

РЕЦЕНЗІЯ

на монографію В.А. Кунаха
**«Біотехнологія лікарських рослин.
 Генетичні та фізіолого-біохімічні основи»**
 (Київ: Логос, 2005)

У сучасній фармакології дедалі більшу увагу приділяють створенню лікарських засобів на основі рослинної сировини. Для цього є декілька підстав. По-перше, лікарські рослини містять унікальні за своїм складом та фармакологічною активністю компоненти, комбінація яких у багатьох випадках істотно перевищує ефект окремих складових частин, тобто їм притаманна синергічна дія. По-друге, побічні ефекти препаратів на основі лікарських рослин, на відміну від синтетичних ліків, або незначні, або взагалі відсутні. По-третє, хімічний синтез фізіологічно активних сполук часто є економічно не вигідним і тому більш доцільно одержувати їх із готової, до того ж екологічно чистої, рослинної лікарської сировини. Але, як правило, концентрація цих сполук у рослинах є незначною і для одержання їх у промислових масштабах потрібно обробляти велику кількість рослинної сировини. Тому для вирішення цієї проблеми дедалі частіше використовують біотехнологічні підходи, за допомогою яких концентрація фізіологічно активних речовин із заданою фармакологічною активністю у рослинній сировині значно підвищується. Для цього застосовують методи генетичної інженерії з подальшим культивуванням клітин рослин у промислових масштабах.

Виходячи з вищевикладеного, вкрай актуальною є монографія чл.-кор. НАН України В.А. Кунаха **«Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи»** (Київ: Логос, 2005). В. А. Кунах — визнаний авторитет у даній галузі біотехнології, автор понад 300 наукових праць із генетики, клітинної біології та фізіології рослин, зокрема є співавтором чотирьох монографій видавництва «Шпрінгер» і першого в Україні підручника «Біотехнологія рослин», а також 29 патентів із клітинної селекції та біотехнології рослин.

Монографія складається з двох основних частин: загальної та спеціальної.

У загальній частині розглянуто такі важливі для сучасної біотехнології лікарських рослин питання, як основні напрями біотехнології рослин, біологічно активні речовини рослин, мінливість генома соматичних клітин рослин у природі, культура клітин і тканин як біологічна система, особливості їхнього формування та функціонування, вплив регуляторів росту і вірусів на процеси мінливості й добору у клітинних популяціях та ін.

У розділі «Біологічно активні речовини рослин» послідовно розглянуто основні фізіологічно активні речовини рослин: вуглеводи, пептиди та білки, ліпіди, а також речовини спеціалізованого (вторинного) обміну: гідроароматичні та фенольні сполуки, глікозиди, ефірні сполуки і смоли, алкалоїди та регулятори росту. Детально описано хімічну будову цих речовин та механізми їхньої фармакологічної дії.

У наступному розділі висвітлено питання мінливості генома соматичних клітин рослин у природі. Для цілеспрямованого одержання певних фізіологічно активних речовин із лікарських рослин ці аспекти мають першочергове значення. На підставі даних літератури та власних досліджень автор робить висновок про особливе значення для регуляції мінливості генома рослин їхньої гормональної системи. Констатується, що «гормональна система, яка є одним із найчутливіших рецепторів зміни умов життєдіяльності клітин і організму в цілому, шляхом регуляції клітинного і тканинного гомеостазу, контролює генетичну структуру клітинних популяцій організму. Експресія генів, що відповідають за геномну мінливість, відбувається гормонозалежно. Синтез гормонів та їхній перехід в активну форму перебуває під контролем генів, які регулюються як зовнішніми, так і внутрішніми факторами. Подальші дослідження в цій галузі, в тому числі вивчення на молекулярному рівні генетичного контролю біосинтезу рослинних гормонів та гормонозалежної експресії генів, що входять до так званої мутаторної системи організму, можуть дати в руки дослідників могутній інструмент для керування геномною мінливістю клітин».

У наступних розділах монографії автор аналізує методичні підходи, за допомогою яких відбувається вирощування клітин, тканин або органів рослин *in vitro* на штуч-

них живильних середовищах для потреб біотехнологічного одержання заданих фізіологічно активних речовин із лікарських рослин у промислових масштабах. Культура тканин і клітин *in vitro* розглядається як біологічна система, для якої детально описано особливості формування та функціонування. Зокрема, наведено такі параметри даної біотехнологічної системи, як добір клітинних популяцій, динаміка генетичної структури, фенотипна гетерогенність та успадкованість, мінливість росту і мітотичного режиму у процесі адаптації клітин, геномна мінливість та добір у клітинних популяціях. За результатами даних літератури та власних досліджень автор дійшов висновку, що культура клітин *in vitro* є динамічною біологічною системою (а це вкрай важливо для вирішення біотехнологічних завдань), клоновою популяцією, що розвивається (еволюціонує) в результаті дії основних рушійних чинників еволюції — мінливості, спадковості, добору і дрейфу генів (генотипів). Взаємодія цих процесів зумовлює біологічні особливості кожної конкретної клітинної лінії, яка вирощується в конкретних умовах (для одержання певних фармакологічно активних сполук). Процес адаптації клітин до умов тривалого культивування *in vitro* є складним і багатоступінчастим, упродовж якого діють різні типи природного добору — дестабілізуючий, рушійний (спрямований) чи, переважно, стабілізуючий. Індукція процесів дедиференціювання і подальшої проліферації клітин передбачає перепрограмування генома, ювенілізацію його стану. Одержані під час культивування сформовані штами є генетично гетерогенними клітинними популяціями, розмах мінливості яких за багатьма ознаками, як правило, перевищує міжвидову мінливість у природі (що само по собі є необхідною умовою біотехнологічного одержання певних фармакологічно активних сполук або їхніх попередників). Особливо вагомим з погляду біотехнології є висновок про те, що виявлення основних чинників та рушійних сил геномної мінливості клітинних популяцій *in vitro*, встановлення провідної ролі в цьому процесі гормональної системи дає змогу регулювати у певних межах не лише генетичну структуру клітинних популяцій, а й функціонування генома, зокрема біосинтез вторинних метаболітів. Завдяки цьому створено високопродуктивні клітинні штами рідкісних і особливо цінних лікарських рослин — альтернативне джерело екологічно чистої лікарської сировини.

В останньому розділі загальної частини монографії аналізується вплив регуляторів росту та вірусів на процеси мінливості й добору у клітинних популяціях. На основі власних досліджень автором розроблена схема одержання штамів культивованих клітин рослин заданих рівнів плоідності. Суть її полягає в тому, що для одержання диплоїдних штамів необхідно брати вихідний експлантат з найнижчою частотою недиплоїдних клітин. Одержувати культуру тканин і вирощувати її слід на живильному середовищі з якомога нижчим вмістом регуляторів росту. При цьому бажано використовувати природні фітогормони та виключати із вмісту живильного середовища складні добавки типу дріжджового екстракту, кокосового молока тощо. Для отримання поліплоїдних штамів слід вирощувати тканини на середовищі з підвищеним складом стимуляторів росту. З метою одержання гаплоїдних штамів та запобігання їх поліплоїдації достатньо ефективним у багатьох випадках є введення в середовище фторфеніланіну. Можливі також й інші шляхи одержання штамів заданих рівнів плоідності. Одним з них може бути заміна (підбір) усіх компонентів живильного середовища, як органічних, так і неорганічних, що може сприяти селективному розмноженню клітин певного рівня плоідності. Проте цей шлях є більш трудомістким.

Цікавою з точки зору біотехнології лікарських рослин є спеціальна частина монографії. Вона складається з розділів, в яких описано такі важливі для сучасної фітофармакології види лікарських рослин, як раувольфія зміїна, арнебія барвна, мак снодійний, женьшень справжній, елеутерокок колючий, поліцистіас папоротелистий, родіола рожева, унгернія Віктора, рута запашна.

Для кожного виду зазначених лікарських рослин детально описані такі важливі параметри створеної на їхній основі біотехнологічної системи, як характерні особливості клітинного штаму, умови вирощування і продуктивність одержаних суспензійних культур і клітинних клонів, фармакологічна дія кожної з фармакологічно активних речовин, а також геномна мінливість культивованих клітин.

З особливо важливих фармакологічно активних речовин цих видів лікарських рослин — сировини для фармацевтичних препаратів — варто відзначити речовини маку снодійного та приквітникового, женьшеню справжнього та елеутерокока колючого.

Такими для перших двох видів є морфін, сангвінарин, тебайн та ін. Лікарські властивості представників макових, які містять численні й різноманітні алкалоїди — похідні ізохіноліну, відомі здавна. Першим видом макових, що його було введено в культуру, був мак снодійний *Papaver somniferum*. Серед ізохінолінових алкалоїдів, які накопичують представники макових, особливу увагу привертають морфінанові алкалоїди. Ці алкалоїди унікальні, вони трапляються лише в маку, мають відому терапевтичну дію і, крім того, зумовлюють низку соціальних проблем (перш за все наркоманію), пов'язаних із недостатньо контрольованим виробництвом морфіну та його похідних із природної сировини. Для вирішення цих проблем дедалі більшого значення набувають пошуки альтернативних шляхів одержання важливих для медицини морфінів: використання культури тканин та пошук і ведення в культуру видів маку, які синтезують попередники морфіну без наркотичної дії.

В опії маку знайдено понад 100 сполук, що належать до різних груп ізохінолінових алкалоїдів: фенатренові (морфінанові), бензілізохінолінові, фталілізохінолінові, апорфінові, протопінові, бензофенантрединові, протоберберинові. Тому стає зрозумілим, яке важливе значення для сучасної фармакотерапії має біотехнологічне одержання культур клітин видів маку, що синтезують ці фізіологічно активні речовини, в яких, до того ж, відсутня наркологічна активність. У цьому зв'язку в монографії спеціально розглянуто такі питання, як особливості культивування культури клітин маку снодійного, а також маку приквітникового, зокрема регуляція біосинтезу попередників лікарських речовин, що входять до складу цих рослин.

Досить докладно висвітлено також подібні питання й для інших видів лікарських рослин, що були зазначені вище.

Зокрема, для елеутерокока колючого описано фармакологічну дію його екстракту, одержання калюсної і суспензійної культур, біосинтез фенольних глікозидів, наведено загальну характеристику культури тканин, продуктивність та умови вирощування клітин на різних живильних середовищах (вплив сахарози, мінеральної основи, регуляторів росту).

В окремому розділі описано антимутагенну та протекторну активність екстрактів культури тканин деяких лікарських рослин. Проаналізовано тестування цих ефектів

у різних тест-системах: бактеріальній, *Escherichia coli* — бактеріофаг лямбда, а також у системах вищих еукаріотів. Також в окремому розділі аналізуються закономірності біотехнологічного одержання фармакологічно активних речовин та регуляція їх синтезу в культурі тканин. Зокрема при цьому констатується, що виробництво відповідного вторинного продукту в потрібній кількості часто пов'язано з індукцією органогенезу клітинної культури. Наприклад, для женьшеню одержано клони, що мають високий вміст глікозидів під час переходу до ризогенезу, а в маку біосинтез морфінів відбувається лише в органогенній культурі. Що стосується підвищення продуктивності культивованих клітин, то в цьому аспекті широко і в багатьох випадках успішно застосовують такі методи, як клітинна селекція, що ґрунтується як на спонтанній, так і на індукованій різними мутагенами мінливості культивованих клітин, оптимізація умов вирощування та вмісту ростових і продукційних живильних середовищ, культивування диференційованих культур і клітин, або індукція диференціювання, використання елісаторів. Слід наголосити, що останнім часом із цією метою дедалі частіше застосовують методи генетичної інженерії. Підвищують синтез вторинних метаболітів також підсилюючи активність відповідного ферменту. Цього досягають уведенням гетерологічного гена з тією самою функцією від мікроорганізмів чи інших видів рослин; підставленням власного гена під сильніший промотор; уведенням гена, що кодує ферменти, нечутливі до ретроінгібування, чи гена, що кодує антитіла проти ензиму, який є конкурентом за той самий субстрат, що й бажаний ген; зниженням катаболізму цільових вторинних сполук.

З урахуванням цих закономірностей створюють клітинні штами шляхом одержання адекватного генотипу (генофонду) клітинних популяцій, здатних до високо-ефективного синтезу бажаних сполук і повної реалізації цієї здатності. Подібна технологія включає такі етапи: добирання виду рослини-донора, генетичні маніпуляції з культурою тканин, зокрема одержання мутантів, соматоклонів та інші підходи клітинної селекції, спрямовані на одержання генетично змінених високопродуктивних штамів, розроблення складу живильних середовищ, умов і способів вирощування, оптимальних для стабільної реалізації генетично зумовленої здатності до синтезу цільових речовин, вплив на ріст (проліферацію) клітин у куль-

турі з метою зупинення або уповільнення росту, що змінює метаболізм клітини в напрямі синтезу речовин спеціалізованого обміну, для цього, наприклад, успішно застосовують інгібітори транскрипції і трансляції, пошук сигналів, за допомогою яких в інтактних рослинах відбувається регуляція синтезу вторинних метаболітів у клітинах (елісаторів, неспецифічних стресових факторів тощо), одержання трансформованих культур, зокрема «бородатих коренів», що в багатьох випадках спрощує умови культивування і підвищує вміст вторинних метаболітів, трансгенних культур з метою синтезу цільового продукту (молекулярне фермерство).

Остання (прикінцева) частина монографії присвячена аналізу впливу біотехнології рослин на тривалість життя людини. Автор всебічно аналізує фактори, що спричинюють негативний ефект на тривалість життя в сучасній Україні. Серед них він виділяє передусім такі поширені захворювання, як серцево-судинні, онкологічні, захворювання органів кровообігу, а також постійні стреси, депресивні стани тощо. Наведено дані про те, що як лікарські засоби для лікування та профілактики перелічених вище хвороб, а також антистресові препарати та адаптогени використовують переважно препарати рослинного походження. Сьогодні, а надто у майбутньому, чи не єдиним джерелом екологічно чистої сировини для виробництва

рослинних лікарських засобів може бути біомаса культивованих клітин. Вона може також бути і джерелом харчової сировини контрольованої високої якості, за необхідності збагаченої мікроелементами, вітамінами, іншими біологічно активними речовинами. На основі досягнень сучасної біотехнології рослин розробляються альтернативні джерела енергії, поліпшується довкілля, зберігаються зникаючі і створюються нові декоративні та сільськогосподарські рослини, розробляються нові форми ліків, удосконалюється дієтичне харчування тощо. Зрозуміло, що всі ці чинники справляють позитивний вплив на тривалість життя населення в умовах сучасної України.

Підсумовуючи, варто ще раз наголосити, що монографія **В. А. Кунаха «Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи»** є визначним кроком у розвитку сучасної біотехнології рослин в Україні, що дозволяє по-новому оцінити шляхи реформування багатьох галузей біологічної та медичної науки в нашій державі.

*Доктор біологічних наук
Є. Л. Левицький*