

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.32:616-008

**ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ХЛОРОФИЛЛОВ ПРИ НАИБОЛЕЕ УГРОЖАЮЩИХ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ****Колдаев В.М.**

*Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии
Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток,
e-mail: kolvm42@rambler.ru*

Хлорофиллы, зеленые пигменты растений, проявляют антиоксидантную активность и снижают риски метаболических нарушений при окислительном стрессе у людей и животных. Цель работы состояла в анализе публикаций о лечебно-профилактических возможностях хлорофиллов. Произведен поиск в библиографических базах данных Web of Science, Scopus, Medline, Google Scholar, Library за последние 10 лет наиболее валидных публикаций по применению хлорофиллов в онкологии, при ожирении и нейродегенерации. Проведенный анализ показал, что лечебно-профилактические эффекты хлорофилла и его производных обусловлены в основном их антиоксидантными свойствами, при этом коррекция последствий окислительного стресса может быть использована для профилактики абдоминального ожирения, а хлорофилл-индуцированный апоптоз раковых клеток – для снижения риска канцерогенеза. Хлорофиллы купируют явления деменции благодаря снижению последствий окислительного стресса, который является основным фактором в генезе повреждения нейронов головного мозга. Вместе с тем недостаточно разработаны дозировки хлорофиллов и отсутствуют сравнения лечебных эффектов с известными лекарственными препаратами. Широкое внедрение хлорофиллов в лечебную практику затрудняется высокой их лабильностью и деградацией под действием технологических факторов. Будущие исследования должны быть направленными на разработку устойчивых хлорофилл-содержащих фитопрепаратов с определением фармакодинамических параметров.

Ключевые слова: антиоксидант, канцерогенез, ожирение, деменция

Статья соответствует общей тематике ФНЦ ДВО РАН «Интродукция, экология и охрана флоры и фауны юга Дальнего Востока России», выполнена согласно государственному заданию Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 124012200183-8).

**THERAPEUTIC AND PREVENTIVE EFFECTS OF CHLOROPHYLLS
IN THE MOST THREATENING PATHOLOGICAL CONDITIONS****Koldaev V.M.**

*Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch
of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, e-mail: kolvm42@rambler.ru*

Chlorophylls, green pigments of plants, exhibit antioxidant activity and reduce the risk of metabolic disorders during oxidative stress in humans and animals. The aim of the work was to analyze publications on the therapeutic and prophylactic capabilities of chlorophylls. A search was conducted in the bibliographic databases Web of Science, Scopus, Medline, Google Scholar, Library for the most valid publications on the use of chlorophylls in oncology, obesity and neurodegeneration over the past 10 years. The conducted analysis showed that the therapeutic and prophylactic effects of chlorophyll and its derivatives are mainly due to their antioxidant properties, while the correction of the consequences of oxidative stress can be used to prevent abdominal obesity, and chlorophyll-induced apoptosis of cancer cells to reduce the risk of carcinogenesis. Chlorophylls alleviate the symptoms of dementia by reducing the effects of oxidative stress, which is the main factor in the genesis of damage to brain neurons. At the same time, the dosages of chlorophylls have not been sufficiently developed and there are no comparisons of the therapeutic effects with known drugs. The wide introduction of chlorophylls into medical practice is hampered by their high lability and degradation under the influence of technological factors. Future research should be aimed at developing stable chlorophyll-containing phytopreparations with determination of pharmacodynamic parameters.

Keywords: antioxidant, carcinogenesis, obesity, dementia

The article corresponds to the general theme of the Federal Scientific Center of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, e-mail: kolvm42@rambler.ru RAS «Introduction, ecology and protection of flora and fauna of the southern Far East of Russia», completed according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (topic No. 124012200183-8).

Введение

Хлорофиллы (Хл), зеленые пигменты циклической тетрапиррольной химической природы с центральным атомом Mg, являющиеся основными компонентами фото-

синтетических систем, ингибируют свободные радикалы и проявляют высокую антиоксидантную активность (АОА), в высших растениях встречаются в двух структурно близких разновидностях – хлорофилл-а

и хлорофилл-*b* [1, с. 2]. Когда было обнаружено, что при потреблении обогащенной Хл растительной пищи снижаются риски хронических заболеваний, интересы медицины к этим пигментам значительно возросли. Однако результаты публикаций о лечебных эффектах Хл распечатаны в многочисленных разнообразных изданиях, и для анализа требуются специальные подборки, хотя бы по основным аспектам поддержания здоровья, что послужило поводом настоящего обзора.

Цель работы состояла в обзоре и анализе публикаций о лечебно-профилактических возможностях Хл при наиболее угрожающих патологических состояниях.

Материалы и методы исследования

Был произведен поиск в библиографических базах Web of Science™, Scopus®, Medline, Google Scholar и Library, просмотрено 68 источников, для анализа отобрано 12 наиболее валидных публикаций, отображающих результаты применения Хл в онкологии, при ожирении и нейродегенерации (НД).

Результаты исследования и их обсуждение

Канцерогенез – важная проблема мировой медицины, усложняющаяся высокой системной токсичностью традиционных химиотерапевтических препаратов. Поиски подавляющих развитие опухоли и при этом малотоксичных агентов ведутся в ряду антиоксидантов, в том числе среди Хл. В ранее проведенных (1995–2008 гг.) экспериментальных исследованиях было обнаружено, что Хл замедляет развитие рака кожи аутобредных мышей и защищает от биомаркеров канцерогенеза в печени и толстой кишке крыс. Предполагалось, что противоопухолевые свойства Хл обусловлены образованием его комплексов с канцерогенами, при этом снижается активность последних и индуцируется апоптоз раковых клеток. Далее показано, что Хл задерживает развитие рака легких, а при экспериментальном раке поджелудочной железы дериваты хлорофилла оказывают антипролиферативное действие, существенно изменяя окислительно-восстановительную среду раковых клеток, благодаря своей АОА [1, с. 4].

В онкологии находят применение богатые Хл ростки пшеницы обыкновенной (*Triticum aestivum* L.). Препараты из них в виде соков, таблеток и порошков в лабораторных исследованиях *in vitro* показали антиканцерогенный эффект и определили его возможный механизм как апоптоз раковых клеток; в клинических испытаниях

продemonстрировали снижение последствий окислительного стресса и синергизм с химиотерапевтическими средствами, достоверно повышая их эффективность и ослабляя побочные эффекты, что, по мнению авторов [2], указывает на перспективность использования указанных препаратов в качестве дополнительных средств профилактики и лечения рака.

В последние годы интенсивно развивается так называемая «фотодинамическая терапия» (ФДТ), представляющая собой двухэтапное лечение, включающее введение больному фотосенсибилизирующего препарата и облучение активирующим светом с определенной длиной волны, что в сочетании с молекулярным кислородом вызывает гибель облученных клеток. В онкологии в качестве фотосенсибилизатора используется, как правило, Хл, модифицированный заменой центрального атома Mg на Zn или Cu, что повышает хлорофилловую АОА в несколько раз, и наноинкапсулированный в полимер (например, в белок), который вводится в опухоль. Затем пораженные ткани облучаются светом с длиной волны, соответствующей или близкой к максимуму поглощения Хл (обычно красное лазерное излучение). Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света приводит к фотохимическим реакциям, обеспечивающим гибель клеток [1, с. 6]. В экспериментах модифицированный инкапсулированный Хл, взятый в качестве фотосенсибилизатора, сохранялся в плазме онкологических больных до 6 недель, не проявляя токсичности, и ФДТ успешно использовалась при лечении рака легких. В случаях рака мочевого пузыря человека после сеансов ФДТ наблюдались клетки с карнопикнозом, фрагментацией ядра, конденсацией хроматина, набуханием митохондрий, вакуолизацией цитоплазмы и с другими типичными признаками апоптоза раковых клеток; кроме того, ФДТ предотвращала метастазирование, что в онкологии немаловажно [3]. Противоопухолевый эффект ФДТ с применением модифицированного Хл, инкапсулированного в полимер стирола и малеиновой кислоты, продемонстрированный на моделях саркомы мышей S180 и толстой кишки C26, а также мочевого пузыря человека, обеспечивался ингибированием супероксиддисмутазы при наличии активных форм кислорода [4].

Немаловажной проблемой современной медицины является прогрессирующий рост контингентов людей с избыточной массой тела, страдающих ожирением, возникающим в основном при гиподинамии, усиленном питании или вследствие патологиче-

ских расстройств обмена. В ряде работ описаны попытки использования Хл для борьбы с ожирением. Так, в экспериментах *in vitro* на культуре жировых клеток 3T3-L1 показано, что Хл, экстрагированный из людвиги восьмидольной (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) и очищенный до 99,4 %, эффективно подавлял рост и индуцировал апоптоз адипоцитов за счет интенсификации «рецептора смерти» CD95 (APO/CD95), а также снижения уровня регуляторных белков Bax, Bcl-2 и активации протеолитического фермента каспазы-3, что подтверждается фрагментацией ДНК; одновременный анализ распределения клеточного цикла показал, что Хл при концентрации 30 нМ в культуральной жидкости вызывает зависящее от времени увеличение апоптотических клеток, а прогрессирование клеточного цикла останавливается в фазе покоя G0/G1 [5]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что проапоптотические и регуляторные белки вместе с протеолитическими ферментами играют значительную роль в вызванном Хл апоптозе адипоцитов, при этом молекулярной мишенью адипогенеза является апоптозный антиген PPAR. Таким образом, Хл может оказывать ингибирующее действие на накопление липидов и подавление дифференциации адипоцитов посредством снижения экспрессии апоптозного антигена.

В других работах продемонстрировано, что Хл, полученный ультразвуковой экстракцией из микроводоросли спироулы большой (*Arthrospira* Sitzenberger ex Gomont), подавлял адипогенез и липогенез и оказывал противоожирительное действие в преадипоцитах культуры 3T3-L1 в результате блокирования экспрессии ключевых адипогенных и липогенных белков, таких как C/EBP α , PPAR γ и P2 во время дифференциации, при этом снижались масса тела, жировая масса, содержание триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови мышей, получавших ВЖД [6]. В экспериментах на крысах Sprague-Dawley, получавших ВЖД (46 % жира, 18 % белка и 36 % углеводов), выявлено, что добавление тилакоидов 0,33 г/грамм корма сопровождается уменьшением аппетита, снижением времени опорожнения желудка и потерей массы тела, по-видимому, в результате модуляции микрофлоры кишечника [7].

Естественную тревогу педиатров вызывают избыточная масса и ожирение детей, что указывает на необходимость разработки профилактических «противоожирительных» стратегий, начиная с самого раннего возраста. Первые попытки апробации указанных разработок проведены в экспери-

менте на самцах мышей C57BL/6J в возрасте трех недель, содержащихся в свободных от патогенов условиях, где показано, что при ВЖД (60 % ккал на долю жиров) ежедневное введение Хл, экстрагированного из листьев шпината огородного (*Spinacia oleracea* L.) в дозе 0,18 мг/10 г массы тела снижает такие показатели ожирения, как масса тела, накопление белой жировой ткани, содержание липидов в сыворотке крови, толерантность к глюкозе, способствует здоровому контролю массы тела и подавляет развитие явлений ожирения в позднем возрасте [8].

Считается, что микрозелень (редька, амарант, капуста), с высоким содержанием Хл и др. биологически активных веществ, но с малым количеством сахаров наиболее полезны для антиожирительной профилактики и рекомендуется ежедневное употребление в качестве суперпродуктов или функционального питания [9].

В настоящее время почти 50 млн людей во всем мире страдают от деменции, а по оценкам ВОЗ из-за возрастных, неблагоприятных экологических обстоятельств и наследственных факторов ожидается к 2030 г. увеличение этого контингента в 1,5 раза, среди которых болезнь Альцгеймера (БА) будет занимать 60–70 % [10]. Основной причиной развития и прогрессирования НД служит оксидативный стресс, возникающий при дисбалансе между повышенной выработкой свободных радикалов и антиоксидантной защитой организма и вовлекающий в силу этого в развитие и прогрессирование нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона. При этом одним из способов оказания Хл нейропротекторного действия, по-видимому, могут являться его антиоксидантные свойства [1, с. 4]. Изучение возможностей Хл в профилактике деменции только начинается. Антиоксидантная активность Хл позволяет нейтрализовать свободные радикалы и уменьшать окислительное повреждение клеток мозга. Купируя последствия окислительного стресса, Хл могут способствовать сохранению структуры и функции нейронов головного мозга, потенциально замедляя начало или прогрессирование НД расстройств. Показано, что предварительное применение Хл оказывало нейропротекторное действие у мышей, подвергнутых церебральной ишемии с последующей реперфузией, уменьшая размеры инфаркта мозга, увеличивая кратковременную память, ослабляя расстройства координации движений и усиливая реакцию бокового толчка, указанные защитные эффекты были

приписаны антиоксидантной активности хлорофиллов [1, с. 16]. В исследованиях последних лет о полном излечении БА, разумеется, не может быть и речи, а только о ее профилактике или купировании симптомов, во всяком случае включение в рацион богатых Хл продуктов способствует здоровью мозга, профилактически обеспечивает защиту от нейродегенеративных расстройств и улучшает когнитивные функции [11].

Особенно высокую профилактическую эффективность при БА и амиотрофическом склерозе [12], потенциального снижения восприимчивости НД оказывают микроводоросли, в частности спирулина большая (*Arthrospira* *Sitzenbergeri* Gomont) и ее препараты, нейтрализующие свободные радикалы, защищающие от снижения когнитивных способностей и потенциально предотвращающие повреждение нейронов [11].

Таким образом, хлорофиллы, благодаря своей АОА, нейтрализуя свободные радикалы, уменьшают окислительное повреждение нейронов головного мозга и тем самым оказывают антиоксидантную защиту при развитии и прогрессировании таких НД заболеваний, как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона.

Заключение

Библиография последнего десятилетия свидетельствует, что Хл и его дериваты, инициируя апоптоз раковых клеток, особенно в экспериментах с ФДТ, оказывают противораковое действие и способствуют снижению рисков онкологической заболеваемости, купируют нарушения процессов метаболизма липидов, задерживают развитие адипоцитов и могут служить потенциальными терапевтическими средствами профилактики абдоминального ожирения, а за счет снижения последствий окислительного стресса, являющегося ведущим фактором в генезе повреждений нейронов головного мозга, проявляют нейрозащиту от деградации, тем самым проявляют лечебно-профилактические свойства в наиболее угрожающих патологических состояниях при употреблении в «чистом» виде или в составе зеленых овощных продуктов. Приведенные выше результаты дают оптимистические прогнозы оздоровительного применения Хл, лечебно-профилактические эффекты которых, судя по опубликованным данным, обусловлены в основном антиоксидантными свойствами. К тому же использование Хл практически весьма несложно при довольно широком распространении этих пигментов в природе, в зеленых растительных продуктах питания.

Однако наряду с многообещающими перспективами нельзя не заметить в первую очередь, что при предложении или вовлечении в лечебный процесс каких-либо агентов необходимы сопоставления их с имеющимися «на сегодня» лекарственными средствами с целью оценки действительной эффективности внедряемого. Какое место, к примеру, занимают Хл по своей антираковой эффективности среди сотен существующих химиотерапевтических средств? Об этом в публикациях умалчивается.

В подобранных публикациях рассматриваются антиожирительные свойства Хл, связанные с его АОА, влияние его на генез адипоцитов или пути обмена жиров в организме только на моделях ВЖД. Но кроме издержек питания развитие ожирения могут вызывать патологические расстройства церебральной или гормональной регуляции обмена, однако в этих аспектах применение Хл в публикациях не затрагивается (вероятно, это связано с затруднениями моделирования на животных, например, «эндокринного» ожирения).

Представления о нейропротекторных эффектах Хл все еще находятся на ранних стадиях, и, конечно, необходимы уточняющие исследования для выяснения механизмов его действия. Имеющиеся данные свидетельствуют пока лишь о том, что включение в рацион продуктов, богатых Хл, может потенциально обеспечивать защиту от НД, что наряду со здоровым образом жизни имеет, безусловно, большое значение для здоровья головного мозга.

Немаловажно отметить и то, что в зеленых растительных пищевых продуктах, скажем, в листьях кроме Хл на самом деле присутствуют и другие разнообразные биологически активные вещества, например, антиоксиданты (каротиноиды, антоцианы), которые могут вносить свой вклад в генез патологических состояний, однако в подавляющем большинстве проанализированных публикаций это, как правило, не оговаривается. Кроме того, поскольку Хл нерастворим в воде, то становятся важными вопросы его биодоступности и преобразования в желудочно-кишечном тракте при переваривании зеленой растительной пищи, а также его устойчивости в условиях технологической обработки растительного сырья, что изучено недостаточно полно.

Учитывая указанное, судить о действительной эффективности Хл в практической медицине пока затруднительно. Отсутствие надежных клинических испытаний и последующих исследований на людях также приводит к необходимости уточнения реальных

лечебных свойств Хл. Но все же отмеченные пробелы и недоработки в исследованиях не должны затемнять потенциальную полезность использования Хл, а более углубленные тщательные исследования следует продолжать, хотя бы уже по тому, что эти пигменты – неперенная составляющая нашего повседневного питания и знать их действительное воздействие на организм совершенно необходимо.

В завершение работы можно сделать такие выводы:

1. Лечебно-профилактические эффекты Хл и его дериватов обусловлены в основном их антиоксидантными свойствами.

2. Устранение последствий окислительного стресса с помощью Хл может быть полезным в лечебно-профилактических мероприятиях при абдоминальном ожирении, а вызываемый апоптоз раковых клеток – для профилактического снижения рисков канцерогенеза.

3. Хлорофиллы оказывают нейрозащиту за счет уменьшения напряженности окислительного стресса – ведущего фактора в генезе повреждений нейронов головного мозга.

4. Будущие исследования должны быть направленными на разработку устойчивых хлорофилл-содержащих фито-препаратов, для оценки эффективности которых необходимы клинические испытания и сопоставления с соответствующими лекарственными средствами согласно фармакологических закономерностям.

Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов при публикации настоящей статьи и неправомерного использования объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Список литературы

1. Martins T., Barros A.N., Rosa E., Antunes L. Enhancing health benefits through chlorophylls and chlorophyll-rich agro-food: A comprehensive review // *Molecules*. 2023. Vol. 28, Is. 14. P. 5344–5376. DOI: 10.3390/molecules28145344.
2. Bar-Sela G., Miri C., Eran B.-A., Ron E. The Medical use of wheatgrass: Review of the gap between basic and clinical applications // *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2015. Vol. 15, Is. 12. P. 1002–1010.
3. Zhuo Z., Song Z., Ma Z., Zhang Y., Xu G., Chen G. Chlorophyllin e6-mediated photodynamic therapy inhibits proliferation and induces apoptosis in human bladder cancer cells // *Oncology reports*. 2019. Vol. 41, Is. 4. P. 2181–2193. DOI: 10.3892/or.2019.7013.
4. Islam W., Tsutsuki H., Rahman A., Harada A., Zhang T., Ono K., Islam R., Hossen F., Niidome T., Sawa T., Fang J. Styrene maleic acid polymer-encapsulated chlorophyll as a stable micellar nanoprobe for advanced anticancer photodynamic therapy // *ACS Applied polymer materials*. 2023. Vol. 5, Is. 12. P. 10289–10302.
5. Wu S.-J., Ng L.-T., Wang G.-H., Huang Y.-J., Chen J.-L., Sun F.-M. Chlorophyll a, an active anti-proliferative compound of *Ludwigia octovalvis*, activates the CD95 (APO-1/CD95) system and AMPK pathway in 3T3-L1 cells // *Food and chemical toxicology*. 2010. Vol. 48, Is. 2. P. 716–721. DOI: 10.1016/j.fct.2009.12.001.
6. Seo Y.J., Kim K.J., Choi J., Koh E.J., Lee B. Y. *Spirulina maxima* extract reduces obesity through suppression of adipogenesis and activation of browning in 3T3-L1 cells and high-fat diet-induced obese mice // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Is. 6. P. 712–727. DOI: 10.3390/nu10060712.
7. Stenblom E.L., Weström B., Linninge C., Bonn, P., Farrell M., Rehfeld J.F., Montelius C. Dietary green-plant thylakoids decrease gastric emptying and gut transit, promote changes in the gut microbial flora, but does not cause steatorrhea // *Nutrition and metabolism*. 2016. Vol. 13, Is. 1. P. 1–9. DOI: 10.1186/s12986-016-0128-4.
8. Li Y., Cui Y., Hu X., Liao X., Zhang Y. Chlorophyll supplementation in early life prevents diet-induced obesity and modulates gut microbiota in mice // *Molecular nutrition and food research*. 2019. No. 1801219. P. 1–13. DOI: 10.1002/mnfr.201801219.
9. Wojdyło A., Nowicka P., Tkacz K., Turkiewicz I.P. Sprouts vs. microgreens as novel functional foods: variation of nutritional and phytochemical profiles and their in vitro bioactive properties // *Molecules*. 2020. Vol. 25, Is. 20. P. 4648–4667. DOI: 10.3390/molecules25204648.
10. Dhanawat M., Malik G., Wilson K., Gupta S., Gupta N., Sardana S. The gut microbiota-brain axis: A new frontier in Alzheimer's disease pathology. *CNS and neurological disorders // Drug targets*. 2025. Vol. 24, Is. 1. P. 7–20. DOI: 10.2174/0118715273302508240613114103.
11. Kumar S., Saha S., Singh K., Singh T., Mishra A.K., Dubey B.N., Singh S. Beneficial effects of spirulina on brain health: A Systematic review // *Current functional foods*. 2025. Vol. 3, Is. 1. P. 1–22. DOI: 10.2174/0126668629269256231222092721.
12. Parameswari R.P., Lakshmi T. Microalgae as a potential therapeutic drug candidate for neurodegenerative diseases // *Journal of biotechnology*. 2022. Vol. 358. P. 128–139. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2022.09.009.