

**ПЕРСПЕКТИВНІ МАТЕРІАЛИ
ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ:
БІОТЕХНОЛОГІЯ, ПРИКЛАДНА
ХІМІЯ ТА ЕКОЛОГІЯ**

Колективна монографія

Київ
«Світ Успіху»
2020

УДК 60+54+675.6.01](02)

П27

*Рекомендовано до видання
Вченою радою Київського національного університету
технологій та дизайну МОН України
Протокол № 7 від 29.05.2020 р.*

Рецензенти:

Чумак Віталій Лукич — доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії і хімічної технології Національного авіаційного університету.

Кузьмінський Євген Васильович — доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри екобіотехнології та біоенергетики Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігора Сікорського».

П27 Перспективні матеріали та інноваційні технології: біотехнологія, прикладна хімія та екологія : колективна монографія / за заг. ред. О. Р. Мокроусової. Київ : Світ Успіху, 2020. 492 с.

ISBN 978-617-7324-38-5

Колективна монографія відображає результати актуальних наукових досліджень, розроблень, апробацій та практичного застосування у галузі біотехнології, хімічної технології шкіри та хутра, екології та товарознавства шкіряно-хутрової продукції.

Розглянуто питання розроблення та створення нових речовин та матеріалів для хімічних і біотехнологій, удосконалення процесів перероблення сировини біогенного походження, започаткування принципів раціонального природокористування та ресурсозбереження у технологіях виробництва шкіри та хутра, екологічних аспектів виробництва різнофункціональних матеріалів, удосконалення методів очищення промислових стоків, розширення асортименту та підвищення якості натуральних і синтетичних шкір.

Колективна монографія рекомендується для студентів, аспірантів, дослідників, науковців та експертів, що спеціалізуються у галузі біотехнології, хімічної технології та екології.

ISBN 978-617-7324-38-5

© КНУТД, 2020

© Світ Успіху, 2020

*Recommended for publication
by the Academic Council of Kyiv National University
of Technologies and Design of Ministry
of Education and Science of Ukraine
Protocol № 7 dated May 29 2020.*

Reviewers:

Chumak Vitaly Lukich — Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Department of Chemistry and Chemical Technology of National Aviation University

Kuzminskiy Yevgeniy Vasylyovych — Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Department of Ecobiotechnology and Bioenergy of National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

Advanced materials and innovative technologies: Biotechnology, Applied Chemistry and Ecology : collective monograph / edited by Olena Mokrousova. Kyiv : Svit Uspichu, 2020. 492 p.

ISBN 978-617-7324-38-5

The collective monograph summarizes the results of current scientific research, development, testing and application in the fields of biotechnology, chemical technology of leather and fur, ecology and commodity science of leather and fur products. It is discussed the issues of development of new substances and materials for chemical and biotechnologies as well as improvement of biogenic raw materials processing along with the principles of rational environmental management and resource conservation in leather and fur technologies. Moreover, the ecological aspects of production of various functional materials, improvement of industrial wastewater treatment methods, expansion range and increasing the quality of natural and synthetic leathers were also considered.

Collective monograph is recommended for undergraduates and graduated students, researchers, scientists and experts in biotechnology, chemical technology and ecology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. БІОТЕХНОЛОГІЯ.....	21
1.1 Розробка біотехнологічних продуктів на основі відходів колагенвмісної сировини.....	22
Ціла О. О., Ракша Н. Г., Галенова Т. І., Вовк Т. Б., Савчук О. М., Мокроусова О. Р., Остапченко Л. І.	
1.2 Alkaline and enzymatic keratin hydrolysates obtained from sheep wool.....	37
Mariana Daniela Berechet, Carmen Gaidau, Maria Stanca, Demetra Simion, Cosmin Alexe, Dana Gurau, Maria Râpă, Marius Becheritu	
1.3 The influence of surfactants in the context of novel biotechnologies, for elastin membrane preparation	54
Demetra Simion, Carmen Gaidau, Gabriela Paun, Daniela Berechet, Olga Niculescu, Maria Stanca	
1.4 К вопросу о возможности использования краевой обрезки лап северного оленя для получения белкового гидролизата...63	
Шалбуев Дм. В., Раднаева В. Д., Советкин Н. В.	
1.5 Отримання продуцента рекомбінантного фактора росту ендотелію судин.....	74
Окунев О. В., Горбатюк О. Б., Похолоenko Я. О., Іродов Д. М., Кордюм В. А.	
1.6 Біоактивні пептиди молозива як складові компоненти потенційного поліфункціонального парафармацевтика	80
Лич І. В., Моцар А., Волошина І. М.	
1.7 Регуляція клітинного циклу GC-1 spg I GC-2 spd	105
Шемедюк Н. П.	

1.8 Тіосульфонати: шляхи їх синтезу та перспективи застосування.....	116
Монька Н. Я., Василюк С. В., Баранович Д. Б., Стадницька Н. Є., Паращин Ж. Д., Хоміцька Г. М., Шиян Г. Б., Комаровська-Порохнявець О. З., Гавриляк В. В., Швед О. В., Мартирисян І. А., Бочарова О. В., Новіков В. П., Лубенець В. І.	
1.9 Біотехнологія калусної біомаси як метод збереження біорізноманіття лікарських рослин.....	137
Петріна Р. О., Загородня Д. С., Ільків Б.-В. В., Суберляк С. А., Князева К. С., Гавриляк В. В.	
1.10 Нанокосметика: плюси та мінуси	146
Гавриляк В. В., Федорова О. В., Петріна Р. О.	
1.11 Бактериоцини, синтезируемые <i>Lactobacillus</i>	158
Волошина І. Н., Красинько В. О., Бойко Т. О., Льч І. В., Шкотова Л. В.	
1.12 Основні ресурси хітину і хітозану грибного походження...178	
Нікітіна О. О., Нікіфорова Д. О.	
1.13 Біолюмінесцентне тестування та особливості тест-систем на основі люмінесцентних бактерій	188
Кондратюк О. О., Сидоренко Д. В., Грецький І. О.	
1.14 Сучасні біотехнологічні методи отримання колагену... 198	
Шидловська О. А.	
1.15 Особливості виділення колагену біомедичного призначення зі шкір ссавців	212
Майстренко Л. А.	
1.16 Особливості функціонування колагену в процесі загоєння ран	224
Юнгін О. С.	
1.17 Біотехнологічні аспекти розробки вірусних вакцинних препаратів	232
Жолобак Н. М.	

РОЗДІЛ 2. ПРИКЛАДНА ХІМІЯ	243
2.1 Articles made of sheep fur with therapeutic properties	244
Olga Niculescu, Carmen Gaidau, Demetra Simion, Mariana Daniela Berechet, Dana Gurau	
2.2 Бесхромовое дубление в присутствии солей цинка	254
Чурсин В. И.	
2.3 О возможности укрепления кожной ткани пушно-мехового сырья соединениями олигомерного характера	264
Островская А. В., Латфуллин И. И., Шагивалиева Р. Р., Щелокова В. С.	
2.4 Исследование влияния анионного ПАВ на подготовительные процессы обработки шкур кролика	275
Лутфуллина Г. Г., Петрова С. А., Хайрутдинова Р. И.	
2.5 Обработка меха высокочастотной плазмой пониженного давления	282
Баллыев С. Б., Шарифуллин Ф. С., Вознесенский Э. Ф.	
2.6 Оценка смачивающей способности композиций ПАВ	289
Лутфуллина Г. Г., Хайрутдинова Р. И., Петрова С. А.	
2.7 Исследование влияния плазменной модификации на гигиенические свойства кожи из шкур камбалы	296
Шорохов А. А., Тихонова В. П., Рахматуллина Г. Р., Туканова С. Х., Осетрова И. А.	
2.8 Підвищення ефективності рідинного оздоблення велюру шляхом застосування модифікованих дисперсій монтмориленіту	305
Охмат О. А., Бондарева А. О., Мокроусова О. Р.	
2.9 Застосування модифікованих дисперсій монтмориленіту у хромзбережному дубленні шкір	314
Жалдак М. П., Мокроусова О. Р.	

2.10 Екологічно орієнтована технологія виготовлення гідрофобізованого хутрового велюру	334
Данилкович А. Г., Романюк О. О., Ліщук В. І.	
2.11 Вплив старіння на властивості шкір, виготовлених із використанням полімерних матеріалів на основі ненасичених карбонових кислот під час рідинного оздоблення	352
Майстренко Л. А., Андреева О. А., Мережко Н. В.	
РОЗДІЛ 3. ЕКОЛОГІЯ ТА ТОВАРОЗНАВСТВО ШКІРИ І ХУТРА ..	371
3.1 Технологія очищення стічних вод фармацевтичних підприємств від антибіотиків.....	372
Саблій Л. А., Жукова В. С.	
3.2 Біологічне очищення висококонцентрованих стічних вод шкіряного виробництва	384
Ребрикова П. А., Мокроусова О. Р.	
3.3 Вдосконалення методів очищення стічних вод від іонів хрому	393
Сакалова Г. В., Василінич Т. М., Петрук Г. Д.	
3.4 Товарознавча експертиза півпальто з хутряного велюру, що перебувало в експлуатації.....	407
Омельченко Н. В., Браїлко А. С., Лисенко Н. В.	
3.5 Модифіковані волокнисто-сітчасті матеріали типу «шкіркартон» на основі колагену та целюлози.....	422
Фордзюн Ю. І., Андреева О. А.	
3.6 Дослідження пластичності та формостійкості шкір, виготовлених за різних умов рідинного оздоблення.....	432
Первая Н. В., Андреева О. А.	
3.7 Стан ринку дитячого взуття та натуральних шкір для його виготовлення.....	441
Жалдак М. П., Мокроусова О. Р.	
3.8 Екошкіра: фейки та реальність	459
Касьян Е. Є.	

1.6 БІОАКТИВНІ ПЕПТИДИ МОЛОЗИВА ЯК СКЛАДОВІ КОМПОНЕНТИ ПОТЕНЦІЙНОГО ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПАРАФАРМАЦЕВТИКА

Лич І. В.¹, Моцар А.¹, Волошина І. М.^{1,2}

¹ Національний університет харчових технологій, Україна

² Київський національний університет технологій та дизайну,
Україна

innalych78@gmail.com

У роботі досліджено функціональну активність фагоцитарних клітин на моделі фагоцитів під впливом препарату на основі білкових фрагментів молозива корів. Визначено такі показники, як відсоток фагоцитозу ВФ та фагоцитарне число ФЧ. Крім цього, у роботі описані антибактеріальні властивості білкових фрагментів молозива корів, встановлено мінімальні інгібувальні концентрації препарату на основі білкових фрагментів молозива корів як окремо, так і в комбінації з лікарською речовиною ібупрофеном, в різних співвідношеннях. Також у роботі досліджено антипроліферативну здатність білкових фрагментів молозива та підтверджено їх безпосередній протипухлинний ефект.

*Визначення антибактеріальних властивостей білкових фрагментів молозива проводили за показником мінімальної інгібувальної концентрації (МІК), використовуючи метод серійних поступових двократних розведень у рідкому середовищі. Дослідження імуномодулювальних властивостей суміші біологічно активних білкових фрагментів молозива проводили в умовах *in vitro*, використовуючи фагоцити крові здорових щурів. Визначення протипухлинної дії пептидів молозива проводили в поживному середовищі DMEM High glucose шляхом фарбування кристалічним фіолетовим.*

Дослідження біологічно активних білкових компонентів коров'ячого молозива дає змогу детально вивчити роль молозива у неспецифічному імунному антибактеріальному протипухлинному захисті організму та створити на їх основі продукти функціонального призначення, що здатні стимулювати розвиток власної імунної системи.

Ключові слова: молозиво, імунітет, білкові фрагменти, фагоцитоз, імуномодулювальні властивості, антибактеріальна активність, протипухлинний ефект

Упродовж 200 млн років лактація була й залишається основою успішного вигодовування потомства у ссавців. Адже саме в материнському молоці найкраще збалансований вміст поживних речовин, ферментів, факторів імунітету та інших компонентів, які сприяють пристосуванню немовляти до умов позаутробного існування, до впливу численних, зокрема, й шкідливих факторів навколишнього середовища [1].

Сучасна клінічна медицина володіє фактами щодо переваг не тільки грудного вигодовування, а й використання сумішей з додаванням сухого коров'ячого молозива для штучного вигодовування. Оскільки саме його вважають перспективним продуктом поліфункціонального складу, що проявляє виражені антибактеріальні, протизапальні, іммунопротекторні, імунотулювальні та протипухлинні властивості, володіє регенераційною дією.

У працях [2; 3] було показано, що біологічно активні фрагменти молозива корів можуть використовуватися у складі молочних сумішей для вигодовування немовлят. Адже новонароджені піддаються впливу великої кількості мікроорганізмів, чужорідних білків і хімічних речовин. Тому молозиво особливо пристосоване до потреб немовляти з усіх точок зору. Його високий рівень іммунокомпетентних факторів захищає дитину в період переходу від внутрішньоутробного життя до автономного в умовах зовнішнього середовища та розвивається його власний вроджений та адаптивний імунітет.

Отже, спектр застосування коров'ячого молозива дуже широкий, і основними його перевагами є натуральність, екологічність та безпека. Молозиво збило у собі властивості універсальної вакцини та біологічного стимулятора, повноцінного, легкозасвоюваного поживного продукту, а компоненти, які входять до його складу вважаються незамінним навіть для дітей [4].

Молочні білки та пептиди — новий підхід у боротьбі із захворюваннями людини. Біоактивні пептиди (БП) — це специфічні фрагменти білка, утворені амінокислотами та з'єднані амідними або пептидними зв'язками, тоді як білки є поліпептидами з більшою молекулярною масою. Крім харчової

цінності, біоактивні пептиди зберігають багато біологічних властивостей, у послідовності білка-попередника визначаються як фрагменти, які залишаються неактивними, але після того, як вони вивільняються під дією протеолітичних ферментів, можуть взаємодіяти з вибраними рецепторами і регулювати численні фізіологічні реакції. У базі даних під назвою «BIOPEP» зареєстровано більше 1500 різних біоактивних пептидів [4].

Через таку фізіологічну універсальність молочні БП привернули увагу дослідників світу для розробки потенційних лікарських засобів із властивостями харчових добавок, функціональних продуктів або інших фармацевтичних продуктів, корисних для здоров'я (рис. 1).

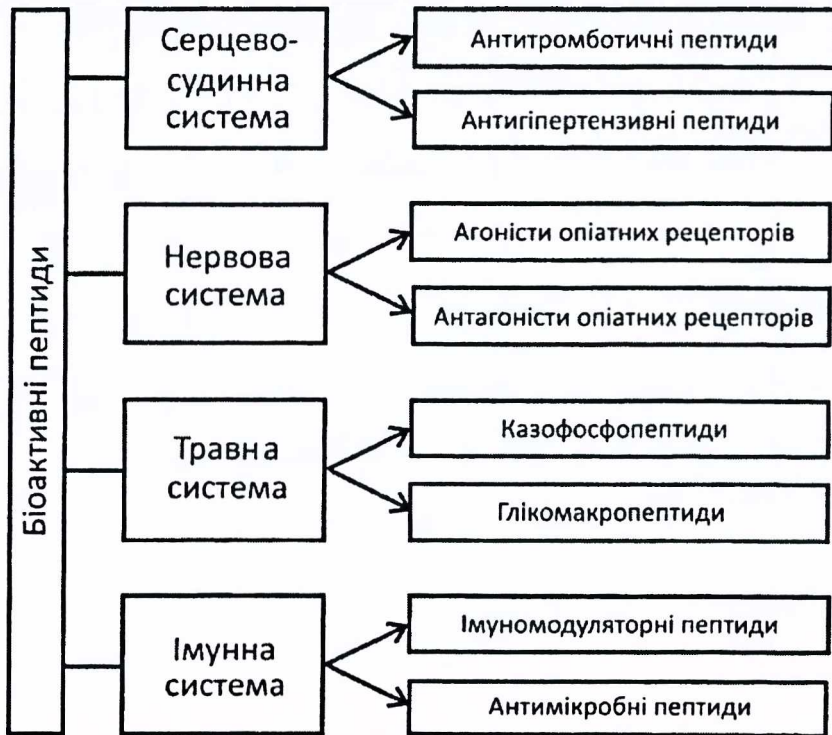


Рисунок 1 — Функції біологічно активних пептидів казеїнового походження

Епідеміологічні дослідження показують, що дієтичне споживання молока та молочних продуктів пов'язане зі зниженням ризику гіпертонії, оскільки білки та їхні гідролізовані продукти володіють антигіпертензивним та антитромботичним ефектами. До того ж білки казеїнового комплексу молока є попередниками олігопептидів, які гальмують активність ангіотензиноперетворювального ферменту (АПФ), який може регулювати підвищення кров'яного тиску шляхом перетворення ангіотензину I в активний пептидний гормон ангіотензин II [5–6]. Це стимулює виділення альдостерону, внаслідок чого концентрація натрію стає високою, а кров'яний тиск — підвищується [7].

Відомо, що *Nakamura* зі співавторами [8] виділили казеїнові трипептиди VPP (фрагмент 84–86 β -казеїну) і IPP (фрагменти 74–76 β -казеїну і 108–110 κ -казеїну) — інгібітори АПФ з японського кисломолочного напою Calpis, для приготування якого використовували симбіотичну закваску, що містить *Lactobacillus helveticus* і *Saccharomyces cerevisiae*. Було встановлено, що пероральне одноразове введення 5 мл/кг молочного напою Calpis SHR-щурам зменшує систолічний тиск через 6–8 год.

Серед біологічно активних пептидів, які походять із протеїнів казеїнового комплексу молока, є такі, що мають інгібуючу дію на тромбін-індуковану агрегацію та секрецію тромбоцитів, проявляючи антитромботичну активність. Зокрема, головний антитромботичний пептид MAIPPCKKNQDK κ -казеїну корів має схожу первинну структуру з людським фібриногеном (γ -ланцюг). Цей пептид інгібує ADP-індукований тромбоцитарний фібриноген шляхом зв'язування з його тромбоцитарним рецептором $\alpha_{IIb} \beta_3$ білка і так запобігає агрегації тромбоцитів [9]. Отже, біоактивні пептиди молока можуть забезпечити нові інгредієнти у функціональних харчових продуктах як безпечніші альтернативи діючої терапії, яку використовують для запобігання тромбозу.

Ще однією групою біологічно активних пептидів, отриманих із білків сироватки молока, є група опіодних пептидів, які є лігандами опіодних рецепторів. Ці пептиди, взаємодіючи зі своїми ендогенними та екзогенними лігандами чи

антагоністичними опіоїдами, можуть впливати на центральну або периферичну нервову систему, що проявляється у гіпотонії, відсутності апетиту, коливанні температури тіла. Крім цього, опіоїдні пептиди мають фармакологічну подібність до опіуму або морфіну та діють як заспокійливий та розслаблюючий засіб, особливо для новонароджених [10].

Відомими опіоїдними пептидами є α -лакторфін (α -лактоглобулін f 50–53), β -лакторфін (β -лактоглобулін f 102–105) та лактофероксин А (лактоферин f 318–323). Іншими опіоїдними пептидами сироваткового походження є сезорфін (Tyr-gly-Phe-Asp-Ala) та альбутензин А — з фрагменту 208–216 альбуміну сироватки (SA) [11]. Пізніше було встановлено, що β -казоморфіни та їхні синтетичні аналоги є агоністами μ - і κ -опіатних рецепторів, які і зумовлюють аналгезію. β -казоморфін — це фрагмент β -казеїну (β -CN), якому притаманна опіоїдна морфіноподібна активність. До того ж ці пептиди, подібно до морфію, викликають сонливість, пригнічення дихання, гіпотензію, брадикардію. Тому материнське молоко, яке містить β -казоморфіни, забезпечує нормалізацію сну в немовлят і заспокоює їх [12].

Незважаючи на чутливість до травних пептидаз кишечника, β -казоморфіни можуть проникати у кров'яне русло і досягати своїх рецепторів у нервовій системі як свої попередники — проказоморфіни, стійкі до дії пептидаз. Проказоморфіни утворюються із казеїнів внаслідок дії шлункових і панкреатичних протеїназ. Після досягнення рецептора захисна амінокислотна послідовність проказоморфінів відщеплюється під час обмеженого протеолізу з утворенням активного пептиду [13].

Значний теоретичний і практичний інтерес викликають імуномодуляторні властивості окремих пептидів молозива, зокрема казеїнового походження. *Kulinich A.* у своєму дослідженні [14] стверджує, що імуномодуляторні пептиди можуть підсилювати функціонування імунних клітин, що проявляється в активації і проліферації лімфоцитів, синтезі антигін, активності природних клітин кілерів, регуляції утворення цитокінів. Вони також можуть знижувати прояви алергічної реакції і підвищувати імунітет клітин слизової шлунково-кишкового тракту.

Було показано, що мітогенна активність β -лактоглобуліну стосовно клітин селезінки миші зростає після тригодинного протеолізу пепсином, трипсином, хімотрипсином або панкреатином, що підтверджує значення пептидів у цьому процесі. Крім цього, встановлено активізацію проліферації β -лімфоцитів, а також клітин пееєрових бляшок пепсиновим гідролізатом лактоферину, який також гальмував бластогенез, спричинений мітогенами. Зокрема, встановлено підвищення продукції імуноглобулінів (Ig M, Ig G і Ig A) у культурі клітин селезінки миші, а також утворення IgA у клітинах пееєрових бляшок. Це свідчить про те, що пепсиновий гідролізат лактоферину містить як імуностимулювальні, так й імуноінгібіторні пептиди [15].

Слід зазначити, що при дії хімозину на α S1-казеїн утворюється імуностимулювальний пептид під назвою «ізрацидин», який відповідає N-кінцевій амінокислотній послідовності 1–23 α S1-казеїну. Цей пептид підвищує резистентність мишей до інфекції, спричиненої *Staphylococcus aureus* та за внутрішньовенного введення мишам стимулює фагоцитарну відповідь *in vivo* на інфекцію, зумовлену *Candida albicans* [16].

Епідеміологічні докази підтверджують, що споживання молока та молочних продуктів пов'язане з меншою частотою діабету 2 типу [17]. Унаслідок було запропоновано кілька механізмів дії білків сироватки, включаючи стимуляцію вивільнення інсуліну, поліпшення толерантності до глюкози у хворих на цукровий діабет, зменшення маси тіла та модуляцію гормонів кишечника, таких як холецистокінін, лептин і GLP-1 [18].

Серед описаних нині біоактивних пептидних послідовностей, отриманих з β -лактоглобуліну, IPA та IPA VF є найбільш потужними інгібіторами DPP-IV. Інший фрагмент β -лактоглобуліну з послідовністю VAGTWY також демонструє гіпоглікемічний ефект у пероральному тесті на толерантність до глюкози у мишей [19]. Аналогічно як *in vitro* інгібіторні та *in vivo* інгібіторні ефекти DPP-IV були зареєстровані для пептидів, вивільнених із казеїнів [20]. Останні дослідження *in silico* показали, казеїн та сироваткові білки можуть слугувати попередниками пептидів, що інгібують DPP-IV, через велику

кількість фрагментів, що містяться в них, які відповідають DPP-IV інгібіторним послідовностям [21–22].

Відомий вплив пептидів молока на регуляцію концентрації холестерину у крові, які зменшують імовірність утворення холестеринових бляшок в артеріях, що призводить до атеросклерозу. У літературі [7,11] вказано, що пептид Ile-Ile-Ala-Glu-Lys з тріптігідролізата β-лактоглобуліну володіє високою здатністю зв'язувати жовчні кислоти та може пригнічувати їх реабсорбцію [23]. Крім цього, цей пептид пригнічує абсорбцію холестерину у клітинах Caco-2 *in vitro* та викликає гіпохолестеринемічну активність *in vivo* у щурів після перорального введення [7].

Слід зазначити, що з білків молока можна виділити значну кількість пептидів, біологічна активність яких пов'язана з функцією травної системи, важливе місце серед яких належить лактоферину. При надходженні до слизової оболонки кишечника новонародженого лактоферин із низьким умістом заліза (аполактоферин) активно акумулює залізо, у такий спосіб створюючи залізодефіцитне середовище та позбавляє бактеріальну мікрофлору необхідного для її росту і життєдіяльності мікроелементу [24].

Інший механізм включає безпосередню взаємодію лактоферину з інфекційним агентом, наприклад *Helicobacter pylori*, що найчастіше викликає гастрит. Унаслідок зв'язування цього білка з ліпополісахаридами мембрани (рис. 2) патогенних мікроорганізмів відбувається зниження її резистентності до лізоциму та інших антибактеріальних чинників і в результаті забезпечує руйнування мембрани бактеріальної клітини [25].

Іншим важливим захисним компонентом молозива є лактопероксидаза — білковий елемент протимікробного захисту новонародженого, який володіє бактерицидними властивостями. Це дуже м'який протимікробний агент, який одночасно стимулює збільшення кількості корисних бактерій в організмі та протидіє зростанню патогенних. Він каталізує окиснення тіоціанатів перекисом водню з утворенням проміжних продуктів з бактерицидною дією щодо багатьох шкідливих мікроорганізмів, а саме — руйнує стрептококи, ентерококи, *E. coli* [26].

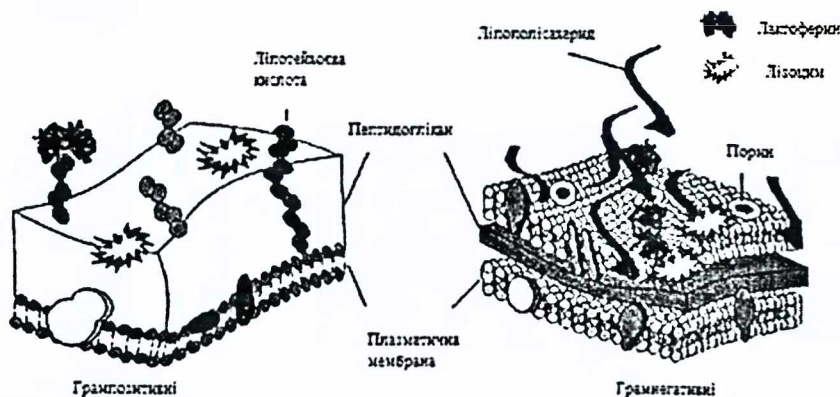


Рисунок 2 — Механізм антибактеріальної дії лактоферину [25]

Наукові дослідження [24, 27–28] показують, що молочні білки, гідролізати і пептиди здатні впливати на динаміку слизу здебільшого через вплив на кількість келихоподібних клітин, секрецію та експресію муцину, який обволікує слизисту оболонку шлунка і кишечника, оберігаючи її від дії протеолітичних ферментів шлункового і кишкового соку. Із літератури [29] відомо, що казеїн, β -казоморфін 7 підвищує секрецію муцину та стимулює експресію генів муцину *Muc2* і *Muc3* у клітинах кишечника DHE щура і гена *MUC5AC* у клітинах кишечника NT29-MTX людини.

У дослідженні [30] повідомлялося, що лізоцим як антимікробний пептид розщеплює глікозидні зв'язки поліаміноцукрів бактеріальних пептидогліканів завдяки гідролізу β -глікозидних зв'язків між залишками *N*-ацетилмурамової кислоти і *N*-ацетилглюкозаміну, які становлять 50 % клітинної стінки грампозитивних бактерій і 10 % — грамнегативних. Лізоцим стимулює поділ клітин і проникність тканинних бар'єрів, забезпечуючи процеси регенерації та еритропоезу, відіграє роль неспецифічного антибактеріального бар'єру, особливо в місцях контакту з зовнішнім середовищем (сльози, слина, слизова оболонка носа).

У літературі [31] авторами під керівництвом *Mohammad Raies ul Haq* описані дослідження, які демонструють опіодну

активність пептидів молозива. До них належить група екзорфінів — пептидів, які виділяються з α - і β -казеїнів, а також похідні β -лактоглобуліну, наприклад (β -лакторфін (амідний)). Зв'язуючись з опіоїдними рецепторами, ці пептиди діють як екзогенні модулятори перистальтики, проникності кишкового епітелію і секреції гормонів кишечника. Крім цього, β -казоморфін здатний посилювати всмоктування води і електролітів, а також пригнічувати перистальтику. Казеїномакропептиди проявляють інгібуючу дію на виділення шлункових кислот та стимулюючу функцію на клітини підшлункової залози, впливаючи на секрецію гормону холецистокініну [32].

В Україні щороку виявляють більше 150 тисяч онкохворих, з яких протягом першого року захворювання вмирають майже 90 тисяч [33], тому гостро постало питання щодо розробки нових ефективних *протипухлинних засобів*. У статтях [34, 75] проведений аналіз сироваткових білків молозива, включно з альфалактальбуміном, бета-лактоглобуліном, імуноглобулінами, лактоферином, лактопероксидазою та факторами росту, описаний їх вплив на онко-клітини та організм в цілому. У дослідженнях [36–37] автори особливе місце у лікуванні та профілактиці раку виділяють лактоферину, який є захисним глікопротеїном, сімейства трансферинів, що присутній в молозиві та володіє різноманітними біологічними активностями. Після проведення досліджень в умовах *in vitro* лактоферин продемонстрував імуномодулюючі, антиангіогенні, проапоптотичні активності та був оцінений як терапевтичний засіб для лікування раку людини. Пептиди, отримані з катіонної області LF, мають цитотоксичну активність щодо ракових клітин *in vitro* та *in vivo*. Лактоферицин (LFc1nB), пептид, отриманий з коров'ячого LF (bLF), проявляє протипухлинну активність широкого спектру, тоді як отриманий з людського LF (hLF) не настільки активний [36]

У роботі [37] кілька пептидів, отриманих з N-кінцевих областей bLF і hLF, були вивчені щодо їх протиракової активності стосовно клітин лейкемії і раку молочної залози, а також нормальних мононуклеарних клітин периферичної крові. Лактоферин знижував життєздатність клітин HS578T і T47D на 47

і 54 % відповідно і збільшував апоптоз приблизно в 2 рази для обох клітинних ліній. Показники проліферації знизилися на 40,3 і 63,9 % для HS578T і T47D відповідно. Для лінії T47D міграція клітин зменшувалася в присутності білка. Слід зазначити, що циклізований пептид LFcInB-CLICK, який володіє стабільним триазольним зв'язком, показав більшу протиракову активність, водночас як короткі пептиди hLF11 і bLF10 не були цитотоксичними для ракових клітин. До того ж пептид hLF11 при проникненні у клітину в поєднанні з антимікробною основною послідовністю LFcInB (RRWQWR) через лінкер Pro або Gly-Gly спричиняє посилення токсичного впливу на клітини *Jurkat*.

У дослідженні [38] описано протипухлинну дію bLf і LFcInB на клітини раку товстої кишки (HT-29), викликаючи апоптоз тільки онко-клітин, не руйнуючи нормальних епітеліальних клітин кишечника людини. Транскриптомний аналіз показав, що bLf, циклічний LFcInB і лінійний LFcInB проявляли протипухлинну активність шляхом диференціальної активації різноманітних сигнальних шляхів, включаючи p53, апоптоз і передачу сигналів ангіопоетина.

Отже, біологічно активні фрагменти молозива все більше набувають застосування та можуть використовуватись для лікування серцево-судинних захворювань, шлунково-кишкового тракту та позитивно впливати на обмін речовин, нервову систему та навіть протистояти виникненню онкологічних захворювань, знижуючи потребу в лікарських засобах та зменшуючи кількість побічних реакцій.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження та джерелом біологічно активних білкових фрагментів було молозиво корів. Досліджувані зразки відбирали з моменту отелення та впродовж 36 годин.

Дослідження функціональної активності фагоцитарних клітин на моделі фагоцитів крові щурів під впливом білкових фрагментів молозива корів проводили за схемою, наведеною на рис. 3.

Оцінку прямого впливу високомолекулярних білків на функціональну активність клітин імунного захисту проводили



Рисунок 3 — Схема дослідження функціональної активності фагоцитарних клітин на моделі фагоцитів під впливом білкових фрагментів молозива корів

в тестах *in vitro* за показників відсотку фагоцитозу ВФ (відсоток фагоцитувальних клітин, які поглинули мікробні частки) та фагоцитарного числа ФЧ — середньої кількості часток, яку поглинула одна фагоцитувальна клітина.

Обчислення вели за формулами, що наведені нижче [39]:

$$ВФ = \frac{\text{к-ть клітин з бактеріями}}{\text{загальна к-ть клітин}} \times 100 \%, \quad (1)$$

$$ФЧ = \frac{a \times 5 + b \times 10 + c \times 15}{ВФ}, \text{ у.о.}, \quad (2)$$

де *a* — кількість клітин, які поглинули 5–9 бактеріальних клітин;

b — кількість клітин, які містять 10–14 бактеріальних клітин;

c — кількість клітин, в яких бактеріальних клітин 15 і більше.

Дослідження антибактеріальних властивостей препарату на основі білкових фрагментів молозива корів у комбінації з ібупрофеном у різних співвідношеннях проводили за показником мінімально інгібувальної концентрації (МІК), використовуючи метод серійних поступових двократних розведень у поживному середовищі. Як бактеріальні тест-культури використовували *Escherichia coli* IEM-1 та *Staphylococcus aureus* БМС-1, *Acinetobacter* sp. ІМВ В-7005, *Enterobacter cloacae*. Методика виконання даного дослідження зображена на рис. 4.

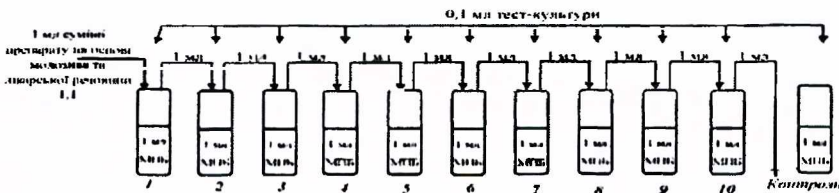


Рисунок 4 — Методика визначення мінімально інгібувальної концентрації комбінованого препарату

Результати оцінювали візуально за помутнінням середовища: (+) — пробірки, де спостерігалось помутніння середовища, (-) — помутніння було відсутнє.

Дослідження антипроліферативних властивостей білкових фрагментів молозива проводили у поживному середовищі DMEM High glucose, при цьому використовували наступні клітинні лінії: MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) — епітеліоподібна клітинна лінія інвазивної аденокарциноми протоків молочної залози людини; A-549 — клітинна лінія недрібноклітинного раку легень людини; T-24 — клітинна лінія карциноми сечового міхура людини.

Життєздатність та проліферативну активність досліджуваних клітин оцінювали шляхом їх фарбування кристалічним фіолетовим, результати фіксували за допомогою мультилункового спектрофотометра при довжині хвилі збудження 540 нм. Кількість живих клітин обраховували за формулою [40]:

$$X = (A_{540}(\text{experiment}) / A_{540}(\text{control})) \times 100 \% . \quad (3)$$

Результати дослідження. Вплив біологічно активних білкових фрагментів молозива корів на функціональну активність фагоцитарних клітин на моделі фагоцитів. Компоненти молока, білкової природи, здатні позитивно впливати на імунітет, проявляючи імуномодулюючі властивості, які пов'язані зі стимуляцією лімфоцитів та лейкоцитів [14], фагоцитарною активністю макрофагів, синтезом антитіл [15].

На рис. 5 представлені значення показника ВФ (відсотку фагоцитувальних клітин, які поглинули мікробні частки) під впливом суміші білкових фрагментів молозива з концентраціями 10 мг/мл та 100 мг/мл.

Як видно з рис. 5-а, найвищу поглинальну здатність фагоцитів демонструє препарат на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива, яке було відібране через 2 год після отелення, у концентрації 10 мг/мл, показник ВФ якого становить 93,5 % проти 62 %. Водночас значення ВФ під впливом препарату на основі білкових фрагментів молозива, відібраних через 36 год після отелення, становить 80,25 % проти 62 %.

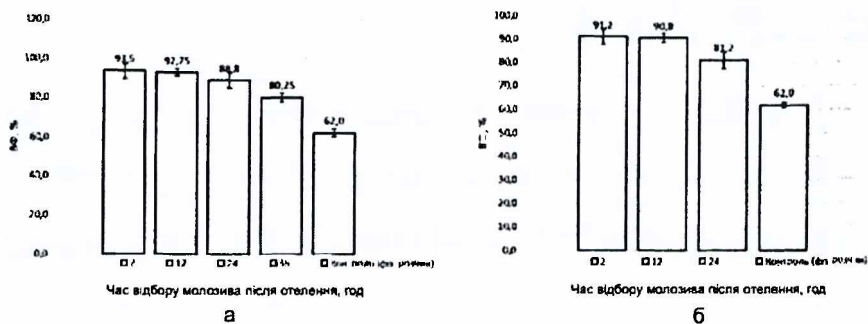


Рисунок 5 — Відсоток фагоцитозу під впливом біологічно активних білкових фрагментів молозива корів: **а** — концентрація біологічно активних білкових фрагментів молозива корів — 10 мг/мл; **б** — концентрація біологічно активних білкових фрагментів молозива корів — 100 мг/мл

Результати, зображені на рис. 5-6, показують, що препарат на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива концентрацією 100 мг/мл має ідентичну закономірність залежності значення показника від моменту відбору молозива, проте дана концентрація проявляє слабші імуномодулюючі властивості. Зокрема, після оброблення фагоцитувальних клітин розчином біологічно активних білкових фрагментів молозива, відібраних через 2 год після отелення, в концентрації 100 мг/мл, величина показника ВФ на 29,2 % перевищує значення ВФ контрольних зразків та становить 91,2 % проти 62 %, що дає можливість стверджувати, що час відбору молозива істотно впливає на значення досліджуваних показників.

Наступним показником, який характеризує поглинальну здатність фагоцитів, є фагоцитарне число ФЧ (середня кількість часток мікроорганізмів, що знаходяться внутрішньоклітинно в одному активному фагоциті). Тому другим етапом нашої роботи було дослідження цього показника під впливом суміші біологічно активних білкових фрагментів молозива з концентраціями 10 мг/мл та 100 мг/мл (рис. 6).

На рис. 6-а видно, що значення показника ФЧ також залежало від концентрації біологічно активних білкових фрагментів

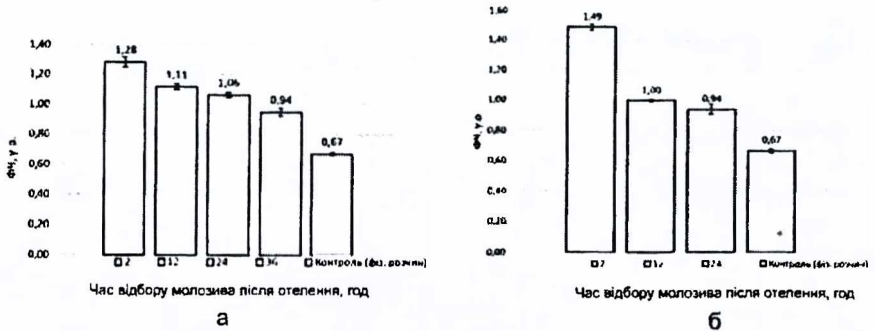


Рисунок 6 — Фагоцитарне число під впливом біологічно активних білкових фрагментів молозива корів: а — концентрація біологічно активних білкових фрагментів молозива корів — 10 мг/мл; б — концентрація біологічно активних білкових фрагментів молозива корів — 100 мг/мл

та часу відбору молозива. Наприклад, величина показника ФЧ під впливом препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів, відібраних через 2 год після отелення, концентрацією 10 мг/мл на 0,61 у.о. (47,6 %) перевищує значення ФЧ контрольних зразків та становить 1,28 у.о. проти 0,67 у.о. Водночас як препарат на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива, відібраний через 36 год після отелення, перевищує значення ФЧ контрольних зразків лише на 0,27 у.о. (28,7 %) та становить 0,94 у.о. проти 0,67 у.о.

Дані, наведені на рис. 6-б, свідчать, що величина показника ФЧ під впливом препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива, відібраних через 2 год після отелення в концентрації 100 мг/мл, демонструє найкращий результат та на 0,82 у.о. (55 %) перевищує значення ФЧ контрольних зразків і становить 1,49 у.о. проти 0,67 у.о.

Отже, провівши дослідження поглинальної здатності фагоцитів під впливом препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива, нами було встановлено, що препарат має виразний стимулювальний вплив на функціональну активність фагоцитів та істотно залежить від концентрації

біологічно активних білкових фрагментів та від часу відбору молозива після отелення.

Антибактеріальні властивості комбінованого препарату на основі ібупрофену та біологічно активних білкових фрагментів молозива корів. Антибіотики займають провідне місце у лікуванні широкого спектру захворювань, однак неконтрольоване їх використання, недотримання терапевтичних доз та нераціональний підбір антимікробних речовин створює проблему поширення антибіотикорезистентності [41].

Нині активно досліджують препарати біологічного походження, зокрема білкові сполуки, одержані з молозива корів, які здатні не тільки проявляти ефективну антимікробну активність, а й посилювати дію існуючих лікарських засобів. Так, біологічно активні білкові фрагменти молозива корів можуть виступати в ролі антимікробних терапевтичних препаратів, оскільки вони мають високу переносимість, низьку токсичність та здатність викликати побічні реакції, при цьому можуть протидіяти розвитку мікробної резистентності [10].

Тому другий етап нашої роботи полягав у визначенні антибактеріальних властивостей біологічно активних білкових фрагментів молозива корів як окремо, так і в суміші з найбільш широко вживаним нестероїдним лікарським засобом — ібупрофеном, який володіє антибактеріальною, знеболювальною, жарознижуючою та протизапальною властивостями та який вважають не токсичним навіть для дитячого організму [42].

У табл. 1 наведено дані антимікробної активності як монопрепаратів ібупрофену та біологічно активних білкових фрагментів молозива, так і комбінованого препарату у різних співвідношеннях ібупрофену та біологічно активних білкових фрагментів молозива корів, відібраних через 2 год після отелення та однакової концентрації ($C = 10$ мг/мл).

Експерименти показали, що прояв антибактеріальної дії ібупрофену та біологічно активних білкових фрагментів молозива на досліджувані тест-культури залежав від співвідношення цих сполук у суміші й типу тест-культури. Зазначимо,

що у більшості варіантів антибактеріальна активність комбінованого препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива корів та ібупрофену підвищувалася у разі збільшення вмісту білкових фрагментів молозива. Так, біологічно активні білкові фрагменти молозива, які були відібрані через 2 год після отелення, за їх вмісту у суміші 80 % (об'ємна частка) демонстрували найкращий результат, знижуючи значення показника МІК ібупрофену у 4 рази, щодо *E. coli* ІЕМ-1 з 78,1 до 19,5 мкг/мл та *Staphylococcus aureus* БМС-1, з 39 до 9,7 мкг/мл (табл. 1).

Паралельно нами було досліджено антибактеріальну активність комбінованого препарату на основі ібупрофену та білкових фрагментів молозива корів, відібраних через 12 год після отелення (табл. 2).

Результати досліджень показали, що комбінований препарат на основі ібупрофену та біологічно активних пептидів молозива, відібраних через 12 години після отелення, демонструє гіршу здатність посилювати антибактеріальну активність та спостерігається лише щодо *Staphylococcus aureus* БМС-1, щодо

Таблиця 1 — Антибактеріальна дія комбінованого препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива, відібраних через 2 год після отелення, та ібупрофену

Антибактеріальна сполука (вміст у суміші, %)	МІК* (мкг/мл) щодо			
	<i>E. coli</i> ІЕМ-1	<i>Staphylococcus aureus</i> БМС-1	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Acinetobacter</i> sp. ІМВ В-7005
Молозиво, 100	156,2	156,2	156,2	312,5
Ібупрофен, 100	78,1	39	39	78,1
Ібупрофен: молозиво, 50:50	156	78,1	39	156,2
Ібупрофен: молозиво, 40:60	78,1	39	39	156,2
Ібупрофен: молозиво, 30:70	39	19,5	19,5	78,1
Ібупрофен: молозиво, 20:80	19,5	9,7	19,5	39

* Під час визначення МІК похибка становила $p < 0,05$

інших тест-культур значення показників МІК суміші залишались ідентичним показнику МІК ібупрофену, не зменшуючись при цьому (табл. 2).

Також було доведено, що час відбору біологічно активних білкових фрагментів молозива істотно впливає на значення мінімальної інгібувальної концентрації досліджуваних препаратів щодо бактеріальних тест-культур. Наприклад, під впливом комбінованого препарату на основі ібупрофену та біологічно-активних білкових фрагментів молозива корів, відібраних через 2 год після отелення, за їх вмісту у суміші 80 % (об'ємна частка) показник МІК щодо *Staphylococcus aureus* БМС-1 становить 9,7 мкг/мл, водночас при обробленні комбінованим препаратом зразки біологічно активних білкових фрагментів молозива корів, які були відібрані через 12 год після отелення, цей показник становив 19,5 мкг/мл.

Отже, дане дослідження підтверджує значний інгібувальний вплив біологічно активних білкових пептидів молозива корів на бактеріальні культури в комплексі з лікарською речовиною ібупрофен, що призводить до пригнічення їх росту та

Таблиця 2 — Антибактеріальна дія комбінованого препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива, відібраних через 12 год після отелення, та ібупрофену

Антибактеріальна сполука (вміст у суміші, %)	МІК* (мкг/мл) щодо			
	E. coli ІЕМ-1	Staphylo- coccus aureus БМС-1	Entero- bacter cloacae	Acineto- bacter sp. ІМВ В-7005
Молозиво, 100	312,5	156,2	156,2	312,5
Ібупрофен, 100	78,1	39	39	78,1
Ібупрофен: молозиво, 50:50	312,5	78,1	78,1	156,2
Ібупрофен: молозиво, 40:60	156,2	78,1	78,1	78,1
Ібупрофен: молозиво, 30:70	156,2	39	39	156,2
Ібупрофен: молозиво, 20:80	78,1	19,5	39	78,1

* Під час визначення МІК похибка становила $p < 0,05$

розвитку в умовах *in vitro*. Одержані результати дають можливість стверджувати, що комбінований препарат на основі ібупрофену та біологічно активних білкових фрагментів молозива корів, відібраних через 2 год після отелення, має здатність посилювати антибактеріальну дію лікарської речовини ібупрофен. Тому в майбутньому цей комбінований препарат може стати сучасним ефективним антибактеріальним засобом, що унеможливить появу побічних реакцій на препарат, зменшить терапевтичну дозу при лікуванні, особливо дітей та немовлят.

Вплив біологічно активних білкових фрагментів молозива корів на проліферативні властивості онкологічних клітин. Сьогодні ведуть активне вивчення природи онкологічних захворювань та досліджують усе більше речовин, особливо природного походження, серед яких і пептиди молозива корів, які можуть протидіяти злякисним пухлинам та зупинити його метастатичне розповсюдження.

У літературі не має даних щодо визначення антипроліферативних властивостей про вплив препарату на основі суміші біологічно активних білкових фрагментів молозива корів. Проте в роботі Жоапа Р. Guedes та співавторів [43] встановили, що клітини високометастатичного раку простати PC-3 та остеосаркоми MG-63 чутливі до лактоферину (bLf). Це проявляється у зниженні проліферації клітин (на 45–55 %) та індукції апоптозу внаслідок внутрішньоклітинного підкислення та зниження лактоферином здатності ракових клітин PC-3 і MG-63 до підкислення позаклітинного середовища.

Тому заключний етап роботи полягав у дослідженні антипроліферативних властивостей суміші біологічно активних білкових фрагментів молозива з концентраціями 10 мг/мл та 100 мг/мл щодо клітинних ліній раку молочної залози MCF-7, саркоми сечового міхура T-24 та раку легенів A-549. На рис. 7 представлені значення відсотку проліферації досліджуваних клітинних ліній.

З діаграми (рис. 7-а) видно, що обидві досліджувані концентрації біологічно активних білкових фрагментів молозива корів мають здатність зменшувати відсоток проліферації онко-

логічних клітин. Під впливом препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива корів концентрацією 10 мг/мл проліферація клітин MCF-7 зменшується на 70 % порівняно з контрольними зразками, які не обробляли досліджуваним препаратом. На Т-24 клітини антипроліферативна здатність досліджуваного препарату проявляється слабше та становить 20 %, а дія біологічно активних білкових фрагментів молозива на клітини А-549 проявлялася найгірше та становить 10 %.

Така ж закономірність зменшувати проліферацію онкологічних клітин спостерігається і для препарату на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива корів концентрацією 100 мг/мл. Даний препарат демонструє найбільший апоптичний вплив на клітини MCF-7, відсоток проліферації при цьому зменшується на 80 %. Клітини Т-24 гірше піддавалися апоптозу (на 40 %), а дія даного препарату на клітини раку легенів А-549 проявлялася лише на 20 % (рис. 7-б).

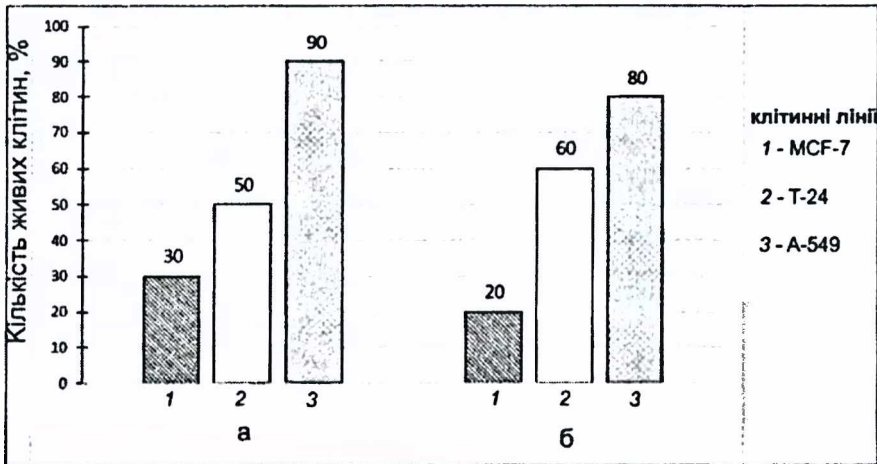


Рисунок 7 — Антипроліферативні властивості біологічно активних білкових фрагментів молозива корів: а — концентрація біологічно активних білкових фрагментів молозива корів — 10 мг/мл; б — концентрація біологічно активних білкових фрагментів молозива корів — 100 мг/мл

Отже, одержані результати підтверджують безпосередню анатипроліферативну дію суміші біологічно активних фрагментів, які виділені з молозива корів на різні лінії ракових клітин, що призводить до пригнічення їх росту та розвитку залежно від концентрації досліджуваного препарату. Найкраще проявляються антипроліферативні властивості під впливом препарату на основі біологічно активних білкових пептидів молозива корів концентрацією 100 мг/мл на клітини раку молочної залози MCF-7, проліферація клітин при цьому зменшилась на 80 %.

Висновки. Доведено, що препарат на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива має виразний стимулювальний вплив на функціональну активність фагоцитів та істотно залежить від концентрації біологічно активних білкових фрагментів та від часу відбору молозива після отелення. Показано, що найвищу поглинальну здатність фагоцитів демонструє препарат на основі біологічно активних білкових фрагментів молозива, відібраних через 12 год після отелення концентрацією 10 мг/мл, показники ВФ якого складають 93,5 % проти 62 %, та показники ФЧ — 1,28 у.о. проти 0,67 у.о.

Показано, що препарати на основі біологічно активних білкових пептидів молозива корів мають значний апоптичний вплив на онкологічні клітини. Найкраще проявляються антипроліферативні властивості під впливом препарату на основі біологічно активних білкових пептидів молозива корів концентрацією 100 мг/мл щодо MCF-7, відсоток проліферації даної клітинної лінії зменшується на 80 %.

Встановлено, що комбінований препарат на основі ібупрофену та біологічно активних білкових фрагментів молозива корів має здатність посилювати антибактеріальну дію лікарської речовини ібупрофен. Комбінований препарат на основі ібупрофену та біологічно активних білкових фрагментів молозива, відібраних через 2 год після отелення, за їх вмісту у суміші 80 % (об'ємна частка) проявляв найкраще інгібування щодо *E. coli* IEM-1 та *Staphylococcus aureus* BMC-1, знижуючи МІК ібупрофену у 4 рази з 78,1 до 19,5 мкг/мл та з 39 до 9,7 мкг/мл відповідно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фурцев В. И. Грудное вскармливание: состав и свойства грудного молока. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012. № 2. С. 91–95.
2. Лич І. В., Карпов О. В., Пекло Г. О., Пекло А. О. Імунологічні властивості молозива. *Харчова промисловість*. 2014. № 16. С. 28–32.
3. Lych I., Veriovka S., Zayarnyuk A. Determination of molecular weights of biologically active fragments of colostrum by electrophoresis method // *Ukrainian Food Journal*. — Vol. 5. — Iss. 2. — P. 197–206.
4. Srinivas S., Prakash V. Bioactive Peptides from Bovine Milk a Casein: Isolation, Characterization and Multifunctional properties // *Intern. J. Pept. Res. Therap.* — 2010. — V. 16. — P. 7–15. — doi: 10.1007/s10989-009-9196-x.
5. Martínez-Maqueda D., Miralles, I. Recio B., and Hernández-Ledesma B. Antihypertensive peptides from food proteins: a review // *Food & Function*. — 2015. — V. 3, N4. — P. 350–361. — doi: 10,1039/c2fo10192k.
6. Hernandez-Ledesma B., Garcia-Nebot M. J. Dairy protein hydrolysates: peptides for health benefits // *International Dairy Journal*. — 2014. — V. 38, N. 2. — P. 82–100. — doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2013.11.004>.
7. Young W. P., Myoung S. N. Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review // *Korean J Food Sci Anim Resour.* — 2015. — V. 35, N. 6. — P. 831–840. — doi: 10,5851/kosfa.2015.35.6.831.
8. Nakamura Y., Masuda O., Takano T. Decrease of tissue angiotensin I converting enzyme activity upon feeding sour milk in spontaneously hypertensive rats // *Bio-science, Biotechnology and Biochemistry*. — 1996. — Vol. 60, N3. — P. 488–489.
9. Chia-Chien Hsieh, Blanca Hernandez-Ledesma, Samuel Fernandez-Tome and other Milk proteins, peptides, and oligosaccharides: effects against the 21st century disorders // *BioMed Research International*. — 2014. — P. 1–16. — doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/146840>.
10. Marcone S., Belton O., Fitzgerald DJ. Milk-derived bioactive peptides and their health promoting effects: a potential role in atherosclerosis // *Br J Clin Pharmacol.* — 2017. — Vol. 83, N. 1. — P. 152–162. — doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13002>.
11. Юкало А. В., Сторож Л. А., Юкало В. Г. Протеїни казеїнового комплексу молока корів (*Bos taurus*) як попередники біологічно активних пептидів. *Biotechnologia Acta*. 2012. Т. 5, № 4. С. 21–33. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/biot_2012_5_4_4.
12. Nongonierma A. B., Fitzgerald R. J. The scientific evidence for the role of milk protein-derived bioactive peptides in humans: A review // *Journal of Functional Foods*. — 2015, № 17. — P. 640–656. — doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.021>.
13. Chakrabarti S., Guha S., Majumder K. Food-Derived Bioactive Peptides in Human Health: Challenges and Opportunities // *Nutrients*. — 2018. — V. 10, N.11 11. — P. 1738. — doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111738>.

14. Kulinich A. & Liu, L. Human milk oligosaccharides: the role in the fine-tuning of innate immune responses // *Carbohydr. Res.* — 2016. — V. 432. — P. 62–70. — doi: 10.1016/j.carres.2016.07.009.

15. Baum F., Fedorova M., Ebner J., Hoffmann R. Analysis of the Endogenous Peptide Profile of Milk: Identification of 248 Mainly Casein-Derived Peptides // *J. Proteome Res.* — 2013. — V.12, N.12. — P. 544–5462. — doi: 10.1021/pr4003273.

16. Becucci L., Aloisi G., Scaloni A., Caira S., Guidelli R. On the interaction of the highly charged peptides casocidins with biomimetic membranes // *Bioelectrochemistry.* — 2018. — V. 12, N. 3. — P. 1–8. — doi: 10.1016/j.bioelechem.2018.04.012.

17. Hirahatake K. M., Slavin J. L., Maki K. C. Associations between dairy foods, diabetes, and metabolic health: potential mechanisms and future directions // *Metabolism: Clinical and Experimental.* — 2014. — V. 63, N. 5. — P. 618–627. — doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.009.

18. Silveira S. T., Martínez-Maqueda D., Recio I. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory peptides generated by tryptic hydrolysis of a whey protein concentrate rich in β -lactoglobulin // *Food Chemistry.* — 2013. — V. 141, N. 2. — P. 1072–1077. — doi: 10.1016/j.foodchem.2013.03.056.

19. Uenishi H., Kabuki T., Seto Y., Serizawa A. Isolation and identification of casein-derived dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)-inhibitory peptide LPQNIPPL from gouda-type cheese and its effect on plasma glucose in rats // *International Dairy Journal.* — 2014. — V. 22, N. 1. — P. 24–30. — doi: 10.1016/j.foodchem.2013.03.056.

20. Pasin G., Comerford K. J. Dairy Foods and Dairy Proteins in the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review of the Clinical Evidence // *Advances in nutrition.* — 2015. — V. 6, N. 3. — P. 245–259. — doi: 10.3945/an.114.007690.

21. Nongonierma A. B., Mooney C., Shields D. In silico approaches to predict the potential of milk protein-derived peptides as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors // *Peptides.* — 2014. — V. 57. — P. 43–51. — doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.04.018>.

22. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис.* 2018. Т. 6, № 1. С. 93–101. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Phch_2018_1_16.

23. Bhat Z. F., Kumar S., Bhat H. F. Bioactive peptides of animal origin: a review // *J Food Sci Technol.* — 2015. — V. 52, N. 9. — P. 5377–5392. — doi: 10.1007/s13197-015-1731-5.

24. Giansanti F., Panella G., Leboffe L. and Antonini G. Lactoferrin from Milk: Nutraceutical and Pharmacological Properties // *Pharmaceuticals (Basel).* — 2016. — V. 9, N. 4. — P. 61–78. — doi: 10.3390/ph9040061.

25. Борзенкова Н. В., Балабушевич Н. Г., Ларионова Н. И. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки,

лекарственные препараты и биологически активные добавки (обзор). *Биофармацевтический журнал*. 2010. Т. 2, № 3. С. 3–19.

26. Dzik S., Micinski B., Aitzhanova I. and other Properties of bovine colostrum and the possibilities of use // *Polish Annals of Medicine*. — 2017. — Vol. 24. — Is. 2. — P. 295–299. — doi: <https://www.researchgate.net/signup.SignUp.html>

27. Martínez-Maqueda D., Miralles B., De Pascual-Teresa S. at all Food-derived peptides stimulate mucin secretion and gene expression in intestinal cells. — 2012. — Vol. 5. — Is. 60, N.35. — P. 8600–8605. — doi: [10.1021/jf301279k](https://doi.org/10.1021/jf301279k)

28. A. Trompette, J. Claustre, F. Caillon, G. Jourdan, J. A. Chayvialle, P. Plaisancie Milk Bioactive Peptides and β -Casomorphins Induce Mucus Release in Rat Jejunum // *The Journal of Nutrition*. — 2010. — Vol. 133. — Is. 11. — P. 3499–3503. — doi: <https://academic.oup.com/jn/article/133/11/3499/4817930>

29. Warren M. Miner-Williams, Bruce R. Stevens, Paul J. Moughan Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human? // *Nutrition Research Reviews*. — 2014. — Vol. 27. — Is. 2. — P. 308–329. — doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422414000225>

30. Oliver W. T., Wells J. E. Lysozyme as an alternative to growth promoting antibiotics in swine production // *J Anim Sci Biotechnol*. — 2015. — V. 6, N. 1. — P. 35–48. — doi: [10.1186/s40104-015-0034-z](https://doi.org/10.1186/s40104-015-0034-z)

31. Haq M. R., Kapila R., Shandilya U. K. & Kapila S. Impact of Milk Derived β -Casomorphins on Physiological Functions and Trends in Research: A Review // *Journal International Journal of Food Properties*. — 2014. — Vol. 17. — Is. 8. — P. 1726–1741. — doi: <https://doi.org/10.1080/10942912.2012.712077>

32. R. Boutrou, G. Henry, L. Sanchez-Rivera On the trail of milk bioactive peptides in human and animal intestinal tracts during digestion: A review // *Dairy Science & Technology*. — 2015. — Vol. 95. — Is. 6. — P. 815–829. — doi: <https://doi.org/10.1007/s13594-015-0210-0>.

33. Сучасний стан онкологічної допомоги населенню [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/41462889>.

34. Korhonen H. J. Production and properties of health-promoting proteins and peptides from bovine colostrum and milk // *Cell. Mol. Biol*. — 2013. — Vol. 58. — P. 26–38. — doi: https://www.researchgate.net/publication/286022261_Milk_Bioactive_Proteins_and_Peptides.

35. Szwajkowska M., Wolanciuk A., Barłowska J., Król J., Litwinczuk Z. Bovine milk proteins as the source of bioactive peptides influencing the consumers' immune system — a review // *ASPR*. — 2012. — N. 4. — P. 269–280.

36. Fatemeh Amiri, Fatemeh Moradian, Alireza Rafiei Anticancer effect of lactoferrin on Gastric Cancer Cell Line AGS // *Res Mol Med*. — 2015. — Vol. 3. — Issue: 2. — P. 11–16. — doi: http://rmm.mazums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-726-1&sid=1&slc_lang=en.

37. W.-R. Pan P.-W. Chen Y.-L. S. Chen H.-C. Hsu C.-C. Lin W.-J. Chen Bovine lactoferricin B induces apoptosis of human gastric cancer cell line AGS

by inhibition of autophagy at a late stage // *Journal of Dairy Science*. — 2013. — Vol. 96. — Is. 12. — P. — doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030213007224>.

38. Jiang R., & Lonnerdal B. Bovine lactoferrin and lactoferricin exert antitumor activities on human colorectal cancer cells (HT-29) by activating various signaling pathways // *Biochem Cell Biol*. — 2017. — Vol. 95. — P. 99–109. — doi: 10.1139/bcb-2016-0094.

39. Потапова С. Г., Хрустиков В. С., Демидова В. Н., Козинец Р. Й. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием инертных частиц латекса / *Пробл. гематолог.* 1974. № 9. С. 58–59.

40. Bezdienieznykh N., Lykhova A., Semesiuk N., Okhrimenko R., Kudryavets Yu Establishment and characterization of new breast and ovarian cancer cell lines as a model for studying cellular plasticity in vitro // *Experimental oncology*. — 2016. — Vol. 38. — № 2.

41. Бондар М. В., Пилипенко М. М., Свінтуковський М. Ю. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. *Медицина неотложных состояний*. 2016. Т. 3, № 74. С. 11–17.

42. Mohanty D. P., Mohapatra A S., Misra S., Sahub P. S. Milk derived bioactive peptides and their impact on human health — A review. — 2016. — V. 23, N. 5. — P. 577–583.

43. Guedes J. P., Pereira C. S., Rodrigues L. R. and Côrte-Real M. Bovine milk lactoferrin selectively kills highly metastatic prostate cancer pc-3 and osteosarcoma mg-63 cells in vitro // *Front Oncol*. — 2018. — Vol. 8.