella tertiolecta* [22].

5. Пробиотики характеризуются противовоспалительным, антиаллергическим, антидиабетическим действием. Противовоспалительный эффект, реализуемый во многом посредством влияния на иммунную систему (см. особый пункт ниже), типичен для сульфатированных полисахаридов *Chlorella* spp., *Tetraselmis* sp., *Isochrysis* sp., *Porphyridium* spp. [22] и других водорослей, а также для их пигментов, в частности, β -каротина и астаксантина, которые находятся в центре внимания влиятельных международных сетей International Carotenoid Society, Eurocaroten, IBERCAROT,

CaRed [13]. В модельных экспериментах с крысами высушенный порошок биомассы *Dunaliella bardawil* облегчал вызванное уксусной кислотой воспаление тонкого кишечника [79]. В случае больных неалкогольной жировой дистрофией печени (NAFLD) лечение таблетированной биомассой *C. vulgaris* приводило к достоверному снижению уровня провоспалительного (способствующего воспалению) цитокина TNF- α [79]. Фикоцианины *Arthrospira* ингибируют участвующий в воспалительных процессах фермент НАДФН-оксидазу [12, 80]. Астаксантин, красный пигмент (пищевой и косметический колорант) и антиоксидант, особенно характерный, например, для *Haematococcus pluvialis*, ослабляет “цитокиновый шторм” (избыточное выделение активаторов иммунной системы) при заражении COVID-19 [12, 80]. Полиненасыщенные жирные кислоты водорослей способствуют излечению воспалительных заболеваний, включая, например, артрит [13, 81].

Присущее бактериальным пробиотикам антидиабетическое действие отмечено, например, у цианобактерий рода *Arthrospira*, что связывают с высоким содержанием витаминов и γ -линоленовой кислоты [12]. Антидиабетическим действием обладают и уже упомянутые нами астаксантин [13] и фикоцианин [82]. Более сложным является вопрос с антиаллергическим действием микроводорослей, и мнение автора состоит в том, что необходима проверка на возможность их противоположного действия, т.е. аллергических осложнений при систематическом потреблении микроводорослей больными.

6. Пробиотики способствуют нормализации обмена веществ и борьбе с избыточным весом и ожирением (метаболическим синдромом). С другой стороны, пробиотики можно рассматривать и как средство борьбы с патологией противоположного типа – анорексией, исхуданием. В экспериментальных исследованиях установлено, что пробиотики способствуют нормализации состояния организма грызунов после периода голодания [83]. Лечебное воздействие показано в опытах *in vitro* и *in vivo*, включая клинические испытания, для микроводорослей *Euglena gracilis*, *Phaeodactylum tricorutum*, *Arthrospira maxima*, *A. platensis*, *Nitzschia laevis*. Микроводоросли подавляют дифференцировку преадипоцитов (предшественников клеток жировой ткани), снижают липогенез (синтез липидов) вообще и накопление триглицеридов в особенности [82]. Наблюдаются повышенный липолиз и окисление жирных кислот, а также повышенные затраты энергии за счет активации термогенеза в бурой жировой ткани и потемнения в белой жировой ткани. Наряду с уменьшением накопления жира в организме, лечение микроводорослями улучшает другие симптомы у людей с ожирением, такие как повышенный уровень липидов в плазме, резистентность к инсулину

(с угрозой диабета), хроническое системное воспаление низкой степени тяжести [82]. Добавление порошка из биомассы *Arthrospira platensis* или *Chlorella* sp. к хлебу или печеню способствует снижению уровней липидов и холестерина в крови, смене чувства голода на состояние насыщения [13].

7. С пробиотиками связаны и надежды на борьбу с прогрессирующими симптомами старения. Эта формулировка в работах Б.А. Шендерова [48–51], перекликающаяся с идеями “Этюдов оптимизма” И.И. Мечникова [84], соответствует фактам о задержке старения и омолаживающем влиянии микроводорослей, которое связано с их антиоксидантными, протекторными, противовоспалительными, нормализующими метаболизм эффектами.

Старение кожи связано с ослаблением синтеза структурных компонентов матрикса кожи (коллаген, эластин, гиалуроновая кислота) и с одновременной активацией расщепляющих эти компоненты протеиназ. Соответственно, замедляющее старение и омолаживающее действие препаратов из микроводорослей частично объясняется их ограничивающим влиянием на протеолиз компонентов матрикса. Не менее важно то, что микроводоросли содержат вещества с антиоксидантным эффектом, которые обезвреживают свободные радикалы, особенно активные формы кислорода. Образующие микроводорослями каротиноиды, в том числе β -каротин (*Dunaliella salina*), лютеин (*D. salina*, *Scenedesmus* spp., *Chlorella* spp., *Mougeotia* sp.), а также ликопин защищают кожу от действия ультрафиолетового света, нейтрализуют свободнорадикальные формы кислорода и замедляют процесс старения кожи. Омолаживающий эффект микроводорослей связывают также с регуляторным воздействием на организм человека синтезируемых ими фитогормонов (ауксинов, цитокининов, абсцизовой кислоты, гиббереллинов и др.) [5, 22].

8. Пробиотики также способствуют росту кровеносных сосудов в тканях кишки (ангиогенезу), вырабатывая фактор VEGF (vascular endothelial growth factor) [43]. В традиционной китайской медицине спирулина (ныне обозначаемая *Arthrospira platensis*) и ряд других микроводорослей (<https://www.ginseng-london.com/blog/benefits-of-spirulina>, см. [85]). используются для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки именно потому, что они способны ускорять васкуляризацию (рост сосудов) в тканях стенки кишки. Прицельные исследования по возможности биосинтеза и секреции в среду фактора VEGF или его функциональных аналогов – точка роста всего исследовательского направления, посвященного пробиотическим функциям микроводорослей. В связи со стимуляцией ангиогенеза в тканях кишки упомянем важное лечебное влияние микроводорослей, в частности, рода *Chlorella* на синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syn-

drome), при котором хлорелла способствует регенерации тканей стенки кишки [86].

9. Некоторые пробиотики обладают выраженным болеутоляющим действием. Такой эффект характерен, в частности, для водных экстрактов *Chlorella stigmatophora* и *Phaeodactylum tricorutum*, что связывают с их полисахаридными компонентами [22, 87, 88]; эти экстракты также обладают противовоспалительным действием и способны нейтрализовать свободные радикалы.

10. Пробиотики облегчают стрессы, что характерно не только для “классических” бактериальных пробиотиков – бифидобактерий и лактобацилл, входящих в состав кисломолочных продуктов [89]. Такие препараты могли бы быть обогащены препаратами микроводорослей с антистрессорным эффектом. Получены данные, что, например, *Chlorella vulgaris* обладает не только противoinфекционным и антиканцерогенным, но и антистрессорным действием. В экспериментах с крысами Вистар после стрессов (мокрая клетка, погружение крыс в емкости с холодной или горячей водой, нарушение ритма дня-ночи и др.) культура *C. vulgaris* облегчала: 1) поведенческие последствия стресса – ангедонию (безразличие к удовольствиям – равнодушие к вкусному для крыс в норме раствору сахарозы: после приема культуры хлореллы крысы снова активно предпочитали подслащенный раствор простой воде); 2) биохимические эффекты стресса, а именно повышение уровня холестерина в крови; у крыс на фоне стресса хлорелла достоверно снижала этот уровень [90].

11. Пробиотики, взаимодействуя с клетками эпителия кишки, регулируют активность иммунной системы и непосредственно ее кишечного звена иммунной системы – GALT (gut autonomic lymphoid tissue), модулируют иммунные реакции, нормализуют баланс про- и противовоспалительных цитокинов, снижают антигенную нагрузку на GALT, уменьшают проницаемость кишечной стенки, повышают секрецию иммуноглобулинов IgA, индуцируют активность противовоспалительных Treg-клеток [91] и способствуют выработке противовоспалительного интерлейкина IL-10.

Что касается микроводорослей – “кандидатов на роль пробиотиков”, то активное иммуностимуляторное действие показано для β -1,3-глюкана и других полисахаридов (содержащих остатки маннозы, глюкозы, рамнозы, арабинозы и др.) у представителей рода *Chlorella* [13, 22, 79]. Одним из механизмов регулирования иммунной системы является стимуляция пролиферации моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, усиление фагоцитарной активности и секреции иммуномедиаторов, таких как цитокины. Так, содержащие полисахариды экстракты *Chlorella stigmatophora*, *Skeletonema costatum* и *S. dohrni* активировали фагоцитоз макрофагов в брюшной полости мышей [79]. Содерж-

жащиеся в биомассе микроводорослей омега-3 НЖК также стимулируют активность макрофагов [56]. Введение препаратов высушенного порошка биомассы *Chlorella vulgaris* в рацион испытуемых повышало активность натуральных киллеров в составе моноцитов периферической крови и увеличивало содержание интерферона- γ , интерлейкинов IL-1 β и IL-12 в сыворотке крови [79]. Аналогично, кормление мышей высушенной биомассой *Dunaliella salina* приводило к активации их макрофагов и натуральных киллеров (НК-клеток), а также повышало выживаемость мышей, больных лейкемией [79].

В доступной авторам литературе не содержались сведения о непосредственном воздействии микроводорослей и препаратов из них на активность кишечного звена иммунной системы (GALT), которое присуще многим представителям “классических” бактериальных пробиотиков (см. [29, 30]). Эта тема остается немаловажной “точкой роста” для дальнейших исследований, так же как и связанный с активностью иммунной системы вопрос о том, способны ли микроводоросли, их компоненты и препараты из них регулировать активность естественных барьеров организма – барьера между кишечкой и кровотоком, а также гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), повышая экспрессию белков, участвующих в тесных контактах между клетками? Способность укреплять ГЭБ и другие важные барьеры в организме показана для бактерий-пробиотиков [92]. В частности, при стрессе “пробиотики восстанавливают функцию кишечного барьера, снижают концентрацию циркулирующих глюкокортикостероидов и провоспалительных цитокинов и одновременно повышают концентрацию противовоспалительных цитокинов. Последние участвуют в восстановлении целостности ГЭБ, кишечного барьера и уменьшают выраженность системного воспаления” [93].

12. Пробиотики оказывают полезное воздействие на нервную систему, деятельность головного мозга, психические функции, включая когнитивные способности, память, социальное поведение и др. Здесь необходимо отметить, что среди пробиотиков в литературе выделяют подгруппу психобиотиков. Речь идет о живых микроорганизмах, которые при введении в адекватных количествах улучшают здоровье пациентов с психиатрическими проблемами [94, 95]. Растущий объем данных свидетельствует о том, что пробиотики могут влиять на мозг и поведение и, что особенно примечательно, на настроение и познавательные способности – как в эксперименте, так и в клинической обстановке [96]. Было показано, например, что психобиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, действуя через ГАМК-зависимую систему в мозгу, подавлял тревожное поведение мышей в сложном лабиринте и в опытах на открытом освещенном поле, а также депрессивное состояние в опытах с форсирован-

ном плаванием мышей [97, 98]. Выдвинута гипотеза о том, что без микробиоты человек не смог бы достичь современного уровня познавательных (когнитивных) способностей [99].

Что касается микроводорослей, то в последние десятилетия получены важные данные о способности различных микроводорослей и их компонентов (полисахаридов, липидов, особенно содержащих НЖК, каротиноидов, фикобилинов и др.) к нейропротекторному действию – защите нервной системы от окислительных стрессов, процессов старения, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и Паркинсона, деменция и др.). Достаточно отметить, что представители рода *Arthrospira* обладают нейропротекторными свойствами и способствуют поддержанию нормальных функций мозга [40]. Ее экстракты облегчают симптомы утомления мозга, способны предотвратить или смягчить нарушения мозгового кровообращения, а также улучшить когнитивные, двигательные и речевые способности, что было показано в специальных исследованиях с лечением препаратами *Arthrospira* (“спирулина”) детей, страдающих от недостаточного питания [40].

Содержащиеся в микроводорослях НЖК, особенно ДГК и ЭПК кислоты, необходимы для нормального развития нервной системы и служат важным дополнением смесей для искусственного вскармливания грудных детей, витаминизированных продуктов питания и напитков, диетических пищевых добавок. Так, смеси для вскармливания младенцев, производимые компанией “Dutch State Mines” (Голландия), содержат препараты из биомассы динофлагеллят *Cryptocodinium cohnii*, у которой на ДГК приходится до 60% всей фракции жирных кислот [11].

Известно, что бактерии-пробиотики вырабатывают необходимые для работы центральной нервной системы вещества (нейромедиаторы) или их предшественники, способные проникать через ГЭБ в мозг (2,3-дигидроксифенилаланин, ДОФА), предшественник катехоламинов; 5-гидрокситриптофан (5-НТР) – предшественник серотонина, и др.) ([29, 30, 39]. В этом контексте интересно, что многие виды водорослей (представители *Chlorophyta*, *Charophyta*, *Ochrophyta*, *Rhodophyta*) синтезируют значительные количества дофамина, серотонина, гистамина, тирамина, ацетилхолина и других нейромедиаторов [66]; потенциальное применение подобных водорослей как пробиотиков помогло бы улучшению работы головного мозга, оздоровлению психики людей, лечению мозговых расстройств, например, болезни Паркинсона, при которой в черной субстанции мозга отмечается дефицит дофамина.

Следует подчеркнуть в отношении любого полезного эффекта пробиотиков, отвечают не только индивидуальные микробные вещества, но и

сложный комплекс низкомолекулярных соединений, которые продуцируются пробиотическими микроорганизмами или “в готовом виде”, или в форме предшественников [37, 38]. Эти комплексы веществ микробного происхождения воздействуют на организм-хозяин и на его микробиоту на фоне влияния других биологически-активных веществ, которые или поступают в организм с пищевыми продуктами, или продуцируются резидентной (существующей до введения пробиотиков) микробиотой. Поэтому в контексте пробиотической роли микроводорослей необходимо также отметить, что различные фенолы, жирные кислоты, индол, терпены, ацетогенины и некоторые летучие галогенированные углеводороды, полученные из микроводорослей, проявляют антимикробную активность. Сверхкритические (полученные экстракцией CO₂) экстракты микроводорослей *Chaetoceros muelleri* проявляют антимикробную активность благодаря своему липидному составу [100]. Еще одной “точкой роста” современных исследований являются эксперименты по изучению антибактериального, а также антипротозойного, противогрибкового и противовирусного действия многих микроводорослей и их компонентов [12].

Микроводоросли в роли пробиотиков. Помимо приведенных здесь данных в пользу пробиотической функции микроводорослей, в литературе ставится также вопрос о пребиотической роли их полисахаридных компонентов и других органических составляющих. Пребиотики представляют неперевариваемые пищевые компоненты, которые вызывают специфические изменения в составе и/или активности микробиоты ЖКТ, тем самым оказывая положительное влияние на здоровье хозяина. По официальному определению ФАО/ВОЗ, пребиотики представляют “неживые съедобные продукты, которые улучшают здоровье хозяина за счет изменения микробиоты” [101].

Типичными представителями пребиотиков являются “неперевариваемые олигосахариды, разлагаемые в кишечнике полезными микробами, образующими жирные кислоты с короткой ацильной цепью и другие органические кислоты, имеющие пищевую ценность для хозяина” [42]. Оптимизация диеты, например, обогащение ее такими пребиотиками как фруктаны, может способствовать пролиферации в организме полезных бактерий, в частности рода *Bifidobacterium* [49, 102]. “Пребиотики также могут проявлять противовоспалительные эффекты, которые связывают со способностью олигосахаридов непосредственно взаимодействовать с кишечным эпителием независимо от кишечных бактерий и значительно уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов” [93].

Важно, что полисахаридные компоненты микроводорослей могут быть расщеплены до коротких фрагментов (олигосахаридов), которые обладают

пребиотическими свойствами. Таковы инулин, галактоолигосахариды, ксилоолигосахариды, олигосахариды, полученные из агарозы, альгината, каррагинана, а также арабиноксиланы, галактаны и β-глюканы [13, 14]. Олигосахариды микроводорослей не ферментируются или, по крайней мере, не полностью расщепляются обычной кишечной микробиотой человека или животных. Однако они избирательно стимулируют рост и активность определенных полезных бактерий, например, лактобацилл и бифидобактерий, если присутствуют в толстой кишке, тем самым способствуя улучшению здоровья хозяина – т.е. действуют как пребиотики [13].

Можно предположить, что пребиотические компоненты микроводорослей вносят вклад в отмеченное выше (пункт 1 в перечне свойств микроводорослей как потенциальных пробиотиков) позитивное воздействие на микробиоту организма человека, например, положительное влияние *Arthrospira platensis* на жизнеспособность таких входящих в состав микробиоты кишечника бактерий, как *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteria*, и отрицательное – на патогенов *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus* подавлялось *A. platensis* [13] во время исследований *in vitro*.

Пребиотическая и пробиотическая роли микроводорослей дополняют друг друга: водоросли могут использоваться как живые культуры, обладая всеми перечисленными выше эффектами пробиотиков; в то же время, их углеводные компоненты могут служить “сырьем” для изготовления эффективных пребиотиков для стимуляции полезной микробиоты и, тем самым, улучшения здоровья человека.

Микроводоросли как источники метабитиков. Метабитики определены в литературе как “биологически активные соединения, связанные с метаболической активностью симбиотических (пробиотических) микроорганизмов, потенциально способные участвовать практически в любых физиологических процессах” [35]. К термину “метабитики” по существу близок по значению встречающийся в литературе термин “постбиотики”, обозначающие бактериальные продукты, которые в отсутствие жизнеспособных микробных клеток могут иметь сходное с ними действие на сигнальные пути и различные барьерные функции в организме. В качестве примеров таких микробных продуктов могут быть бактериоцины, органические кислоты, этанол, диацетил [29, 30, 35, 43]. Примерами метабитиков служат убитые нагреванием клетки пробиотических бактерий, микробный полисахарид А, образуемый *Bacteroides fragilis*, модулирующий функцию иммунной системы и защищающий (в эксперименте на мышках) от колита, вызванного *Helicobacter hepaticus*,

препарат скелетон P-CWS (часть клеточной стенки *Propionibacterium acne*), который активирует цитотоксическую активность макрофагов и тем самым оказывает антираковое влияние [30].

По мнению авторов, данному выше определению метабиотиков в целом соответствуют образующие микроводорослями ценные с точки зрения улучшения телесного и психического здоровья людей продукты, в частности, каротиноиды (β -каротин, астаксантин, ликопин, лютеин, зеаксантин, катаксантин, виолаксантин, фукоксантин и др.), хлорофиллы, фикобилипротеины (особенно фикоцианин, аллофикоцианин, фикоэритрин), углеводы (в частности, β -глюкан, фукоидан и другие сульфатированные полисахариды), липиды, особенно триацилглицериды с НЖК, витамины, растительные гормоны (ауксины, цитокинины и др.) и прочие регуляторные молекулы, ионы K^+ , Na^+ , Mn^{2+} , Ca^{2+} и другие ценные компоненты [5, 12, 13, 16–18, 24]. Отметим, например, что НЖК способствуют излечению сердечно-сосудистых заболеваний и гипертензии [13], тромбоза коронарных сосудов сердца, злокачественных опухолей, астмы, воспалительных заболеваний кишечника, а также психических расстройств – шизофрении и тревожных состояний [15].

Таким образом, настоящая работа посвящена актуальной информации о практическом применении микроводорослей, включая цианобактерии, в качестве средства для лечения и профилактики различных заболеваний, укрепления здоровья, борьбы со старением. Несмотря на отсутствие достаточных данных о приживаемости культур полезных микроводорослей в желудочно-кишечном тракте человека и животных, мы вправе констатировать, что многие культуры водорослей вполне соответствуют многим важным критериям пробиотиков, а некоторые их компоненты (например, полисахариды) могут служить “сырьем” для производства коротких фрагментов, используемых в качестве пребиотиков или иметь самостоятельную лекарственную и диетическую ценность в роли метабиотиков, как их оценивал Б.А. Шендеров [35, 36].

Исследование проведено в рамках Программы развития Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова “Будущее планеты и глобальные изменения окружающей среды”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kay R.A., Barton L.L., Kay R.A. // Crit. Ver. Food Sci. Nutr. 1991. V. 30. P. 37–41.
2. Norton T.A., Melkonian M., Andersen R.A. Algal biodiversity // Phycologia. 1996. V. 35. P. 308–326.
3. Spalore P., Joannis-Cassan C., Duran E., Isambert A. // J. Biosci. Bioeng. 2006. V. 101. P. 87–96.
4. Варфоломеев С.Д., Вассерман Л.А. // Биотехнология. 2011. № 2. С. 9–33.
5. Balasubramaniam V., Gunasegavan R.D., Mustar S., Lee J.C., Mohd Noh M.F. // Molecules. 2021. V. 26. P. 943. <https://doi.org/10.3390/molecules26040943>
6. Sompura Y., Chayadevi H., Vaishnavi G., Karthik M., Ashokkumar K. // J. Curr. Opin. Crop Sci. 2021. V. 2. № 3. P. 384–390.
7. Ronga D., Biazzi E., Parati K., Carminati D., Carminati E., Tava A. // Agronomy. 2019. V. 9. P. 192. <https://doi.org/10.3390/agronomy9040192>
8. Егоров Н.С., Олескин А.В., Самуилов В.Д. Биотехнология: проблемы и перспективы. М: Высшая школа, 1987. 159 с.
9. Springham D., Springham G., Moses V., Cape R.E. Biotechnology: The Science and the Business. Boca Raton: CRC Press, 1999. P. 1
10. Дидович С.В., Москаленко С.В., Темралева А.Д., Ханчаева С.А. // Вopr. соврем. альгологии. 2017. № 2. № 14. <https://algology.ru/1170>.
11. Fabris M., Abbriano R.M., Pernice M., Sutherland D.L., Caommault A.S., Hall C.C. et al. // Front. Plant. Sci. 2020. V. 11. P. 279. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00279>
12. Khavari F., Saidijam M., Taheri M., Nouri F. // Mol. Biol. Rep. 2021. V. 48. P. 4757–4765. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06422-w>
13. Camacho F., Macedo A., Malcata F. // Mar. Drugs. 2019. V. 17. P. 312. <https://doi.org/10.3390/md17060312>
14. Patel A.K., Singhanian R.R., Awasthi M.K., Varjani S., Bhatia S.K., Tsai M.-L. et al. // Microb. Cell. Fact. 2021. V. 20. P. 112. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01601-7>
15. Naruka M., Khadka M., Upadhyay S., Kumar S. // Octa J. Biosci. 2019. V. 7. № 1. P. 1–5.
16. Sathasivam R., Ki J.-S. // Mar. Drugs. 2018. V. 16. P. 26. <https://doi.org/10.3390/md16010026>
17. Fu W., Nelson D., Yi Z., Xu M., Khraiweh B., Jijakli K. et al. // Stud. Natural Prod. Chem. 2017. V. 54. P. 199–225. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63929-5.00006-1>
18. Choo W.-T., Teoh M.-L., Phang S.-M., Convey P., Yap W.-H., Goh B.-H., Beardall J. // Front. Pharmacol. 2020. V. 11. P. 1086. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01086>
19. Scieszka S., Klewicka E. // Crit. Rev. Food Sci. Nut. 2019. V. 59. № 21. P. 3538–3543. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1496319>
20. Caporgno M.P., Mathys A. // Front. Nutr. 2018. V. 5. P. 58. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00058>
21. Safi C., Zebib B., Merah O., Pontalier P.-Y., Vaca-Garcia C. Morphology, Composition, Production, Processing and Applications of *Chlorella vulgaris*: A review // Renewable and Sustainable Energy Reviews. 2014.

- V. 35. P. 265–278.
doi.org/10.1016/j.rser.2014.04.007
22. *Mourelle M.L., Gómez C.P., Logido J.L.* // *Cosmetics*. 2017. V. 4. P. 46.
https://doi.org/10.3390/cosmetics4040046
 23. *Kumudha A., Selvakumar S., Dilshad P., Vaidyanathan G., Thakur M.S., Sarada R.* // *Food Chem.* 2015. V. 170. P. 316–320.
 24. *Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E.* // *Saudi J. Biol. Sci.* 2019. V. 26. № 4. P. 709–722.
https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.11.003
 25. *Pack H.J., Lee Y.J., Ryu H.K., Kim M.Y., Chung H.W., Kim W.Y.* // *Ann. Nutr. Metab.* 2008. V. 52. P. 322–328.
 26. *Rao A., Briskey D., Nalley J.O., Ganuza E.* // *Nutrients*. 2020. V. 12. P. 1869.
https://doi.org/10.3390/nu12061869
 27. *Dawczynski C., Dittrich M., Neumann T., Goetze K., Welzel A., Oelzner P. et al.* // *Clin. Nutr.* 2018. V. 37. P. 494–504. doi.org/
https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.021
 28. *Самуилов В.Д., Олескин А.В.* Технологическая биоэнергетика. М.: Издательство МГУ, 1994. 192 с.
 29. *Oleskin A.V., Shenderov B.A.* Microbial Communication and Microbiota-Host interactions: Biomedical, Biotechnological, and Biopolitical implications. Hauppauge (N.Y.): Nova Science Publishers, 2020. 371 p.
 30. *Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С.* Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. М.: Издательство МГУ, 2020. 286 с.
 31. *Ramana K.V., Xavier J.R., Sharma R.K.* // *Pharm. Biotechnol. Curr. Res.* 2017. V. 1. № 1. P. 5.
https://www.imedpub.com/pharmaceutical-biotechnology-current-research
 32. *Yan N., Fan C., Chen Y., Hu Z.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 6. P. 962.
https://doi.org/10.3390/ijms17060962
 33. *Park Y.W.* Bioactive Compounds in Milk and Dairy Products. Hoboken (N.J.): John Wiley & Sons, 2009. 397 p.
 34. Probiotics in food. Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation. World Health Organization, Rome: FAO and WHO, 2006. 56 p. ISBN: 92-5-105513-0.
 35. *Шендеров Б.А., Синуца А.В., Захарченко М.М.* Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. Спб.: Крафт, 2017. 80 с.
 36. *Shenderov B.A., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M., Lang C.* Metabiotics. Present State, Challenges and Perspectives. Switzerland: Springer Nature, 2020. 123 p.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-34167-1
 37. *Shenderov B.A.* // *Anaerobe*. 2011. V. 17. P. 490–495.
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.009
 38. *Shenderov B.A.* The microbiota as an Epigenetic Control Mechanism. Chapter 11 // *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. 1st Ed. / Ed. L. Nibali, B. Henderson. J. Wiley & Sons, 2016. P. 179–197.
 39. *Oleskin A.V., Shenderov B.A.* // *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2019. V. 11. № 4. P. 1071–1085.
https://doi.org/10.1007/s12602-019-09583-0
 40. *Perković L., Djedović E., Vujović T., Baković M., Paradžik T., Což-Rakovac R.* // *Marine Drugs*. 2022. V. 20. P. 142.
https://doi.org/10.3390/md200220142
 41. *Ahn N.L.* Health-promoting Microbes in Traditional Vietnamese Fermented Foods: a review // *Food Science and Human Wellness*. 2015.
https://doi.org/10.1016/j.fshw.2015.08.009
 42. *Boddu R.S., Divakar K.* // *Microbial Biotechnology*. V. 2 Application in Food and Pharmacology / Ed. J. K. Patra, G. Das, H.-S. Shin. Singapore: Springer Nature Singapore Pte, 2018. P. 23–38.
 43. *Kerry R.G., Pradhan P., Samal D., Gouda S., Das G., Shin H.-S., Patra J.K.* // *Microbial Biotechnology*. V. 2. Application in Food and Pharmacology. / Ed. J. K. Patra, G. Das, H.-S. Shin. Singapore: Springer Nature Singapore Pte., 2018. P. 141–152.
 44. *Planas M., Vázquez J.A., Novoa B. J.* *Coast. Life Med.* 2015. V. 3. P. 925–930.
https://doi.org/10.12980/JCLM.3.2015J5-174
 45. *Pacheco-Vega J.M., Cadena-Roa M.A., Leyva-Flores J.A., Zavala-Leal O.I., Pérez-Bravo E., Ruiz-Velazco J.M.J.* // *Aquac. Rep.* 2018. V. 11. P. 24–30.
https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2018.05.003
 46. *Souza F.P., de Lima E.C.S., Urrea-Rojas A.M., Suphonski S.A., Facimoto C.T., Bezerra Júnior J.d.S. et al.* // *PLoS ONE* 2020. V. 15. P. e0226977. doi.org/
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226977
 47. *Cantú-Bernal S., Domínguez-Gómez M., Medina-Peraza I., Aros-Uzarraga E., Ontiveros N., Flores-Mendoza L. et al.* // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. P. 875.
https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.008
 48. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3 Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ, 2001. 288 с.
 49. *Шендеров Б.А.* // *Метаморфозы*. 2014. № 5. С. 72–80.
 50. *Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В.* // *Неврология*. 2016. № 1. С. 7–13.
 51. *Hamed I., Özogul F., Özogul Y., Regenstein J.M.* // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2015. V. 14. P. 446–465.
https://doi.org/10.1111/1541-4337.12136
 52. *Beheshtipour H., Mortazavian A.M., Haratian P., Khosravi-Darani K.* // *Eur. Food Res. Technol.* 2012. V. 235. P. 719–728.
https://doi.org/10.1007/s00217-012-1798-4
 53. *Beheshtipour H., Mortazavian A.M., Mohammadi R., Sohravandi S., Khosravi-Darani K.* // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2013. V. 12. P. 144–154.
 54. *Patel S., Goyal A.* // *Biotech.* 2012. V. 2. P. 115–125.
https://doi.org/10.1007/s13205-012-0044-x
 55. *Gupta C.* // *J. Microbiol. Exp.* 2017. V. 4. P. 1–4.
https://doi.org/10.15406/jmen.2017.04.00120
 56. *Remize M., Brunel Y., Silva J.L., Berthon J.-Y., Filaire E.* // *Mar. Drugs*. 2021. V. 19. P. 113.
https://doi.org/10.3390/md19020113
 57. *Mélo R.C.S., de Souza Santos L.P., Brito A.P.M., de Andrade Gouveia A., Marçal C., Cavalli R.O.* // *Aquac.*

- Res. 2016. V. 47. P. 3934–3941.
<https://doi.org/10.1111/are.12843>
58. *Ahmad S., Pandey A., Pathak V.V., Tyagi V.V., Kothari R.* // Bioremediation of Industrial Waster for Environmental Safety / Eds. R.N. Bharagava, G. Saxena. Singapore: Springer Nature, 2020. P. 53–76.
https://doi.org/10.1007/978-981-13-3426-9_3
59. *Das P.K.* // Def. Life Sci. J. 2018. V. 3. № 2. P. 190–196.
<https://doi.org/10.14429/dlsj.3.11346>
60. *Peng F.Q., Ying G.G., Yang D., Liu S., Lai H.J., Liu Y.S. et al.* // Chemosphere. 2014. V. 95. P. 581–588.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.10.013>
61. *Raposo M.F.D.J., de Morais A.M.M.B., de Morais R.M.S.C.* // Mar. Drugs. 2015. V. 13. P. 5128–5155.
<https://doi.org/10.3390/md13085128>
62. *Raposo M.F.D.J., de Morais A.M.M.B.* // Life Sci. 2015. V. 125. P. 32–41.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.09.018>
63. *Harari A., Abecassis R., Relevi N., Levi Z., Ben-Amotz A., Kamari Y., Harats D., Shaish A.* // BioMed. Res. Int. 2013. V. 2013. P. 169517.
<https://doi.org/10.1155/2013/169517>
64. *Harari A., Melnikov N., Kandel Kfir M., Kamari Y., Mahler L., Ben-Amotz A., Harats D., Cohen H., Shaish A.* // Nutrients. 2020. V. 12. P. 1625.
<https://doi.org/10.3390/nu12061625>
65. *Winwood R.J.* // OCL. 2013. V. 20. P. D604.
<https://doi.org/10.1051/ocl/2013030>
66. *Олескин А.В., Постнов А.Л.* // Вестник Московского ун-та. Сер. 16: Биология. 2022. Т. 77. № 1. С. 9–15.
67. *Oleskin A.V., Postnov A.L., Boyang C.* // J. Pharm. Nutr. Sci. 2021. V. 11. P. 49–53.
<https://doi.org/10.29169/1927-5951.2021.11.07>
68. *Oleskin A.V., Postnov A.L., Boyang C.* // J. Pharm. Nutr. Sci. 2021. V. 11. P. 144–150.
<https://doi.org/10.29169/1927-5951.2021.11.17>
69. *Boyang C., Oleskin A.V., Vlasova T.* // J. Pharm. Nutr. Sci. 2020. V. 10. P. 88–91.
<https://doi.org/10.29169/1927-5951.2020.10.03.2>
70. *Roshchina V.V.* // Microbial Endocrinology: interkingdom signaling in infectious disease and health / Eds. M. Lyte, P.P.E. Freestone. N.Y.: Springer. 2010. P. 17–52.
71. *Roshchina V.V.* // Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. / Ed. M. Lyte. N.Y.: Springer. 2016. P. 25–72.
72. *Martínez Andrade K.A., Lauritano C., Romano G., Iancora A.* // Mar. Drugs. 2018. V. 16. P. 165.
<https://doi.org/10.3390/md16050165>
73. *Prabakaran G., Sampathkumar P., Kavisri M., Moovendhan M.* // Int. J. Biol. Macromol. 2020. V. 153. P. 256–263.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.009>
74. *Liu Y., Xu L., Cheng N., Lin L., Zhang C.* // J. Appl. Phycol. 2000. V. 12. P. 125–130.
75. *Hao S., Yan Y., Li S., Zhao L., Zhang C., Liu L., Wang C.* // Mar. Drugs. 2018. V. 16. № 6. P. 178.
<https://doi.org/10.3390/md16060178>
76. *Hao S., Li S., Wang J., Yan Y., Ai X., Zhang J., Ren Y., Wu T., Liu L., Wang C.* // Cells. 2019. V. 8. P. 588.
<https://doi.org/10.3390/cells8060588>
77. *Gantar M., Dhandayuthapani S., Rathinavelu A.* // J. Med. Food. 2012. V. 15. P. 1091–1095.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0123>
78. *Deniz I., García-Vaquero M., Imamoglu E.* // Microalgae-based Biofuels and Bioproducts. Amsterdam; Elsevier, 2017. P. 429–460.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101023-5.00018-2>
79. *Riccio G., Lauritano C.* // Mar. Drugs. 2020. V. 18. P. 2.
<https://doi.org/10.3390/md18010002>
80. *Singh S.D., Dwivedi V., Sanyal D., Dasgupta S.* // IJCRT. 2020. V. 8. № 9.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16527.41127>
81. *Jacob-Lopes E., Maroneze M.M., Deprá M.C., Sartori R.B., Dias R.R., Zepka L.Q.* // Curr. Opin. Food Sci. 2018. V. 25. P. 1–7.
<https://doi.org/10.3390/md17060312>
82. *Gomez-Zorita S., Trepiana J., Gonzalez-Aruo M., Aguiru L., Milton-Laskibar J., Gonzalez M. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 41.
<https://doi.org/10.3390/ijms2101004110.1016/j.cofs.2018.12.003>
83. *van de Wouw M., Schellekens H., Dinan T.G., Cryan J.F.* // J. Nutrition. 2017. V. 147. P. 727–745.
<https://doi.org/10.3945/jn.116.240481>
84. *Metchnikoff É.* Etudes sur la nature humaine; essai de philosophie optimiste. Paris: Masson & Cis, 1904.
85. *Bo-tang W., Xiang W.-Z., Cheng-kui Z.* // Chinese J. Oceanol. Limnol. 1998. V. 16. P. 152–157.
<https://doi.org/10.1007/BF02849094>
86. *Kranz S.* // Kurier. 2018. kurier.at/chronik/oberoesterreich/die-chlorella-algen-heilen-den-darm/400095401.
87. *Guzmán S., Gato A., Calleja J.M.* // Phytother. Res. 2001. V. 15. P. 224–230.
<https://doi.org/10.1002/ptr.715>
88. *Guzmán S., Gato A., Lamela M., Freire-Garabal M., Calleja J.M.* // Phytother. Res. 2003. V. 17. P. 665–670.
<https://doi.org/10.1002/ptr.1227>
89. *O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F.* // Behav. Brain Res. 2015. V. 277. P. 32–48.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
90. *Karima F.N., Sarto M.* // Biogenesis. 2019. V. 7. № 1. P. 44–53.
<https://doi.org/10.242253/BIO.V711.7292>
91. *Belkaid Y., Hand T.* // Cell. 2014. V. 157. № 1. P. 121–141.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
92. *Liang S., Wu X., Jin F.* // Frontiers in Integrative Neurosciences. 2018. V. 12. Art. 33. P. 1–24.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00033>
93. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 11–19.
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19>
94. *Cryan J.F., Dinan T.G.* // Nature Rev. Neurosci. 2012. V. 13. P. 701–712.
<https://doi.org/10.1038/nrn3346>

95. Cryan J.F., O'Ryordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme V. et al. // *Physiol. Rev.* 2019. V. 99. № 4. P. 1877–2013.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
96. Parashar A., Udayabanu M. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. V. 26. P. 78–91.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.002>
97. Bravo J.A., Forsythe P., Chew V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 16050–16055.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
98. Lyte M. // *Plos Pathogen.* 2013. V. 9. № 11. P.e1003726.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003726>
99. Montiel-Castro A.J., Gonzalez-Cervantes R.M., Bravo-Ruiseco G., Pacheco-Lopez G. // *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2013. V. 7.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00070>
100. Jena J., Subudhi E. // *The Role of Microalgae in Wastewater Treatment.* /Eds. L. Suckla, E. Subudhi, D. Pradham. Singapore: Springer, 2019. P. 99–114.
https://doi.org/10.1007/978-981-13-1586-2_8
101. Pineiro M., Asp N.G., Reid G., Macfarlane S., Morelli L., Brunser O., Tuohy K. // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. V. 42. P. S 156–159.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817f184e>
102. Norris V., Molina F., Gewirtz A.T. // *J. Bacteriol.* 2013. V. 195. P. 411–416.
<https://doi.org/10.1128/JB.01384-12>

Microalgae in Terms of Biomedical Technology: Probiotics, Prebiotics, and Metabiotics

A. V. Oleskin^{a,*} and Cao Boyang^b

^a *Moscow State University, General Ecology and Hydrobiology Department, Biology Faculty, Moscow, Russia*

^b *MSU-BIT Joint University, Shenzhen, China*

**e-mail: oleskiny@yandex.ru*

Green, red, brown, and diatomic algae, as well as cyanobacteria, have been in the focus of attention of scientists and technologists for over five decades. This is due to their importance in the capacity of efficient and economical producers of food additives, cosmetics, pharmaceuticals, biofertilizers, biofuels, and wastewater bioremediation agents. Recently, the role of microalgae has increasingly been considered in terms of their probiotic function, i.e. of their ability to normalize the functioning of the microbiota of humans and agricultural animals and to produce biologically active substances, including hormones, neurotransmitters, and immunostimulators. A separate brief subsection of the review deals with the potential functions of microalgae with respect to the brain and psyche, i.e. in the capacity of psychobiotics. Moreover, algal polysaccharides and some other compounds can be broken down to short fragments that will stimulate the development of useful intestinal microorganisms, i.e. function as efficient prebiotics. Finally, many components of microalgal cells and chemical agents produced by them can exert important health-promoting effects per se, which enables considering them as potentially valuable metabiotics (the term preferred by late Prof. B.A. Shenderov) that are alternatively denoted as postbiotics in the literature.

Keywords: microalgae, aquatic ecosystems, biotechnology, biofuel, functional nutrition, biological fertilizers, wastewater treatment, bioremediation, cosmetics, pharmacology, neurotransmitters, immunostimulators, probiotics, psychobiotics, prebiotics, metabiotics