

7. Сердюков Е.И. Способы повышения воспроизводительной функции свиней: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Ставрополь, 2009. – 20 с.
8. Коваленко В.Ф. Новые ферментированные кормовые добавки в свиноводстве // Зоотехния. – 2010. – № 1. – С. 18–19.
9. Рассолов С.Н., Еранов А.М. Влияние препаратов йода и селена в комплексе с пробиотиком на воспроизводительную функцию ремонтных свинок // Зоотехния. – 2011. – № 7. – С. 30–33.
10. Буянтуева Д.Т. Биотехнологические способы интенсификации свиноводства: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Улан-Удэ, 2014. – 19 с.
11. Зайцев С.Ю., Конопатов Ю.В. Биохимия животных: учеб. – 2-е изд., испр. – СПб.: Лань, 2005. – 384 с.



УДК 577.114.083

Г.В. Кашина, В.А. Мельников, А.С. Кашин

ИННОВАЦИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ (АРАБИНОГАЛАКТАНА И ХИТОЗАНА)

В статье представлены перспективные инновационные направления по поиску в конструировании биотехнологическими методами новых биологически активных веществ на основе природных соединений путем получения шивки супрамолекулярных комплексов субстанций и нанокomпозитных продуктов пантов маралов и медоносных пчел с водорастворимыми биополимерами.

Ключевые слова: инновации, технология производства, арабиногалактан, хитозан.

G.V. Kashina, V.A. Melnikov, A.S. Kashin

INNOVATION IN THE PRODUCTION TECHNOLOGY OF THE SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF THE DERIVED POLYSACCHARIDES (ARABINOGLACTAN AND CHITOSAN)

The prospective innovative directions for searching in the design of the new biologically active substances by the biotechnological methods on the basis of the natural compositions by receiving the joining of the supramolecular substance complexes and nanocomposite products of deer antlers and honey bees with the water-soluble biopolymers are presented in the article.

Key words: innovation, production technology, arabinogalactan, chitosan.

Введение. Перспективным инновационным направлением в решении вопросов растворимости биологически активных веществ (БАВ) для производства полуфабрикатов с заданными свойствами является получение супрамолекулярных комплексов этих субстанций с водорастворимыми полимерами, в частности полисахаридами и хитозаном [1]. Значительная роль в повышении эффективности фармакологических свойств препаратов достигается за счет их направленного транспорта (адресной доставки препаратов /Drug Delivery System/) в заданную область, органы или клетки, а также контроля скорости поступления, времени и места действия лекарственного средства в организме. В последние годы удельный вес таких разработок становится доминирующим [De Jong, Born, 2008; Душкин, Сунцова, Халиков, 2013].

Наиболее эффективными носителями лекарственных молекул, которые мы использовали, являются биополимеры двух сырьевых источников: растительные и пчелиные вещества. Первые вещества – водорастворимые полисахариды арабиногалактан (FU), дигидрокверцетин лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и лиственницы Гмелина (*Larix Gmelinii*). Они легко выделяются из древесины указанных деревьев. Установлено, что содержание арабиногалактана составляет около 10 % от веса сухой древесины.

Необходимо подчеркнуть, что оба вида лиственницы являются главными составляющими лесных массивов Горного Алтая и Восточной Сибири. Для выделения этого соединения могут быть использованы отходы леса.

Вторые вещества – хитин, хитозан и меланин, выделяемые из тела медоносных пчел.

Благодаря значительному содержанию в растительном сырье и уникальным свойствам водорастворимый арабиногалактан занимает особое место среди полисахаридов. Так, ядровая древесина некоторых видов лиственницы содержит до 35 % АГ. Строение 3,6-арабиногалактанов подробно изучено во второй половине XX в.

Термическая и гидролитическая стабильность являются важными характеристиками АГ, во многом определяющими возможность его использования. Исследования показали, что свойства АГ из древесины и натечной камеди лиственницы не изменяются при длительном нагревании при 105° С и мало изменяются при 130° С. Повышение температуры до 150° С приводит к увеличению потери массы. Кроме того, увеличивается средняя степень полимеризации АГ и возрастает количество высокомолекулярных фракций, что свидетельствует о протекании конденсационных процессов, в частности межмолекулярной дегидратации. Гидролитическая устойчивость арабиногалактана в водных растворах в значительной степени зависит от pH среды и температуры. При pH 1,3 гидролиз протекает с заметной скоростью уже при 75° С, при 100° С гидролиз практически заканчивается через 4 ч. В менее кислой среде (pH 3,8 и 4,5) начало гидролиза отмечается при 150° С, при 180° С АГ полностью гидролизует в течение 1,5–2 ч.

Многoletние исследования полисахаридов высших растений показали, что они обладают биологической активностью, благодаря чему могут найти широкое применение. Биологически активные растительные полисахариды используются для лечения язвенной болезни, выведения из организма солей тяжелых металлов и радионуклидов. Большинство представителей галактансодержащих полисахаридов высших растений являются иммуномодуляторами, активирующими ретикулоэндотелиальную систему (РЭС), увеличивают фагоцитарный индекс. Биологическая активность во многом зависит от особенностей тонкой структуры макромолекул, т.е. от строения всех боковых цепей, их расположения вдоль главной цепи, конформации макромолекул, механизма образования агрегатов.

Определенная роль в проявлении биологической активности принадлежит локализации полисахарида в растительной клетке. Для проявления биологической активности, в первую очередь иммуномодуляторного действия, полисахариды должны иметь достаточно высокую молекулярную массу и проявлять склонность к образованию высокомолекулярных агрегатов (м.м. > 1 МДа).

В последние годы исследования биологической активности АГ резко активизировались. Этому способствуют такие его свойства, как высокая растворимость в воде, уникально низкая вязкость растворов, узкое молекулярно-массовое распределение, а также биоразлагаемость.

Установлено, что АГ стимулирует фагоцитарную активность макрофагов в отношении псевдотуберкулезных микробов, оказывая выраженное ингибирующее действие на размножение последних внутри макрофагов. Он действует на все звенья фагоцитарного процесса, активируя хемотаксис, адгезию, поглотительную и бактерицидную способность перитонеальных макрофагов.

Сообщается о значительной митогенной активности АГ: он стимулирует размножение клеток селезенки и костного мозга. Благодаря этому растворы очищенных арабиногалактана и арабиногалактан-протеина можно вводить внутривенно для стимулирования гемопоэза. АГ рекомендуют для лечения нейтропении, анемии или тромбоцитопении. Он ускоряет выздоровление после терапевтического и нетерапевтического облучения, а также воздействия цитотоксических агентов, лечит истощение, сохраняет клетки печени при гепатите. Установлено также, что АГ оказывает заметное гастропротекторное и умеренное антимикробное действие в отношении некоторых бактерий.

Уникальные вещества, получаемые из тела медоносных пчел: хитин и хитозан, а также производные этих полисахаридов считаются перспективными биоматериалами. В настоящее время особое внимание заслуживает применение хитозана в ветеринарии и медицине. Установлено, что хитозан, будучи слабым аллергеном, обладает достаточно низкой токсичностью и пирогенностью.

Хитозан способствует образованию гели в слабокислых растворах (pH 5–6). Кроме того, он может создавать пленку на коже и раневых поверхностях, а также на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, обладает высокой адсорбционной емкостью, способен выводить токсичные вещества, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Эти свойства хитозана могут быть использованы для создания средств лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний у сельскохозяйственных животных и медоносных пчел, приносящих большой экономический ущерб.

В зависимости от содержания в составе препарата фракций с различными молекулярными массами хитозан может проявлять в той или иной степени сорбционные, иммуномодулирующие, бактериостатические, фунгистатические, противовоспалительные и другие свойства [Кашина, Шелепов, Фефелова, 2014].

Низкомолекулярный пчелиный хитозан готов к употреблению в чистом виде, для него не требуется дополнительная переработка. Кроме того, пчелиный хитозан беспрепятственно проникает через все кле-

точные барьеры. Установлено, что полученные ферментативным гидролизом препараты низкомолекулярного водорастворимого хитозана обладают выраженными антибактериальными свойствами, вызывая практически полную гибель всех исследуемых микроорганизмов (Герасименко, 2005). Поскольку хитозан – биополимер и обладает большей способностью к межмолекулярным взаимодействиям, то одним из наиболее эффективных способов улучшения его характеристик является образование полимолекулярных комплексов (ПМК) с другими биополимерами и полярными синтетическими полимерами (Хитин: натур. продукт 21-го века, 1995). При получении биодобавок на основе пчелиного подмора полученный продукт, несомненно, будет обладать несколько иными микробиологическими характеристиками, нежели изначальные компоненты. Способность хитозана взаимодействовать с другими биополимерами с образованием комплексов может быть использована в различных областях науки и производства, например для фракционирования белковых смесей. Полученный комплекс может применяться как самостоятельная субстанция в виде раствора, геля или порошка, а также в сочетании с другими биологически активными продуктами или в продуктах питания [Кашина, Шелепов, Фефелова, 2014].

В настоящее время установлено, что полученные ферментативным гидролизом препараты низкомолекулярного водорастворимого хитозана обладают выраженными антибактериальными свойствами, вызывая практически полную гибель многих исследуемых микроорганизмов. Так, в работах Д.В. Герасименко (2005) показано действие хитозана на клинические штаммы микроорганизмов *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Культура *C. albicans* оказалась чувствительной ко всем изученным препаратам крабового и пчелиного хитозана. Многочисленными работами В.М. Червинец с соавторами (1998) экспериментально доказано, что большинство микроорганизмов чувствительны к 1%-му раствору хитозана на 0,2%-м растворе соляной кислоты. Грамположительные микроорганизмы проявляли 100%-ю чувствительность к хитозану. Наиболее восприимчивы были стафилококки и коринебактерии. Несколько менее чувствительны были стрептококки и грибы рода *Candida*. Низкомолекулярный хитозан в настоящее время рекомендуют для борьбы с кандидозной инфекцией, являющейся распространенным заболеванием человека и животных. Кроме того, препараты низкомолекулярного хитозана вызывали гибель культур *Kl. pneumoniae* и *S. aureus*. Можно предположить, что введение хитозана в качестве добавки в сахарозаменители для подкормки медоносных пчел улучшит их микробиологические показатели, лечебно-профилактические свойства [Кашина, Васильева, Шелепов и др., 2013].

Покров медоносных пчел является источником в хитиновой оболочке темных пигментов меланиновых комплексов (азотосодержащий пигмент животного происхождения), содержащих каротиноидные соединения.

Меланин – водорастворимый полимер. Меланин, за счет того, что он имеет непарный электрон, является основой образования свободных радикалов и, соответственно, прекрасно подходит для создания полуфабрикатов, способных обеспечить защиту от различных видов радиоактивных излучений. Хитозан помогает связывать жиры. А вместе хитин + меланин усиливают полезные свойства друг друга.

Например, меланин обладает возможностью поглощать различные радикалы и выполнять функции сильнейшего антиоксиданта, генного и фотопротектора и антимуtagена. Огромные перспективы лежат в возможности создания из пчелиного подмора целого ряда уникальных препаратов, в которых мы можем получать как чистый хитин, так и комбинацию хитина и меланина с различными пропорциями соотношений. Хитозан – меланиновый комплекс, получаемый из подмора пчел, представляет собой уникальный продукт, действующий по принципу "два в одном". Используя его, мы можем создать продукты, которые будут выполнять функции фотопротектора и гелевой основы, которые могут нести в себе целый ряд иных необычайно важных для организма свойств.

Усиленный фармакологический эффект таких структур, вероятно, достигается за счет «адресной» доставки молекул биологически активных веществ к активным центрам соответствующих рецепторов организма. Наиболее эффективными «хозяевами» из исследованных носителей супрамолекулярных комплексов являются растительные вещества – полисахарид арабиногалактан, а также хитозан и хитин-меланин.

Полученный наноконкомпозит, состоящий на 99 % из АГ и пчелиного хитозана, и хитозано-меланиновый комплекс предназначены для фармацевтического и биомедицинского применения:

- таблетирования лекарственных форм, способных к быстрому дезинтегрированию таблеток;
- конъюгации лекарственных средств, которые способствуют увеличению растворимости, активности и эффективности высвобождения различных водорастворимых веществ.

Это открывает путь к получению новых промышленно доступных водорастворимых препаратов. Их свойства будут определяться свойствами как самого полисахарида, так и введенных функциональных групп.

Все вышесказанное побудило нас объединить арабиногалактан с пантами и хитозан-меланиновый комплекс с пантами с целью создания новых супрамолекулярных комплексов и нанокompозитных продуктов на основе природных ресурсов Сибири [Шелепов, Калинина, Фефелова, 2014].

Выводы. Полученные результаты демонстрируют возможность создания новых биологически активных комплексов с применением измельченных пантов марала и арабиногалактана, а также сшивания хитозан-меланинового комплекса и экстрактов пантов в различных весовых соотношениях. Полученные при этом супрамолекулярные комплексы оценивали путем проведения анализа их водорастворимости, исследования ИК-спектров, термических эффектов и рентгенофазовых изменений. Эти данные позволили нам говорить об образовании комплексов типа «гость-хозяин» за счет водородных сил, вандерваальсовых взаимодействий между функциональными группами компонентов, сил гидрофобного взаимодействия и пр. Предварительные исследования показали, что полученные продукты являются новыми прорывными направлениями в переработке пантовой продукции с различным целевым использованием – от медицины до продуктов питания.

Комплексные исследования продолжаются, результаты их позволят в целом изменить технологию получения медицинских, ветеринарных и бальнеологических препаратов, средств косметологии и продуктов питания функциональной направленности.

Литература

1. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 1. – С. 448–457.
2. De Jong W.I., Born P.I.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards // *Inter. J. Nanomedicine*. – 2008. – V. 3. – № 2. – P. 133–149.
3. Шелепов В.Г., Кашина Г.В., Фефелова И.А. Новые технологии в производстве БАД на основе концентрата пантов и хитозана // *EFERTIVNI NASTROJE MODERNICH VED-2014/(21.04.2014-05.05.2014)*. – Dil 23. Lwkrstvi. PRAHA, 2014. – С. 82–83.
4. Кашина Г.В., Шелепов В.Г., Фефелова И.А. Биологически активные вещества из подмора пчел // *Пчеловодство*. – 2014. – № 8. – С. 58–59.
5. Микробиологический анализ корма меланин-хитозанового комплекса на основе сахаристой кормовой добавки пчел / Г.В. Кашина, В.Г. Шелепов, Н.В. Васильева [и др.] // *Пища, экология, качество: тр. X Междунар. конф. (1–3 июля 2013 г.)*. – Краснообск, 2013. – С. 127–219.

