

УДК 581.1+581.6+615.2

КУНАХ В.А., д-р біол. наук

МОЖИЛЕВСЬКА Л.П., наук. співробітник

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України*e-mail: kunakh@imbg.org.ua**ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ ЛЮДИНИ І БІОТЕХНОЛОГІЯ РОСЛИН**

Викладено сучасні дані про тривалість життя людини, причини смертності, розглянуто чинники, що визначають тривалість життя і роль рослинних препаратів у підвищенні показника середньої тривалості життя до рівня 110-115 років. Проаналізовано стан природних джерел рослинної лікарської сировини, показано, що єдиним реальним джерелом екологічно чистої рослинної сировини є культура тканин. Узагальнено чинники, що стримують виробництво біологічно активних речовин рослинного походження в промислових масштабах (в біореакторах); підходи, які використовуються для підвищення рівня синтезу цільових продуктів і підвищення продуктивності культивованих клітин, окреслено завдання майбутніх досліджень у галузі розробки промислових біотехнологій лікарських рослин. Встановлено низку особливостей і закономірностей біосинтезу вторинних метаболітів в культурі *in vitro*. Розглянуто основні етапи створення клітинних штамів – продуцентів біологічно активних речовин і технології їх вирощування.

Ключові слова: тривалість життя людини, біотехнологія лікарських рослин, біологічно активні речовини рослин.

Максимальна тривалість життя людини сьогодні оцінюється приблизно в 115-120 років. Вважається, що це і є той термін, коли організм навіть за найсприятливіших умов життя при відсутності хвороб, серйозних травм, екстремальних станів тощо вичерпує свої генетично запрограмовані вітальні потенції: ефективність систем енергопродукції, систем збереження і експресії генетичної інформації, свої адаптивні можливості; тобто здатність підтримувати ієрархічно пов'язані гомеостатичні системи (клітина – тканина – орган – система – цілісний організм), активність репараційних механізмів, імунний потенціал, свою особистісну психоемоційну та інтелектуальну ідентичність на рівні, що відповідає стандартам життя. Збільшення тривалості людського життя понад максимальну риску, очевидно, має бути результатом радикального втручання в численні генетичні фактори довголіття [1].

Протягом останніх двох тисяч років середня тривалість життя людини неухильно зростала [1], що, без сумніву, стало результатом економічного, соціального та наукового прогресу людства. Якщо в Стародавньому Римі на початку нової ери середня тривалість життя ледь досягала 25 років, то на сьогодні вона становить в розвинених країнах для чоловіків 75-78 років, для жінок – 81-85 років.

Згідно з даними Всесвітньої організації здоров'я (ВОЗ), серед причин смертності населення перше місце стійко зберігають серцево-судинні захворювання, далі йдуть злоякісні пухлини і захворювання дихальної системи. Бурхливий розвиток виробництва синтетичних препаратів і їх не завжди достатньо раціонально обгрунтоване застосування призвели до того, що сотні тисяч людей щорічно вмирають від шкідливої дії фармакологічних препаратів.

Експерти ВООЗ вважають, що 75 % всіх хворих, доцільніше лікувати не синтетичними ліками, а препаратами рослинного походження. У зв'язку з цим ще в 2000 році на Міжнародному фармакологічному конгресі в Мюнхені було проголошено: майбутнє фармакології – натуральні (природні) препарати. Тоді ж у всьому світі почався справжній бум препаратів рослинного походження, в тому числі біологічно активних добавок – БАД. Подібні препарати ефективні і більш безпечні, ніж хімічні сполуки, і можуть впливати не на наслідки хвороби, а на її причини.

У медицині сьогодні використовується близько 300 видів рослин, з них приблизно 100 спеціально вирощується, а решта – дикорослі. При цьому більшість цінних лікарських рослин – рідкісні або зникаючі види; а до сировини з тропічних, субтропічних, альпійських і деяких інших видів, переважно ендемічних, доступ достатньо обмежений. Крім того, різко скоротилися і продовжують скорочуватися ресурси звичайних для центрально- і східноєвропейських країн лікарських рослин, в тому числі і перш за все – Україні, європейській частині Росії, Білорусії, які свого часу були провідними у вирощуванні і заготівлі рослинної

сировини. Це відбувається, з одного боку, внаслідок різкого скорочення території для збору дикорослих трав через антропогенне (перш за все хімічне та радіаційне) забруднення, а також часто варварських методів заготівлі сировини і, з іншого – через неможливість вирощування багатьох лікарських рослин в культурі через їхні біологічні особливості або несприятливі кліматичні умови. Саме тому дефіцитними стали навіть конвалія або валеріана. Подібна ситуація склалася і з тропічними, субтропічними і гірськими рослинами в місцях їх природного зростання.

Сучасним напрямом біологічної науки – клітинній біології та клітинній і генетичній біотехнології вдалося знайти шляхи вирішення цієї проблеми. Використовуючи методи вирощування клітин, тканин і органів рослин в контрольованих умовах на штучних живильних середовищах, можливо отримувати рослинну біомасу в необмеженій кількості. Ця біомаса може використовуватися як лікарська сировина, бо є екологічно чистою, не забрудненою хімічними добривами, пестицидами, гербіцидами, важкими металами, радіоактивними ізотопами тощо. Для отримання біомаси, за якісними параметрами близької, а в деяких випадках і якіснішої порівняно з природною сировиною, не потрібні якісь особливі ґрунтово-кліматичні умови. Вирощувати ізольовані клітини, тканини або органи можливо в будь-якому місці Землі або навіть у Космосі, незалежно від виду рослини – далекосхідний женьшень, високогірну унгернію, тропічну раувольфію, сибірський елеутерокок, алтайський золотий корінь або звичайну валеріану. Як свідчать вже отримані, в тому числі і у виробничих умовах, дані, багато які з отриманих клітинних ліній є досить продуктивними. Наприклад, з одного грама калусної тканини женьшеню клітинної лінії БІО-2МК або калюсу раувольфії зміїної штаму К-27 за один рік можна отримати понад 100 тонн (!) біомаси, що перевищує за всіма якісними параметрами сировину, яку заготовляють у природі. Таким чином, на сьогодні вирішено головне питання – доведено принципову можливість отримання рослинної лікарської сировини з біомаси культивованих клітин не тільки в лабораторних умовах, але і в промислових масштабах.

Першою у світі промисловою клітинною біотехнологією лікарських рослин стало отримання біомаси культури тканин женьшеню справжнього *Panax ginseng* С.А. Мейер, розпочате на заводах СРСР у 1972 р. Промисловий штам культури тканин женьшеню БІО-2 був створений на основі калюсу, отриманого Р.Г. Бутенко в Інституті фізіології рослин ім. К.А. Тимірязєва АН СРСР (Москва). Розроблена на його основі технологія великомасштабного вирощування біомаси завершилася створенням промислового регламенту, широко впровадженого у 1970-х роках на заводах Головнікромікропрому СРСР. У 1991 р. клітинну біомасу женьшеню отримували на 15 заводах (в тому числі на чотирьох заводах в Україні) щорічно, починаючи з 1988 р., в кількості більше 2500 кг в перерахунку на суху біомасу. У ці роки на світовому ринку вартість сухого кореня дикорослого женьшеню була в межах 200-300 тис. доларів США, плантаційного – 20-30 тис. дол., ціна 1 кг сухої біомаси культурального женьшеню на внутрішньому ринку СРСР була приблизно 1500 дол. США (у межах 1300-1500 руб.). Це дозволило використовувати екстракт клітинної біомаси женьшеню не тільки для випуску лікарського препарату «Біоженьшень» (з 1989 р.), а й, починаючи з 1972 р., випускати широкий спектр косметичних і харчових товарів, зокрема, кремів, шампунів тощо і напоїв, з добавками такого екстракту.

Наприкінці 1980-х років у відділі генетики клітинних популяцій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України під керівництвом і за безпосередньої участі автора цієї публікації було завершено створення нового клітинного штаму женьшеню, БІО-2МК, який накопичує діючих речовин – тритерпенових глікозидів у кілька разів більше, ніж штам БІО-2. Штам БІО-2МК використовувався на кількох заводах і малих підприємствах України як джерело рослинної сировини для фармакологічного і косметичного виробництва у промислових масштабах [2-4].

З кінця 1970-х рр. у СРСР, в тому числі на двох заводах України, впроваджено технологію отримання клітинної біомаси родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.), яку в народі називають золотим коренем. Ця технологія розроблена у Всесоюзному НДІ «Біотехнологія» на основі клітинного штаму, отриманого І.В. Александровою і А.Н. Даніліною, охарактеризованого і паспортизованого у відділі генетики клітинних популяцій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (В.А. Кунах, О.І. Свідченко). Клітинну біомасу родіоли рожевої

використовували і донині використовують переважно в парфумерному і косметичному виробництвах [2, 4].

В Японії у 1983 р. отримано першу промислову партію чистої речовини – нафтохінонового барвника шиконіну з біомаси культивованих клітин горобинника червонокореневого (*Lythospermum erithrorhizon* Siebold and Zucc.) масою 40 кг для виготовлення губної помади найвищого гатунку. За цією, дещо удосконаленою технологією, шиконін отримують і нині. Другою у світі технологією отримання чистої речовини було виробництво в Україні у 1987-1997 рр. на Харківському виробничому хіміко-фармацевтичному об'єднанні «Здоров'я» алкалоїду аймаліну, який використовується для виготовлення протиаритмічних лікарських препаратів. Цю технологію розроблено на основі штамів К-20 і К-27 культури тканин раувольфії зміїної (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz), отриманих співробітниками відділу генетики клітинних популяцій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України спільно з Ленінградським хіміко-фармацевтичним інститутом (нині Санкт-Петербурзька хіміко-фармацевтична академія) [2, 5].

Сьогодні клітинні біотехнології лікарських рослин розвиваються в різних країнах, в промислових масштабах отримують убіхінон, антоціани, алкалоїди, глікозиди та інші біологічно активні речовини. Наприклад, за доступними для аналізу даними, в Японії ще в 1990 р. отримано таких речовин на суму понад 90 млн дол. США, в 1995 р. – більше ніж на 250 млн дол. США. Можна сказати, що використання клітинних культур стало рутинною технологією отримання багатьох біологічно активних речовин рослинного походження для використання в медичній, харчовій, косметичній та ін. видах промисловості.

На сьогодні відомо понад 120 000 вторинних метаболітів рослинного походження, в культуру *in vitro* введено переважну більшість рослин-продуцентів цих речовин. Наприклад, тільки в серії монографій під загальною назвою “Biotechnology in Agriculture and Forestry” видавництва «Шпрінгер» (Springer-Verlag), починаючи з 1986 р. детально описано особливості культури тканин лікарських рослин – представників близько 300 родів [6]. Деякі з таких культур накопичують в 10-30 разів більше цільового продукту, ніж природні рослини. Відомі приклади, коли кількість вторинного метаболіту (біологічно активної речовини) у біомасі культивованих клітин перевищує його вміст у рослині на два порядки. Наприклад, культивовані клітини раувольфії зміїної здатні накопичувати до 20 % алкалоїду аймаліну, що у 80-100 разів більше, ніж накопичує кора кореня природної рослини (див. [2, 5, 7]). За достатньої продуктивності культури тканин і ціни кінцевого біотехнологічного продукту (аймаліцину – 1500 амер. дол./кг, шиконіну – 4000 дол./кг, камптотечину і його похідних – 5000-25000 дол./кг) технології рентабельні (слід зазначити, що ціна протипухлинного алкалоїду таксолу, який накопичується деякими рослинами роду тис *Taxus*, сягає 200000 дол./кг). Культури таких клітин вирощують в промислових масштабах, а отриману сировину використовують для виробництва лікарських препаратів. Сьогодні, розробляючи новий фітопрепарат або препарат на основі природних сполук рослинного походження, як джерело сировини вказують одночасно на інтактні рослини і на клітинну біомасу, вирощену *in vitro*.

Незважаючи на низку переваг, є багато причин, що стримують промислове виробництво біологічно активних речовин рослинного походження в біореакторах. Головними серед них, на нашу думку, є:

- у багатьох випадках, можна навіть сказати у переважній кількості описаних випадків, органи, тканини або клітини, що продукують у живій рослині відповідні речовини вторинного метаболізму, за введення в культуру *in vitro* внаслідок, перш за все, дедиференціювання клітин не синтезують ці речовини або синтезують їх в незначних кількостях. Потрібна тривала селекційна робота на клітинному рівні, а також розробка оптимальних умов вирощування для того, щоб культура ізольованих клітин чи тканин змогла досягти оптимального рівня виробництва біологічно активних речовин;

- порівняно з мікроорганізмами рослинні клітини ростуть набагато повільніше. Для подвоєння кількості рослинних клітин в культурі *in vitro* в середньому потрібно в 20 разів більше часу, ніж для подвоєння кількості клітин мікроорганізмів. У результаті, виробництво у великих масштабах ускладнюється внаслідок того, що слід дотримуватися спеціальних заходів для попередження інфекції за тривалого процесу виробництва;

- для промислового виробництва потрібні клітинні культури, що характеризуються високою стабільністю продукції, однак у багатьох клітинних культур під час виробництва проявляється нестабільність. Часто здатність відселектованих ліній клітин виробляти цільовий продукт у необхідній кількості зменшується після кількох субкультивувань. Механізми, що сприяють стабільному перебігу процесів вторинного метаболізму (накопичення речовин спеціалізованого обміну), різноманітні і все ще вивчаються;

- суспензійні культури рослин складаються, в основному, з агрегатів клітин різних розмірів. Це означає, що клітини на поверхні агрегату і в його центрі функціонують не в однакових умовах і не є ідентичними, що ускладнює оптимізацію процесу виробництва цільового продукту. Встановлено, що під час утворення агрегатів різного розміру між клітинами виникають морфологічні відмінності, які в умовах масового виробництва збільшуються ще більше і зумовлюють високу гетерогенність культури і ускладнюють культивування в ферментерах (біо-реакторах). Крім того, деякі культури клітин перетворюють позаклітинну сахарозу на полісахариди, які збільшують агрегування клітин;

- виробництво відповідного вторинного продукту в потрібній кількості часто пов'язано з індукцією органогенезу в клітинній культурі. Наприклад, у женьшеню отримані клони, які мають високий вміст глікозидів за переходу до ризогенезу, а у маку тільки в органогенних культурах відбувається біосинтез морфінових алкалоїдів (див., наприклад, [2, 8, 9]). Це створює чимало труднощів за умов масового культивування;

- речовини спеціалізованого обміну, або вторинні продукти біосинтезу, більшістю рослинних культур не виділяються в середовище, а залишаються всередині клітин. Наприклад, це властиво культурам, які синтезують алкалоїди (раувольфія зміїна), що ускладнює екстрагування цільового продукту. Часто методи екстрагування з клітинної біомаси та очищення кінцевого продукту істотно відрізняються від методів, застосовуваних для рослинної сировини, заготовленої в природі;

- внаслідок великих розмірів, високого ступеня обводненості і порівняно тендітних клітинних стінок культивовані клітини рослин чутливі до перемішування і постачання киснем. Все це вимагає конструювання спеціальних ферментерів (біореакторів).

Для підвищення продуктивності культивованих клітин широко і в багатьох випадках успішно застосовують:

- клітинну селекцію, що ґрунтується як на спонтанній, так і на індукованій різними мутагенами мінливості культивованих клітин;
- оптимізацію умов вирощування і складу ростових і продукційних живильних середовищ;
- культивування диференційованих тканин або органів або індукцію диференціювання за вирощування на продукційних живильних середовищах;
- використання елісіторів [2, 3, 5, 7-10].

Останнім часом з цією метою застосовують методи клітинної та генетичної інженерії. Поширеним є трансформація клітин за допомогою бактерії *Agrobacterium rhizogenes* і отримання так званих «бородатих коренів» (hairy roots), продуктивність яких у низці випадків значно вища, ніж звичайних недиференційованих культур. Підвищують синтез вторинних метаболітів також посилюючи активність відповідного ферменту. Це можливо:

- шляхом введення гетерологічного гена з тією ж функцією від мікроорганізмів або інших видів рослин;
- підстановкою власного гена під сильніший промотор;
- введенням гена, що кодує ферменти, нечутливі до ретроінгібування, або гена, що кодує антитіла проти ензиму, що є конкурентом за той же субстрат, що і бажаний ген;
- зниженням рівня катаболізму цільових вторинних сполук.

Завданнями майбутніх досліджень, здатних перетворити біотехнологію рослин, зокрема, лікарських, на рутинну промислову технологію, на нашу думку, є:

- поглиблене вивчення генетики вторинного метаболізму;
- виділення і клонування відповідних генів (як структурних, так і регуляторних), що дозволить створювати високопродуктивні клітинні штами і трансгенні рослини із застосуванням сучасних методів генетичної інженерії (метаболічна інженерія біосинтезу вторинних метаболітів);

- подальше вдосконалення промислових технологій вирощування ізольованих органів, тканин і клітин рослин шляхом їх спрощення і здешевлення;
- спрощення і здешевлення методів виділення і очистки цільового продукту (продуктів);
- здешевлення технологічного обладнання біотехнологічних виробництв.

За час вивчення біосинтезу вторинних метаболітів в культурі клітин рослин накопичено великий обсяг інформації, який свідчить про існування наступних закономірностей:

- культивовані клітини здатні до синтезу практично всіх класів сполук вторинного (спеціалізованого) обміну (алкалоїди, стероїди, терпеноїди та ін.);
- первинні культури клітин часто містять незначну кількість сполук спеціалізованого обміну або не містять їх зовсім; проте вміст цих сполук можна значно підвищити шляхом оптимізації складу живильного середовища та підбору умов вирощування, методами клітинної селекції, штучного мутагенезу та ін.;
- синтез деяких конкретних сполук (димеризованих індольних і морфінових алкалоїдів, карденолідів і деяких інших) у дедиференційованих культивованих клітинах практично не відбувається; при цьому виявляється чітка тенденція: чим складніша будова речовини і більше специфічних етапів її синтезу (після «відгалуження» від первинного метаболізму), тим менш імовірний синтез цієї сполуки в клітинній культурі;
- синтез вторинних сполук, як правило, покращується в разі уповільнення або припинення росту клітинної культури;
- у багатьох випадках синтез вторинних сполук починається тільки в разі появи в клітинній культурі диференційованих (морфогенних) структур;
- стабільність синтезу вторинних сполук неоднакова для різних класів речовин і для різних клітинних культур: синтез стероїдних глікозидів, як правило, стабільний, тоді як синтез багатьох типів алкалоїдів – нестабільний (за винятком, наприклад, індолінових алкалоїдів в отриманих нами клітинних штаммах раувольфії зміїної (див. [2, 5, 7, 10, 11]);
- для метаболізму вторинних сполук у культурі клітин рослин часто властивими є регресивні зміни як в онтогенетичному, так і філогенетичному напрямках; тобто спеціалізований обмін в культурі має ознаки філогенетично архаїчних груп рослин або ювенільної стадії інтактної рослини; наприклад, у культивованих клітинах маку приквітничкового (*Papaver bracteatum* Lindl.) (багаторічна рослина) є в наявності сангвінарин, але відсутній тебаїн (останній характерний для дорослої рослини, сангвінарин же відсутній у сформованій рослині, а виявляється в листках рослини тільки на першому році її життя [8, 9]); в культурі клітин живокосту знайдені Δ^7 -стерини, відсутні в інтактній рослині, але характерні для філогенетично більш ранніх груп рослин (більш детально цю інформацію викладено в роботах [2, 8, 9, 12]).

З урахуванням цих закономірностей створюються клітинні штами шляхом отримання адекватного генотипу (генофонду) клітинних популяцій, здатних до високоефективного синтезу бажаних сполук і повної реалізації цієї здатності. Технологія створення високопродуктивних штамів і розробки оптимальних умов їх вирощування включає наступні етапи:

- підбір виду рослини-донора: різні види рослин мають неоднакову здатність до синтезу в культурі клітин цільової речовини. Наприклад, різні види маку в культурі в пробірці мають неоднакову потенційну здатність до синтезу цільових алкалоїдів;
- підбір конкретної високопродуктивної рослини-донора для отримання клітинної культури (вихідного генотипу);
- генетичні маніпуляції з культурою тканин, включаючи одержання мутантів, соматоклонів й інші підходи клітинної селекції, спрямовані на отримання генетично змінених високопродуктивних штамів (клітинних популяцій зі зміненим генофондом);
- розробку складу живильного середовища, умов і способів вирощування, оптимальних для стабільної реалізації генетично обумовленої здатності до синтезу цільових речовин;
- вплив на зростання (проліферацію) клітин в культурі з метою призупинення або уповільнення зростання, що може змінювати метаболізм клітин в напрямі синтезу речовин спеціалізованого обміну: наприклад, успішно застосовують з цією метою інгібітори транскрипції та трансляції;

- пошук сигналів, за допомогою яких в рослинах відбувається управління синтезом вторинних метаболітів у клітинах (елісаторів, неспецифічних стресових факторів і т.д.) і використання їх для підвищення виходу цільового продукту в клітинних культурах;
- отримання органогенних культур, наприклад, культури коренів, у тому числі і трансформованих культур, зокрема «бородатих коренів» (hairy roots), що в багатьох випадках спрощує умови культивування та підвищує уміст цільових вторинних метаболітів;
- отримання трансгенних культур (як клітинних і тканинних, так і цілих рослин) з метою синтезу цільового продукту, наприклад, тваринного походження, вакцин, специфічних білків людини і т.п. (молекулярне фермерство) (детальніше див., наприклад, [2, 4, 12-16]).

Таким чином, на сьогодні накопичено велику кількість даних, що свідчать про те, що в культурі тканин може відбуватися синтез будь-яких відомих речовин не тільки рослинного, а й тваринного і навіть людського походження. Клітинні технології отримання фітопрепаратів, починаючи з 1980-х років, все ширше і успішніше використовуються у промисловому виробництві. Вивчення можливостей залучення в таке виробництво все більшої кількості видів рослин з метою розширення арсеналу одержуваних цінних сполук зростає.

Сьогодні для поліпшення умов проживання, харчування, профілактики та лікування захворювань широко використовуються сучасні методи біотехнології. У найближчому майбутньому чи не єдиним джерелом екологічно чистої та якісної рослинної сировини для харчової, фармакологічної, косметичної та навіть переробної, текстильної, будівельної та ін. промисловостей можуть бути тільки рослинні біотехнології. За великим рахунком, біотехнологи готові вирішувати ці проблеми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тодоров И.Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И.Н. Тодоров, Г.И. Тодоров. – М.: Наука, 2003. – 479 с.
2. Кунах В.А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи / В.А. Кунах. – Київ: Логос, 2005. – 730 с.
3. Продуктивность и генетическая структура клеточных популяций женьшеня *Panax ginseng* С.А.Меу в культуре *in vitro* / Кунах В.А., Можилевская Л.П., Адонин В.И., Губарь С.И. // Биотехнология. – 2003. – №3. – С. 25-35.
4. Кунах В.А. Біотехнологія рослин для поліпшення умов життя людини / В.А. Кунах // Біотехнологія. – 2008. – Т.1, №1. – С. 101-106.
5. Kunakh V.A. Twenty five years long stable biosynthesis of ajmaline by related hormone-independet *Rauwolfia serpentina* cell lines / V.A. Kunakh // Euromedica – Hannover – 2005, Hannover, 16-17 Juni 2005, International Congress and Exhibition, Programm – Abstracts. – 22 p.
6. Biotechnology in Agriculture and Forestry. – Berlin: Springer, 1986-2017. – V. 1-70.
7. Kunakh V.A. Somaclonal variation in *Rauwolfia* / V.A. Kunakh // Biotechnology in Agriculture and Forestry, V.36. Somaclonal Variation in Crop Improvement II. Ed. Y.P.S.Bajaj. – Berlin: Springer, 1996. – P. 315-332.
8. Кунах В.А. Биосинтез изохинолиновых алкалоидов мака в природе и в культуре *in vitro*. 1. Мак снотворный, *Papaver somniferum* L. / В.А. Кунах, В.А. Кацан // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т. 75, №5. – С. 41-54.
9. Кунах В.А. Биосинтез изохинолиновых алкалоидов мака в природе и в культуре *in vitro*. 1. Мак прицветниковый, *Papaver bracteatum* Lindl. / В.А. Кунах, В.А. Кацан // Украинский биохимический журнал. – 2004. – Т. 76, №5. – С. 29-44.
10. Кунах В.А. Особенности получения и продуктивность суспензионных культур и клеточных клонов *Rauwolfia serpentina* Benth. *in vitro* / В.А. Кунах, Л.П. Можилевская, С.И. Губарь // Биотехнология. – 2001. – №4. – С. 9-21.
11. Стабильность генома высокопродуктивных клеточных линий раувольфии змеиной при длительном выращивании *in vitro* / Андреев И.О., Адноф Д.М., Спиридонова Е.В., Кунах В.А. // Доповіді НАН України – 2007. – №10. – С. 147-152.
12. Носов А.М. Регуляция синтеза вторичных соединений в культуре клеток растений / А.М. Носов // В кн.: Биология культивируемых клеток и биотехнология растений. – Москва: Наука, 1991. – С. 5-20.
13. Кучук Н.В. Способы получения рекомбинантных фармацевтических белков в растениях / Н.В. Кучук // Вісник Українського тов-ва генетиків і селекціонерів. – 2003. – Т.1. – С. 55-61.
14. Kunakh V.A. Evolution of cell populations *in vitro*: peculiarities, driving forces, mechanisms and consequences / V.A. Kunakh // Biopolymers and Cell. – 2013. – V. 29, N4. – P. 295-310.
15. Tissue and organ cultures of *Gentiana* as potential sources of xanones and flavonoids / N.M. Drobyk, V.M. Melnyk, M.O. Twardovska // The Gentianaceae. V. 2. Biotechnology and Applications. J.J. Rybczynski et al. (eds), Berlin: Springer-Verlag, 2015. – P. 307-317.
16. Кучук Н.В. Клеточная генетическая инженерия – трансмиссионная генетика растений / Н.В. Кучук // Цитология и генетика. – 2017. – Т. 51, №2. – С. 40-46.

REFERENCES

1. Todorov, I.N., Todorov, G.I. (2003). Stress, starenie i ih biohimicheskaja korrekcija [Stress, aging and their biochemical correction]. Moscow, Science, 479 p.
2. Kunakh, V.A. (2005). Biotehnologija likars'kyh roslyn. Genetychni ta fiziologo-biohimichni osnovy [Biotechnology of Medicinal Plants. Genetic and Physiologically–Biochemical basis]. Kyiv, Logos, 730 p.
3. Kunakh, V.A., Mozhilevskaja, L.P., Adonin, V.I., Gubar', S.I. Produktivnost' i geneticheskaja struktura kletochnyh populjacij zhen'shenja Panax ginseng C.A.Mey v kul'ture in vitro [Productivity and genetic structure of Panax ginseng CA Meyer cell populations during the in vitro cultivation], 2003, no. 3, pp. 25-35.
4. Kunakh, V.A. Biotehnologija roslyn dlja polipshennja umov zhyttja ljudyny [Plant biotechnology for human life improvement], 2008, Vol. 1, no. 1, pp. 101-106.
5. Kunakh, V.A. Twenty five years long stable biosynthesis of ajmaline by related hormone-independet *Rauwolfia serpentina* cell lines. Euromedica – Hannover – 2005, Hannover, 16-17 Juni 2005, International Congress and Exhibition, Programm – Abstracts, 22 p.
6. Biotechnology in Agriculture and Forestry, Berlin, Springer, 1986-2017, V. 1-70.
7. Kunakh, V.A. Somaclonal variation in *Rauwolfia*. Biotechnology in Agriculture and Forestry, V.36. Somaclonal Variation in Crop Improvement II. Ed. Y.P.S.Bajaj. Berlin: Springer, 1996, pp. 315-332.
8. Kunakh, V.A. Biosintez izohinolinovyh alkaloidov maka v prirode i v kul'ture in vitro. 1. Mak snotvornyj, *Papaver somniferum* L. [Biosynthesis of poppy isoquinoline alkaloids in nature and in the in vitro culture. 1. Opium poppy (*Papaver somniferum* L.)]. Ukrainskij biohimicheskij zhurnal [*The Ukrainian Biochemical Journal*], 2003, Vol. 75, no. 5, pp. 41-54.
9. Kunakh, V.A. Biosintez izohinolinovyh alkaloidov maka v prirode i v kul'ture in vitro. 1. Mak pricvetnikovyj, *Papaver bracteatum* Lindl. [Biosynthesis of poppy isoquinoline alkaloids in nature and in vitro culture. 2. Bracteam poppy (*Papaver bracteatum* Lindl.)]. Ukrainskij biohimicheskij zhurnal [*The Ukrainian Biochemical Journal*], 2004, Vol. 76, no. 5, pp. 29-44.
10. Kunakh, V.A. Osobennosti poluchenija i produktivnost' suspenzionnyh kul'tur i kletochnyh klonov *Rauwolfia serpentina* Benth. in vitro [Peculiarities of productivity and suspension clones *Rauwolfia serpentina* Benth. in vitro], 2001, no. 4, pp. 9-21.
11. Andreev, I.O., Adnof, D.M., Spiridonova, E.V., Kunah, V.A. Stabil'nost' genoma vysokoproduktivnyh kletochnyh linij rauvol'fii zmeinoj pri dlitel'nom vyrashhivanii in vitro [Stability of the genome of highly productive rauvolphia serpentine cell lines during prolonged in vitro], 2007, no. 10, pp. 147-152.
12. Nosov, A.M. Reguljacija sinteza vtorichnyh soedinenij v kul'ture kletok rastenij [Regulation of the synthesis of secondary compounds in plant cell culture]. Biologija kul'tiviruemyh kletok i biotehnologija rastenij [Biology of cultured cells and plant biotechnology]. Moscow, Science, 1991, pp. 5-20.
13. Kuchuk, N.V. (2003). Sposoby poluchenija rekombinantnyh farmacevticheskikh belkov v rastenijah [Methods for the production of recombinant pharmaceutical proteins in plants]. Visnyk Ukrai'ns'kogo tov-va genetykiv i selekcioneriv [The Bulletin of Vavilov Society of Geneticists and Breeders of Ukraine], Vol. 1, pp. 55-61.
14. Kunakh V.A. Evolution of cell populations in vitro: peculiarities, driving vforces, mechanisms and consequensis. Biopolymers and Cell, 2013, V. 29, no. 4, pp. 295-310.
15. Drobyk, N.M., Melnyk, V.M., Twardovska, M.O. Tissue and organ cultures of *Gentiana* as potential sources of xantones and flavonoids. The *Gentianaceae*. V. 2. Biotechnology and Applications. J.J. Rybczynski et al. (eds), Berlin: Springer-Verlag, 2015, pp. 307-317.
16. Kuchuk, N.V. Kletochnaja geneticheskaja inzhenerija – transmissiionnaja genetika rastenij [Cell Genetic Engineering – Transmission Genetics]. Citologija i genetika [Cytology and Genetics], 2017, Vol. 51, no. 2, pp. 40-46.

Продолжительность жизни человека и биотехнология растений**В.А. Кунах, Л.П. Можилевская**

Изложены современные данные о продолжительности жизни человека, причины смертности, рассмотрены факторы, определяющие продолжительность жизни и роль растительных препаратов в повышении показателя средней продолжительности жизни до уровня 110-115 лет. Проанализировано состояние природных источников растительного лекарственного сырья, показано, что единственным реальным источником экологически чистого растительного сырья является культура тканей. Обобщены факторы, сдерживающие производство биологически активных веществ растительного происхождения в промышленных масштабах (в биореакторах), подходы, которые используются для повышения уровня синтеза целевых продуктов и повышения производительности культивируемых клеток, определены задачи будущих исследований в области разработки промышленных биотехнологий лекарственных растений. Установлен ряд особенностей и закономерностей биосинтеза вторичных метаболитов в культуре *in vitro*. Рассмотрены основные этапы создания клеточных штаммов – продуцентов биологически активных веществ и технологий их выращивания.

Ключевые слова: продолжительность жизни человека, биотехнология лекарственных растений, биологически активные вещества растений.

Life expectancy and plant biotechnology**V. Kunach, L. Mozhy`levs`ka**

Modern data on the life expectancy of a person and causes of mortality were presented, factors determining the life expectancy and the role of herbal preparations in increasing the average life expectancy to 110-115 years were considered in the article. Also the state of natural sources of herbal medicinal raw materials was analyzed, and it was shown that the only real source of environmentally friendly vegetable raw materials was tissue culture. The factors that restrain the production of biologically active substances of plant origin on an industrial scale (in bioreactors) were generalized. These factors include:

1. In many cases, organs, tissues or cells that produce relevant substances of secondary metabolism in a living plant, do not synthesize these substances or synthesize them in small amounts in vitro;

2. Vegetative cells grow much more slowly than microorganisms. In order to double the amount of plant cells in the culture in vitro, we need on average 20 times more time than to double the amount of microorganism cells;

3. We need cell cultures that are characterized by high product stability for industrial production, but many cell cultures display instability during production;

4. Suspended cell cultures of plants consist mainly of aggregates of cells of various sizes. This means that cells on the surface of the aggregate and in its center do not operate under the same conditions and are not identical, which complicates the optimization of production process of the target product;

5. The production of the corresponding secondary product in the required amount is often associated with induction of organogenesis in the cell culture. This creates a lot of difficulties under the conditions of mass cultivation;

6. The majority of plant crops do not release the substances of specialized exchange or secondary products of biosynthesis into the environment but remain them inside the cells;

7. Due to the large size and high degree of watering, the plant cells are susceptible to mixing and supply with oxygen. All this requires the construction of special fermenters (bioreactors).

In order to increase the productivity of cultured cells widely and in many cases successfully applied:

- Cell selection based on both spontaneous and induced variability of cultured cells under the influence of different mutagens;

- Optimization of growing conditions and composition of growth and production nutritional media;
- Cultivation of differentiated tissues or organs or induction of differentiation for cultivation on production nutritional media;

- Use of elicitors.

It is proved that plant biotechnology will be almost the only source of environmentally friendly and high quality vegetable raw materials for food, pharmacological, cosmetic, even processing, textile, construction and other industries in the near future. By and large, biotechnologists are ready to solve these problems.

Key words: life expectancy, biotechnology of medicinal plants, biologically active substances of plants.

Надійшла 6.04.2017 р.