

ІСТОРІЯ БІОХІМІЇ

doi: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.05.141>

ПРАКТИЧНІ РОЗРОБКИ ЛАБОРАТОРІЇ ТЕХНОЛОГІЇ БІОПРЕПАРАТІВ ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ім. О. В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ ЗА ПЕРІОД 1991–2010 рр.

Г. Г. ЛУГОВСЬКА, Р. П. ВІНОГРАДОВА, Н. Е. ЛУГОВСЬКА,
І. Г. ЧЕРНИШ, С. П. ЮРАСОВА, В. М. ДАНИЛОВА

*Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: tto@biochem.kiev.ua*

Неструктурна лабораторія технології біопрепаратів в Інституті була створена за ініціативи дирекції Інституту в 1982 р. під керівництвом кандидата технічних наук Ігоря Федоровича Мішуніна; з листопада 1991 по грудень 2010 рр. лабораторію очолювала провідний науковий співробітник, кандидат біологічних наук Зоя Михайлівна Даценко, яка продовжила справу свого вчителя й наставника – доктора біологічних наук, професора Володимира Петровича Вендта.

Головним науковим напрямом лабораторії було розроблення нових технологій одержання препаратів ліпідно-протеїнової природи, основою яких є ендогенні комплекси біологічно активних речовин (БАР), що входять до складу біомембран різного походження, для їх використання в медицині й сільському господарстві.

Наукові дослідження лабораторії було спрямовано також на вивчення біохімічних основ регуляції структурно-функціонального складу мембран клітин за участю БАР і на з'ясування взаємозв'язку природних фосфоліпідів, до складу яких входять ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), ролі антиоксидантів у регуляції структурно-функціонального стану мембран клітин, визначення молекулярних механізмів дії фосфоліпідів з ω -3 ПНЖК в регуляції



*Завідувач лабораторії, к.б.н.
Зоя Михайлівна Даценко*

внутрішньоклітинного обміну ліпідів у нормі та за патологічних станів.

Практичним результатом наукових досліджень лабораторії на початку роботи лабораторії стала розробка нових способів виділення біологічно активних комплексів ліпідної природи зі специфічною дією із сировини пантів оленів і сільськогосподарських тварин з подальшим удосконаленням таких способів. Так, було розроблено модифікований спосіб одержання екстракту пантокрину для ін'єкцій із підвищеною специфічною активністю з пантів маралів [1]. Операції й режими виділення пантокрину, застосовані в цьому способі, до-

зволили скоротити тривалість технологічного процесу до 36 год порівняно з 300–400 год за найближчим аналогом і підвищити специфічну активність цільового продукту з підсилення гіпотензивного ефекту: одержаний екстракт пантокрину, розведений водою у співвідношенні 1:10, зумовлює зниження артеріального тиску дослідних тварин на $40,50 \pm 0,85\%$ від вихідного рівня порівняно з гіпотензивним ефектом комерційного препарату пантокрину – $30,70 \pm 2,11\%$.

Пізніше було розроблено й запатентовано спосіб одержання пантокрину для перораль-

ного введення, що має підвищені біологічно активні властивості [2]. Переваги цього способу були досягнуті завдяки застосуванню низки оригінальних операцій і режимів виділення екстракту пантокрину (розчинів для екстракції, часу настоювання, температурного режиму та додаткової очистки активованим вугіллем), внаслідок яких було одержано високоочищений пантокрин для перорального введення, що має посиленний гіпотензивний ефект. Використання активованого вугілля дозволило видалити з розчину пантокрину більшу частину нейтральних ліпідів, а саме продуктів окислення холестерину й деяких ліпідів, що сприяє підвищенню чистоти й біологічної активності кінцевого продукту, а звідси й зменшенню алергічних побічних ефектів. Так, біологічна активність розробленого нового препарату «Пантокрин» є вищою порівняно з комерційним препаратом пантокрину виробництва Хабаровського хімфармзаводу: зниження середнього значення артеріального тиску становить 41,1–53,0% проти 22,0–32,2%.

З екстрактів пантів оленів було виділено нуклеопептидліпідний комплекс. З'ясувалося, що фізіологічна активність препарату «Пантокрин» забезпечується спільною дією різних його складових. На основі результатів досліджень було розроблено технологію одержання з пантів оленів нових біологічно активних препаратів зі специфічною дією, названих розробниками «Гіпокамп», який знижує артеріальний тиск за різних форм гіпертензії, і «Пантерон» – біологічний регулятор синтезу стероїдних гормонів [3].

У подальшому наукові дослідження співробітників лабораторії було спрямовано на з'ясування взаємозв'язку природних фосфоліпідів, до складу яких входять ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), ролі антиоксидантів у регуляції структурно-функціонального стану мембран клітин, визначення молекулярних механізмів дії природних біоефекторів – фосфоліпідів з ω -3 жирними кислотами в регуляції внутрішньоклітинного обміну ліпідів у нормі та за патологічних станів.

Так, у лабораторії технології біопрепаратів зацікавилися біологічними властивостями та специфічністю фізіологічної активності фосфоліпідів із морських організмів і механізмом обміну цих фосфоліпідів у мембранах клітин. На відміну від ліпідів наземних

тварин (ссавців) ліпіди морських організмів збагачені полієновими жирними кислотами, особливо ω -3 ПНЖК, а саме: ейкозапентаєною та докозагексаєною кислотами. Дослідження здатності екзогенних природних комплексів фосфоліпідів із морських організмів впливати на репарацію мембран клітин за розвитку патологій показало, що в таких умовах відбувається відновлення фосфоліпідного складу мікросомних мембран печінки і виявлено позитивні зміни антиоксидантної системи, а саме зниження швидкості утворення вільних радикалів.

Встановлено мембранопротекторну дію екзогенних ліпідів різного походження, яка виявляється в корекції кількісного співвідношення фосфоліпідів і жирнокислотного складу мембран клітин у разі порушення антиоксидантної системи захисту організму [4]. Виявлено синергічну взаємодію α -токоферолу (вітаміну Е) і фосфоліпідів із морських організмів, що посилює антиоксидантний потенціал, нормалізує якісні й кількісні зміни в мембранних фосфоліпідах і сприяє відновленню антиоксидантних ензимів [5].

У зв'язку з одержаними результатами проведених досліджень було зроблено припущення, що саме фосфатидилетаноламін бере участь у клітинному механізмі репарації мембран у разі ушкодження їх саме в ланцюзі ненасичених жирних кислот фосфоліпідів, які, можливо, спричинені активними видами кисню на фоні оксидативного стресу. Експерименти підтвердили роль фосфатидилетаноламіну та арахідонової кислоти за дії вітаміну Е та його комплексу з ω -3 ПНЖК фосфоліпідів у репарації мембран клітин. Крім того, виявилось, що плазмалогенні фосфоліпіди можуть грати роль антиоксидантів, захищаючи клітини від оксидативного стресу. Одержані в лабораторії дані, показали, що недостатність плазмалогенних фосфоліпідів за оксидативного стресу в клітинах різного походження впливає на вміст арахідонової та докозагексаєнової кислот.

Дослідження проліферативних захворювань репродуктивної системи організму людини виявило специфічний розподіл арахідонової кислоти в плазмалогенних фосфоліпідах у разі гіперплазії, що пов'язано зі зменшенням кількості плазмалогенних фосфоліпідів і підвищенням утворення простагландину E_2 .

Експериментальні дані щодо вивчення механізму дії біологічно активних речовин ліпідної природи з морських організмів [6] стали основою для розроблення методів одержання специфічних комплексів цих сполук і створення біопрепаратів та біодобавок для лікування й профілактики різних захворювань.

Низка захворювань легенів, таких як респіраторний дистрес-синдром у дорослих і дітей, захворювання «гіалінових мембран» у новонароджених, порушення біосинтетичних процесів в альвеолоцитах, характеризуються дефіцитом легеневого сурфактанта. Недостатність сурфактанта може бути зумовлена як гіпоксією, так і гіпероксією, інфекцією дихальних шляхів, і може спостерігатися в будь-якому віці, особливо в реанімаційних хворих під час штучної вентиляції легенів. Відсутність чи дефіцит поверхневої активності альвеолярної плівки спричинює важкі патологічні явища в легенях – розлади дихання, ателектази, набряки, провокує розвиток пневмонії, серцево-судинної недостатності. Лікування сурфактантною недостатністю зазвичай проводять методом заміщувальної терапії [7]. Сурфактант є сумішшю ліпідів і протеїнів, що синтезуються й секретуються в альвеолярній рідині епітеліальними клітинами другого типу й вистилають легеневі альвеоли, зменшуючи поверхневий натяг. Результати епідеміологічних досліджень виявили можливість захисного ефекту ω -3 ПНЖК для попередження епідемій, за профілактики та лікування захворювань легенів, наприклад, астми і бронхітів у дітей.

Беручи до уваги актуальність проблеми сурфактантною недостатності в дітей і дорослих, у лабораторії технології біопрепаратів проводились роботи з розроблення способів одержання поверхнево-активних фосфоліпідних сумішей природного походження, близьких за своїм складом до легневих сурфактантів людини або тварини *in vivo* шляхом застосування нового способу обробки репродуктивних органів із різних морських гідробіонтів. Внаслідок комплексних досліджень було створено лікарські засоби для заміщувальної терапії сурфактантною системи легенів у разі її розладів під торговельними марками «КАЛЬМОФІЛ» і «МОЛЮФІЛ». Ці засоби запобігають набряку легенів і виявляють, крім того, слабкі дезінфекційні та протизапальні властивості й позитивно впли-

вають на неспецифічні імунізахисні механізми, діючи на макрофаги.

Лікувальний засіб «КАЛЬМОФІЛ», запатентований в Україні та КНР [8, 9], відрізняється оригінальним способом виділення із репродуктивних органів кальмарів комплексу фосфоліпідів із ω -3 ПНЖК у структурі, що включають плазмалогенні фосфоліпіди (дипальмітоїлфосфатидилхолін із пальмітиновою кислотою та ω -3 ПНЖК в структурі), регуляторні коротколанцюгові пептиди та амінокислоти. Цьому засобу притаманні поверхнево-активні властивості сурфактанта, завдяки чому він виявляє позитивні властивості для заміщувальної терапії за розладів системи сурфактанта. Одержаний засіб забезпечує підвищення поверхневої активності легенів та зменшення антигенних властивостей.

Досліди з перевірки лікувального засобу «КАЛЬМОФІЛ» на поверхневий натяг та сурфактантну дію були проведені дослідниками університету м. Лос-Анджелес (Каліфорнія, США) паралельно із препаратами-стандартами для замісної сурфактантною терапії «Survanta» та «Exosurf» (США). Показано, що лікувальний засіб «КАЛЬМОФІЛ» виявляє активність, близьку до вказаних стандартів. У дослідях *in vivo* та *in vitro* за токсичної дії окислювального стресу, індукованого гострим отруєнням CCl_4 , введення препарату «КАЛЬМОФІЛ» знижувало токсичну дію метаболічної отрути, інтенсивність перексидного окислення ліпідів, позитивно впливало на виживання тварин, корегуючи токсичний вплив CCl_4 . Дослідження *in vivo* властивостей препарату «КАЛЬМОФІЛ» на недоношених кроликах із недостатністю сурфактанта було проведено в порівнянні із препаратами-стандартами «Survanta» та «Exosurf». Експерименти показали зниження рівня респіраторного тиску легенів тварин до норми.

У разі використання наведеного способу одержання лікарського засобу «КАЛЬМОФІЛ» спрощується спосіб одержання цільового продукту, виділеного з репродуктивних органів кальмара, та збільшується до 8% його вихід порівняно з виходом аналогічного продукту, виділеного із тканин легенів телят, який дорівнює 1,0%; плазмалогени (плазменілФЕА і плазменілФХ) сприяють ефективному зменшенню поверхневого натягу і діють як антиоксиданти проти ліпідної пероксидації, а також як

антиоксиданти ліпопротеїнів низької щільності; вітамін Е захищає як ліпідні компоненти, так і протеїни сурфактанта легенів від оксидативного окислення; при цьому покращується мікроциркуляція кровообігу з додаванням гепарину; покращуються властивості сурфактанта у разі інгаляційного застосування завдяки додаванню іонів Ca^{2+} на стадії очистки препарату, що сприяє кращій адсорбції сурфактанта поверхнею легень і розправленню впалих альвеол.

За інгаляційного введення лікувального засобу «КАЛЬМОФІЛ» підвищується поверхнева активність легенів у тварин за рахунок зниження поверхневого натягу до нормальних показників (з 48,5 до 11,7 дин/см) і практично не змінюється порівняно з контролем кількість альвеолярних макрофагів протягом досліджуваного періоду (6,5–6,9 макрофагів в мл). Одноразове застосування лікувального засобу «КАЛЬМОФІЛ» не виявляє відхилень у нормальних тварин, а в умовах інтоксикації сприяє нормалізації порушень функції легенів: знижує інтенсивність процесів піноутворення, нормалізує клітинну реакцію сурфактанта легенів і певним чином послаблює перебіг токсичного процесу, відновлює нормальну активність ензимів. Одержані результати свідчать про доцільність подальшого застосування лікувального засобу «КАЛЬМОФІЛ» в ургентній токсикологічній практиці для лікування сурфактантної системи легенів хворих шляхом заміщувальної терапії.

Наслідком подальших робіт лабораторії технології біопрепаратів була поверхнево-активна композиція «МОЛЮФІЛ» для відновлення дефіциту сурфактанта, яку запатентовано в Україні та в КНР [10, 11]. Спосіб одержання поверхнево-активної композиції «МОЛЮФІЛ» для заміщувальної сурфактантної терапії (особливо для новонароджених) відрізняється від способу одержання лікувального засобу «КАЛЬМОФІЛ» тим, що отримують її з тканин морських двостулкових моллюсків мідій. Композиція «МОЛЮФІЛ» характеризується підвищеним вмістом природних поверхнево-активних речовин (ПАР) на основі комплексу «морських» фосфоліпідів із ω -3 ПНЖК в структурі (пальмітинова, ейкозапентаєнова і докозагексаєнова кислоти), крім того, в її складі є різні БАР – плазмалогени, холестерол, регуляторні пептиди (до складу яких входять амінокислоти таурин, аргінін, глютамінова кис-

лота, гліцин), вуглеводи, вітамін Е, гепарин, вільні жирні кислоти, амінокислоти. Як показали дослідження, склад поверхнево-активної композиції «МОЛЮФІЛ» подібний до складу ПАР, вилучених із легеневої тканини тварин.

Поверхнево-активна композиція «МОЛЮФІЛ» має низку переваг перед аналогами, які полягають у тому, що вона одночасно проявляє декілька лікувальних ефектів: відновлює дефіцит сурфактанта в організмі й підвищує його поверхневу активність, завдяки наявності значної кількості фосфоліпідів і плазмалогенів у своєму складі справляє мембранопротекторну та імуномодельючу дію, відновлює дефіцит докозагексаєнової та ейкозапентаєнової кислот, регулюючи вміст арахідонової кислоти, яка бере участь у синтезі простагландинів; крім того, як стабілізатори до композиції входять гепарин, який одночасно покращує мікроциркуляцію крові, та вітамін Е, який стабілізує структуру ПАР.

Таким чином, поверхнево-активна композиція «МОЛЮФІЛ» із тканин морських двостулкових моллюсків мідій може бути застосована для відновлення функції сурфактантної системи легенів людини за її розладів.

Відповідно до результатів досліджень складу жирних кислот мікросомних мембран під час оксидативного стресу експериментально було підтверджено роль фосфатидилетаноламіну та арахідонової кислоти за дії вітаміну Е та його комплексу з ω -3 ПНЖК фосфоліпідів у репарації мембран клітин. Одержані дані дозволили розробити й запатентувати спосіб одержання лікувального засобу, що відновлює стан мембран клітин до норми. Цей засіб містить комплекс фосфоліпідів із репродуктивних органів кальмарів, який покращує якість раніше одержаного препарату, максимально збільшуючи його біологічну активність [12]. До складу лікувального засобу входять ω -3 ПНЖК (ейкозапентаєнова і докозагексаєнова) та незначна кількість вільних жирних кислот. Цей засіб одержано шляхом оптимального поєднання технологічних прийомів і режимів з урахуванням застосованої сировини (репродуктивних органів кальмарів або морських риб), завдяки чому вилучається найбільший відсоток біологічно активних фосфоліпідів з ω -3 ПНЖК у структурі. Для запобігання окислення фосфоліпідів лікувальний засіб стабілізовано

вітаміном Е. Як виявилось, виділений комплекс має здатність корегувати та репарувати змінений ліпідний склад мембранної структури різних за функцією клітин (печінки, легень, міокарда, нирок, мозку, репродуктивних органів тощо), а також знижувати рівень холестеролу в крові при серцево-судинних захворюваннях. Поряд із цим, такий природний продукт із «морських» фосфоліпідів нормалізує метаболічні порушення, активує захисні, детоксикаційні та регуляторні функції організму, впливає на неспецифічні імунізаційні механізми, виявляє властивості природного антиоксиданта, мембраностабілізатора та імунотулятора, що дає змогу рекомендувати виділений комплекс «морських» фосфоліпідів для лікування патологічного стану мембран клітин. Крім того, цей спосіб пропонує безвідходний процес виробництва лікарського засобу, завдяки використанню відходів виробництва від переробки кальмарів для одержання протеїнових кормових добавок.

У подальшому в лабораторії технології біопрепаратів під керівництвом З. М. Даценко було розроблено спосіб одержання гліколіпідного комплексу фосфоліпідів з ω -3 ПНЖК у структурі під торговельною маркою «МОЛЮСТЕРОН», який має здатність корегувати та репарувати змінений ліпідний склад мембран різних за функцією клітин – печінки, легень, серця, гонад, мозку, знижувати рівень холестеролу в крові у разі серцево-судинних захворювань, впливати на імунізаційні механізми та виявляти властивості природного антиоксиданту й імунотулятора (цей винахід запатентовано в Україні та КНР [13, 14]).

Концентрований екстракт гліколіпідного комплексу «МОЛЮСТЕРОН», виділений із тканин морських моллюсків рапанів, у подальшому слугував субстанцією, яку методом колонкової хроматографії було диференційно розділено на три індивідуальні фізіологічно активні композиції (ліпидну, нуклеопептидну та фосфоліпідну з ω -3 ПНЖК в структурі) й визначено їхні специфічні фізіологічні властивості. Було ідентифіковано складові частини фракції нуклеопептидного комплексу з морських організмів, виявлено нуклеотидні компоненти, які поєднані з низькомолекулярними пептидами й відповідають за специфічну активність біопрепарату.

Дослідження диференційно виділених фізіологічно активних композицій показало, що кожна з них має специфічні лікувальні властивості й може бути рекомендована для лікування низки захворювань: ліпидна композиція – для лікування артеріальної гіпертензії; нуклеопептидний комплекс – для лікування гормональних порушень і безпліддя людини, а також в період менопаузи в жінок; фосфоліпідна композиція з ω -3 ПНЖК у структурі – для лікування легневих захворювань за дефіциту сурфактанта.

Крім того, вивчаючи вплив нуклеопептидного комплексу на рівень тестостерону в крові за тривалого введення встановлено виражений ефект збільшення концентрації тестостерону в крові старих та хворих тварин, які мали знижені рівні цього гормону.

Ще одним напрямом роботи лабораторії технології біопрепаратів було дослідження біохімічних змін у слизовій оболонці матки за патологічного її ураження. Дослідження проводили на еритроцитах крові й зразках ендометрія здорових і хворих на гіперплазію ендометрія пацієнток. Одержані дані свідчать про складні біохімічні зміни в слизовій оболонці матки за гіперпластичних процесів в ендометрії, а саме про розвиток, між іншим, стану недостатності плазмалогенних фосфоліпідів. Так, показано, що виникнення та перебіг гіперпластичних процесів в ендометрії обумовлений недостатністю плазмалогенів та ω -3 і ω -6 ПНЖК, що супроводжуються вірогідним зменшенням в ньому більш ніж на 50% кількості та співвідношення арахідонової та докозагексаснової ПНЖК. А зменшення ПНЖК в еритроцитах свідчить про збільшення використання таких кислот для відновлення порушень їх рівня в організмі [15, 16]. Одержані наукові дані про зменшення вмісту плазмалогенних фосфоліпідів за розвитку гіперплазії було використано для діагностики, профілактики, лікування та прогнозування гіперплазії ендометрія в жінок.

З метою поповнення дефіциту плазмалогенних фосфоліпідів в організмі хворих на гіперплазію ендометрія в лабораторії технології біопрепаратів під керівництвом З. М. Даценко було розроблено новий спосіб одержання комплексу БАР, що містить у структурі, фосфоліпідні з ω -3 ПНЖК, регуляторні коротколанцюгові пептиди, нуклеотидні компо-

ненти та амінокислоти. Засіб для профілактики та лікування репродуктивної системи людини під торговельною маркою «ФІЛОМЕК» було запатентовано в Україні, ЄА (РФ) та КНР [17–19].

Сировиною для одержання засобу «ФІЛОМЕК» слугують морські гідробіонти та їх репродуктивні органи в період статевого дозрівання (скумбрія, рапан, катран, молоки кальмара, оселедця, лосося, ікра кальмара). Засіб «ФІЛОМЕК» – це комплекс БАР, який одержують за новою схемою обробки сировини з морських організмів та ретельно підібраними умовами виділення шляхом екстракції з подрібненої замороженої сировини морських гідробіонтів та їхніх репродуктивних органів з подальшою очисткою одержаного екстракту.

Перевагами розробленого способу є забезпечення одержання у виділеному комплексі БАР значного вмісту фосфоліпідів із ω -3 ПНЖК; очистка комплексу БАР від значної кількості нейтральних ліпідів із одночасним збереженням амінокислот, а також коротколанцюгових регуляторних пептидів та нуклеотидів (уридин, урацил, гіпоксантин), які в комплексі з ω -3 фосфоліпідами виявляють важливі біологічні властивості гонадотропіну та тестостерону; мінімальна кількість технологічних операцій і технологічного часу одержання комплексу БАР за рахунок використання для очистки екстракту від домішок нейтральних ліпідів і деяких протеїнових компонентів лише одного розчинника – етанолу.

До складу засобу для профілактики та лікування розладів репродуктивної системи людини «ФІЛОМЕК» входить комплекс БАР, які мають адаптогенні та гормоноподібні властивості, подібний до препаратів «Пантокрин» та «Женьшень», а саме: фосфоліпіди з ω -3 ПНЖК у структурі, вільні й зв'язані в дипептидах амінокислоти (серед яких аргінін і гліцин є важливими для лікування розладів репродуктивної системи), нуклеотидні компоненти (уридин, урацил, гіпоксантин), вітамін Е. Головними фосфоліпідами лікувального засобу є фосфатидилхолін та фосфатидилетаноламін, у складі яких знаходиться найбільша кількість есенційних біологічно активних жирних кислот – ейкозапентаєнової та докозагексаєнової.

Засіб «ФІЛОМЕК» проявляє лікувальну дію за розладів функції статевих органів людини, високу біологічну ефективність

(гормоноподібні, адаптогенні, антиоксидантні, мембранопротекторні та імуномодельючі властивості), відновлює недостатність ПНЖК в організмі, регулює вміст арахідонової кислоти, що сприяє синтезу простагландинів, які підсилюють ефективність профілактики та лікування розладів репродуктивної системи людини, не виявляє побічної дії.

Дослідження фізіологічної дії засобу для профілактики та лікування розладів репродуктивної системи людини «ФІЛОМЕК» проводилися на добровольцях в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, в Інституті урології МОЗ України, на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Київського медичного університету ім. О. О. Богомольця, в Інституті геронтології МОЗ України й показали позитивний вплив його на відновлення репродуктивних функцій людини. Лікувальний засіб «ФІЛОМЕК» рекомендовано використовувати для лікування гіперплазії ендометрія та у разі розвитку інших проліферативних процесів в організмі людини.

Застосування засобу «ФІЛОМЕК» в експерименті на тваринах приводить до вирівнювання кількості плазмалогенних фосфоліпідів, а також до підвищення кількості арахідонової та ліноленої кислот у 2 рази й докозагексаєнової кислоти більш ніж у 10 разів.

Дослідження біологічних властивостей та специфічної біологічної активності лікувального засобу «ФІЛОМЕК» проводили на дорослих та старих щурах-самцях. Було показано, що засіб «ФІЛОМЕК» за рахунок регуляторних пептидів, які містять аргінін і гліцин, підвищує концентрацію тестостерону в плазмі крові, стимулює клітини Лейдига за старіння організму. За результатами досліджень лікарський засіб «ФІЛОМЕК» майже в 1,5 рази підвищує концентрацію тестостерону в плазмі крові дорослих щурів і в 21,5 рази підвищує концентрацію тестостерону в плазмі крові старих щурів. Значне підвищення рівня тестостерону в старих щурів після прийому засобу «ФІЛОМЕК» обумовлено активацією синтезу тестостерону й ростом кількості клітин Лейдига, які містять у цитоплазмі велику кількість крупних чітко визначених структур кристалоїдів. Помітне збільшення кількості клітин Лейдига, що інтенсивно виробляють гормон, переконливо демонструє, що препарат стимулює синтез тестостерону в клітинах Лейдига старих самців.

Визначення впливу лікувального засобу «ФІЛОМЕК» на репродуктивну функцію в старіючих самців щурів було проведено на моделі прискороного старіння щурів під впливом рентгенівського опромінення. Досліджували такі показники: вміст тестостерону в плазмі крові, масу тестикул та їхні морфологічні показники, а також фертильну здатність самців після спарювання з інтактними самками. Внаслідок досліджень було знайдено, що концентрація тестостерону знижується за опромінення в старих тварин. При цьому у разі введення опроміненням самцям засобу «ФІЛОМЕК» було виявлено підвищення ділення сперматогонів і збільшення популяції сперматоцитів. У контрольних родинах опромінених самців кількість запліднень була більш ніж у 2 рази меншою порівняно з експериментальною опроміненою групою, яка отримувала лікувальний засіб «ФІЛОМЕК». Введення засобу «ФІЛОМЕК» покращувало репродуктивну здатність самців. За дослідження групи старих самців, яким протягом двох місяців вводили одержаний засіб, було відмічено збільшення у 2 рази відносної ваги тестикул та збільшення в 1,2 рази кількості сперматозоїдів в епідидимусі.

Таким чином, було показано, що лікувальний засіб «ФІЛОМЕК» впливає на репродуктивну систему, підвищує ефективність усунення порушень статевої функції та сприяє реалізації здатності до запліднення. Крім цього, засіб запобігає розвитку гіперплазії клітин.

Засіб «ФІЛОМЕК» може бути застосований у профілактичних і лікувальних цілях як стимулятор секреції статевих гормонів для відновлення функцій репродуктивної системи людини у разі статевих розладів і для лікування неплідності. Він рекомендований для використання у геріатричній практиці, а також як регулятор синтезу стероїдних гормонів за порушення статевої функції та передчасного старіння.

Засіб «ФІЛОМЕК» має широке застосування: в медицині (лікування гіперплазії ендометрія та інших проліферативних процесів в організмі людини, підвищення рівня тестостерону, підсилення здатності до запліднення, лікування еректильної дисфункції); в фармацевтичній промисловості (виготовлення субстанції та лікарської форми засобу), в косметичній промисловості (субстанція використовується як домішка в піномиючий засіб для ванн і мит-

тя волосся, який відрізняється низькою знежирюючою дією, підвищеним піноутворенням і здатністю регулювати водно-жировий баланс на поверхні шкіри), в харчовій промисловості (використовується як цінна кормова добавка, стійка до окислення), в сільському господарстві (використовується кормовий протеїн, одержаний із відходів виробництва лікарського засобу «ФІЛОМЕК»), в біотехнології (використовується для одержання ДНК із протеїну кормової суміші).

З метою впровадження засобу «ФІЛОМЕК» розроблено технічну документацію: Технологічний регламент, Технологічну інструкцію та Технічні умови.

У 2009 р. завідувачу лабораторії технології біопрепаратів, к.б.н. Зої Михайлівні Даценко за цикл винаходів із одержання біологічно активних сполук і лікарських засобів із морських гідробіонтів було присвоєно почесне звання «Винахідник року» від Президії НАН України.

Всього практичний доробок лабораторії технології біопрепаратів під керівництвом З. М. Даценко становить 29 об'єктів права інтелектуальної власності, в тому числі 5 зарубіжних патентів на винаходи (КНР, ЄА РФ). Підсумовуючи наведений матеріал, слід відзначити, що основне й важливе завдання, поставлене перед лабораторією технології біопрепаратів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, а саме пошук високоактивних біостимуляторів стероїдної природи, розроблення на їх основі нових препаратів для медицини та сільського господарства співробітниками лабораторії було виконано. Особливо цікавими й перспективними виявились препарати, одержані з морських організмів, так звані «морські» фосфоліпіди – це такі комплекси як «ФІЛОМЕК», «МОЛЮФІЛ», «КАЛЬМОФІЛ», «МОЛЮСТЕРОН», якими зацікавились науковці й виробники з Китайської народної республіки.

References

1. Aut. Cer. 1727239 USSR, IC⁵ A61K35/32. The method of the Pantocrinum extract obtaining from antler for injection / Z. M. Datsenko, S. F. Mishunin, Yu. P. Popov, E. N. Gubchenko (USSR). appl. No 4817229/14; appl. date 1990.04.23; reg. date 1991.12.15, Chipboard (In Russian).

2. Pat. 10473 UA, IC⁶ A61K35/32. The Method of Pantocrinum obtaining for oral administration / Datsenko Z. M. Gubchenko K. M., Yuriev M. R.; applicant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine (UA). – appl. No 94020462; appl. date 1993.07.19; publ. date 1999.12.29, Bull. No 8. (In Ukrainian).
3. Pat. 10867 A UA, IC⁶ A61K35/12. Method of differential receipt of physiologically active substances from antlers of horns deer and farm animals / Datsenko Z. M., (UA); Komisarenko S. V., (UA); Gubchenko K. M., (UA); Frolkis V. V., (UA); Puhach B. V., (UA); applicant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, (UA). – appl. No 93121780; appl. date 04.08.1993.08.04; publ. date 1996.12.25, Bull. No. 4. (In Ukrainian).
4. Datsenko Z. M. Krivenko, O. M., Nechitailo L. O. The influence of the "sea" phospholipids with omega-3 fatty acids on the fatty acid composition of microsomal membranes of rat liver during oxidative stress. *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 2001;73(1):60-64. (In Ukrainian).
5. Datsenko Z. M. Donchenko G. V., Shakhman O. V., Gubchenko K. M., Khmel T. O. The role of phospholipids in membranes functionally different cells for violation antioxidative system. *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 1996;68(1):49-54. (In Ukrainian).
6. Datsenko Z. M. Biological properties and mechanism of action of «marine» phospholipids with the omega-3 fatty acids. *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 2000;72(4-5):122-127. (In Ukrainian).
7. Berezovsky V. A. Possibility of state correction of the surfactant system. *Medicine.* 1984;(41):107-111. (In Russian).
8. Pat. 76074 UA, IC (2006) A61K31/66, A61K31/355 (2006.01) A61K38/00, A61P11/00. The Therapeutic agent “CALMOFIL” for replacement therapy surfactant system of the lungs when its disorders and its production method / Datsenko.Z.M., (UA); Komisarenko S. V., (UA); Liu Kechun, (CN); Belebeziev G. I., (UA); Kanivets N. V., (UA); the applicant and the patentee Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, (UA); – appl. No a200510611; appl. date 2005.11.09; publ. date 2006.06.15, Bull. No 8. (In Ukrainian).
9. Pat. ZL200610070929.7 CN, IC A61K35/48; A61P43/00; A61P11/00. A medicinal preparation for therapy of the lung surfactant system under its disturbances and a method of its production / Datsenko Zoia Mykhailivna, (UA); Komisarenko Serhij Vasyliovych, (UA); Liu Kechun, (CN), Belebez'ev Hennadij Ivanovych, (UA); Kanivets Nataliia Volodymyrivna (UA; the applicant Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences (CN), patentees Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences (CN), Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, (UA). – appl. No CN200610070929 ; appl. date 2006.03.23 ; prior. No UA200510611 prior. date 2005.11.09; publ. No CN1861098. (In Chinese).
10. Pat. 83153 UA, IC (2006) C07F9/10 (2006.01), A61K31/66 (2006.01), A61K31/355 (2006.01), A61K38/00, A61P11/00. Surface-active composition “MOLLUFIL” for the recovery of surfactant deficiency, a method of producing a therapeutic agent and a method for the treatment of surfactant deficiency lung / Komisarenko S. V., (UA); Datsenko Z. M., (UA); Chekman I. S., (UA); Liu Kechun, (CN), Moiseeva L. G., (UA); Kozulina O. P., (UA); Belebeziev G. I., (UA); Liwen Han, (CN), Kanivets N. V., (UA); Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, (UA). – appl. No a200704423 ; appl. date 2007.04.20; publ. date 25.04.2008., Bull. No. 11. (In Ukrainian).
11. Pat. ZL200710015055.X CN. IC A61K35/56, A61K11/00. A surfactant complex “MOLLUFIL” and its preparation and application / Liu Kechun, (CN); Komisarenko Serhij Vasyliovych, (UA); Datsenko Zoia Mykhailivna, (UA); Checkman Ivan Serhijovych, (UA); Moiseeva Ludmila Heorhiivna, (UA); Kozulina Olena Petrivna, (UA); Belebez'ev Hennadij Ivanovych, (UA); Han Liwen, (CN); Kanivets Nataliia Volodymyrivna (UA); applicant Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences (CN), patentees Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences (CN), Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, (UA). – appl. No CN200710015055, appl. date 2007.06.22; prior. No UA200704423, prior. date 2007.04.20; publ. No CN101112393, publ. date 2011.01.19. (In Chinese).
12. Pat. 55562 UA, IC⁷ A61K31/00. A method of producing a therapeutic agent that restores a pathological condition of cell membranes / Komisarenko S. V., (UA); Volkov G. L., (UA); Datsenko Z.M., (UA); applicant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, (UA). – appl. No 2001042145; appl. date 2001.04.02; publ. date 2003.04.15, Bull. No. 4. (in Ukrainian).

13. Pat. 85985 UA, IC (2009) A61K35/56, A61K31/56, A61P9/00, A61P11/00, A61P15/00. The differentiated way of obtaining physiologically active compounds from the tissues of marine molluscs shellfish / Datsenko Z. M., (UA); Komisarenko S. V., (UA); Kejun Liu, (CN), Chekman I. C., (UA); Boroda, A. M., (UA); Lugovska G. G., (UA); Kanivets N. V., (UA); Moiseeva, L. G., (UA); Han Liwen, (CN); applicant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, (UA). – appl. No a200805004; appl. date 2008.04.18; publ. date 2009.03.10, Bull. No. 5. (in Ukrainian).
14. Pat. ZL200810014730.1 CN. IC C07K 2/00, C07K1/14; C07K1/16, A61K38/02, A61P9/12, A61P9/04. A physiologically active lipopeptide complex and its preparation and application / Liu Kechun, (CN); Datsenko Zoya, (UA); Komisarenko Sergei, (UA); Checkman Ivan, (UA); Boroda Anatolii (UA); Canevets Nataliya, (UA); Moiseeva Liudmila, (UA); Han Liwen, (CN); Lugovska Galina, (UA); Ishchuk Oxana, (UA); Ryasnyi Valerii, (UA); applicant Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences (CN), patentees Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences (CN), Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine (UA). – appl. No CN200810014730; appl. date 2008.03.07; prior. No UA200805004, prior. date 2008.04.18; publ. No CN101240014; publ. date 2008.08.13 (In Chinese).
15. Berus L. V., Datsenko Z. M., Cherniavsky V. P. Quantitative changes of phospholipids and their fatty acids in the cells of endometrium during the development of the pathology. *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 2003;75(5):117. (In Ukraine).
16. Datsenko Z. M., Boroda A. M., Kanivets N. V., Chernyavskiy P. V., Filonov O. Y., Shovkun S. A. Distribution of fatty acids of plasmalogen of phospholipids in red blood cells and in the endometrium of the person with hyperplasia of different nature. *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 2004;76(3):91-97. (In Ukrainian).
17. Pat. 74307 UA, IC⁷ A61K31/197, A61K31/355, A61K31/66, A61K38/00, A61K38/22 A61P15/00. The agent for the prevention and treatment of disorders of the human reproductive system “FILOMEK” and its production method / Datsenko Z. M., Komisarenko S. V., Boroda A. M., Kanivets N. V., Chernyavskiy P. V.; applicant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine (UA). – appl. No. 20041109612; appl. date 2004.11.23; publ. date 2005.11.15, Bull. No. 11. (In Ukrainian).
18. Pat. 011616 EA. IC A61K 35/60 (2006.01), A61K 31/355 (2006.01), A61K31/685 (2006.01), A61K38/00 (2006.01), A61K31/198 (2006.01), A61K31/665 (2006.01), A61P15/00 (2006.01). The agent for the prevention and treatment of disorders of the human reproductive system and its production method / Datsenko Zoya, (UA), Sergiy Komisarenko, (UA), Boroda Anatoly, (UA), Kanivets Natalia, (UA), Cherniavsky Paul (UA); applicant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine (UA). – appl. No. 200701147; appl. date 2007.06.26; WO2006057629, 2006.06.01; prior. No UA20041109612, prior. date. 2004.11.23; publ. date 2009.04.28. (in Russian).
19. Pat. ZL200580040179.2 CN, IC: A61K31/355 (2006.01), A61K31/685 (2006.01), A61K38/00 (2006.01), A61K31/198 (20001), A61K31/665 (2006.01), A61P15/00 (2006.01). Agent for prophylaxis and treatment of a human reproductive system disorders FILOMEK and methods for the production thereof / Datsenko, Zoya, (UA); Komisarenko, Serhiy, (UA); Boroda, Anatolii, (UA); Kanivets, Nataliia, (UA); Cherniavskiy, Pavlo, (UA); patentees – Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine – appl. No. CN200580040179.2; appl. data 2005.11.21; WO2006057629, 2006.06.01; prior. No UA20041109612; prior. date 2004.11.23; publ. date 2013.11.06. (In Chinese).

Отримано 08.09.2015

**Під час написання цієї статті нас настигла сумна звістка –
Зоя Михайлівна Даценко після тяжкої і тривалої хвороби 20.09.2015 р.
на 77 році відійшла у вічність. Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України
Зоя Михайлівна віддала 52 роки свого трудового життя, вписавши яскра-
ву сторінку в історію Інституту. Світла пам'ять про справжнього науковця
і чудову людину Зою Михайлівну Даценко житиме в серцях тих, хто її знав.**