

## ДОВІДКА

про творчий внесок *Великого Миколи Миколайовича*, претендента на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки 2020 р. за роботу «Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження»

Великий М.М., доктор біологічних наук (1988р.), професор (1990р.). У 1965-1988рр. працював у відділі біохімії вітамінів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України під керівництвом академіка НАН України Р.В. Чаговця, де вивчав регуляторну роль нікотинамідних коензимів у клітинному метаболізмі. 1988-2000 рр. – завідувач кафедри біохімії Львівського національного університету імені Івана Франка, 2000-2006 рр. – професор кафедри біоорганічної та біологічної хімії Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. З 2006 р. по теперішній час працює в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України на посадах завідувача лабораторії медичної біохімії та завідувача відділу біохімії вітамінів і коензимів.

Великий М.М. з колективом співробітників вперше обґрунтував молекулярні механізми участі нікотинамідних коензимів у інтеграції метаболічних процесів, що реалізується в клітинах за принципами стехіометричного контролю та шляхом посттрансляційних (моно- та полі-ADP-рибозилування) ковалентних модифікацій протеїнів. Внесено вагомий вклад в розвиток теорії адаптації систем транспорту і депонування кисню до дії екстремальних факторів та структурно-метаболічної теорії дії малих доз іонізуючого випромінювання.

У дослідженнях вітамін D ауто/паракринної системи та метаболізму вітаміну D<sub>3</sub> за участю тканино специфічних ізоензимів цитохрому P-450, встановлено молекулярні механізми дії вітаміну D<sub>3</sub> на експресію цільових генів та синтез протеїнів, що залучені в регулювання процесів проліферації, диференціювання, апоптозу та специфічні прояви функціональної активності клітин. Особлива увага приділяється вивченню тканинних особливостей порушень D<sub>3</sub>-вітамінного та мінерального обміну за цукрового діабету та патології кісткової тканини (аліментарний і глюкокортикоїд-індукований остеопороз) асоційованих з D<sub>3</sub>-вітамінною недостатністю, а також розробці шляхів їх корекції.

Вперше продемонстровано роль гормонально активних метаболітів вітаміну D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub> та 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) у регулюванні NF-κB-залежних остеотропних цитокінових систем, рецептора активатора ядерного фактору

кВ та його ліганду (RANK/RANKL), остеокальцину і фактору росту ендотелію судин (VEGF), що контролюють процеси диференціювання, активування остеокластів і підтримання остеобластно/остеокластної рівноваги у процесі ремоделювання кісткової тканини. в нормі та за остеопорозу.

Продемонстровано, що гальмування активності ензимів метаболізму холекальциферолу – вітамін D 25-гідроксилази, її мікосомного (CYP2R1) та мітохондрійного (CYP27A1) ізоензимів, активності вітамін 25OHD 1 $\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1), експресії протеїну рецептору вітаміну D (VDR), зміни експресії маркерів ремоделювання кісткової тканини протеїнів остеотропної цитокінової системи RANKL-RANK-OPG, обумовлені розвитком остеопорозу, можуть бути ефективно кореговані застосуванням розроблених співробітниками відділу біохімії вітамінів і коензимів комплексними вітамінними препаратами, зокрема препаратами «Відеїн», «Мєбівід», «Кальмівід», «Мікродевіт» тощо.

Результати досліджень відображені в 1 монографії, 105 статтях, 2 підручниках та в 10 навчальних посібниках.

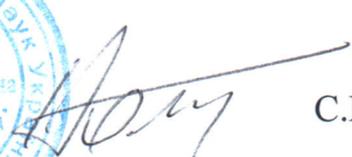
В електронній базі SCOPUS реферовано 95 статей, загальна кількість цитувань – 110, h = 5. В електронній базі Google Scholar реферовано 139 статей, загальна кількість цитувань – 215, h = 7.

За час проведення даних досліджень під керівництвом Великого М.М. виконано та захищено 1 докторська і 13 кандидатських дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора та кандидата біологічних наук.

Автор  
доктор біол. наук, професор

  
М.М. Великий

Директор Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН України  
академік НАН України

  
С.В. Комісаренко



27 березня 2020 р.

## ДОВІДКА

про творчий внесок **Пархоменко Юлії Михайлівни**, претендента на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки 2020 р. за роботу «Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження»

Пархоменко Ю.М., доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. У 1964 р. вступила до аспірантури Інституту біохімії АН УРСР у відділ біохімії вітамінів, яким керував академік Р. В. Чаговець, У 1969 р. Ю.М. Пархоменко захистила кандидатську дисертацію, у 1993 р. - дисертацію на здобуття науково ступеня доктора біологічних наук за темою: «Дослідження механізмів реалізації некоферментних функцій тіаміну в тканинах тварин».

По наступний час працює у цьому відділі на посаді провідного наукового співробітника. Керує групою по дослідженню механізмів участі вітаміну В<sub>1</sub> (тіаміну) у процесах життєдіяльності клітин. Найважливіші наукові досягнення в галузі біохімії вітаміну В<sub>1</sub>:

1) Досліджено некоферментні механізми участі фосфорних ефірів тіаміну в регуляції функціонування тіаміндіфосфат-залежних ензимів, зокрема показано різнонаправлену дію ди- та три- фосфатів тіаміну на активність регуляторних ензимів піруватдегідрогеназного комплексу і, відповідно, на синтез ацетил-КоА із пірувату; досліджено особливості обміну тіаміну, зокрема тіамінтрифосфату, в нервових клітинах, вперше виявлено наявність високої тіамінтрифосфатазної активності в синаптичних везикулах; розроблено декілька оригінальних методів, що використовуються при дослідженні обміну тіаміну.

2) Вперше ізольовано тіамінзв'язувальний протеїн з мозку щурів та досліджено його властивості; з використанням того ж методичного підходу та мас спектрометрії виявлено та ідентифіковано низку інших протеїнів, здатних взаємодіяти з тіаміном *in vivo*, які в перспективі можуть розглядатися як мішені терапевтичної дії препаратів на основі похідних вітаміну В<sub>1</sub> при нейродегенеративних захворюваннях.

3) На основі аналізу сукупності одержаних власних даних та даних літератури розроблено оригінальну гіпотезу щодо молекулярних механізмів нейротропної дії тіаміну, в основу якої покладено уявлення про спряження процесів обміну вітаміну В<sub>1</sub> з обміном ацетилхоліну в нервовій клітині.

4) Вперше виявлено накопичення окислених похідних вітаміну В<sub>1</sub> при дії на організм іонізуючого опромінення, що стало поштовхом для більш ретельного вивчення окисно-відновних перетворень цього вітаміну та пошуку

шляхів попередження руйнівної дії несприятливих чинників екзогенного та ендогенного походження на обмін тіаміну та метаболічні процеси в організмі.

5) Результати фундаментальних досліджень щодо впливу інших вітамінів та окремих біологічно активних сполук на обмін та функціонування вітаміну В<sub>1</sub> стали основою для оформлення декількох авторських свідоцтв на кормові домішки для риб та с/г тварин та патентів на кілька комплексних вітамінних препаратів для медицини, зокрема препарат “Кардіовіт”, призначений для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, “Препарат для підвищення життєстійкості організму” (товарний знак «Метовітан»), очні краплі (товарний знак «Оковітам»). Препарат Метовітан доведений до втілення у виробництво. Наприкінці 2017 року почалося його виробництво на ПрАТ «Технолог» (м.Умань) та реалізація через інтернет-аптеки.

Пархоменко Ю.М. є керівником Випробувального біологічного центру Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, через який співробітники Інституту не тільки допомагають деяким підприємствам нашої країни в створенні нової продукції, а і проводять певну пропагандистську роботу щодо наукових знань.

В процесі проведення досліджень по темі, що подається, під безпосереднім керівництвом Пархоменко Ю.М. було виконано та захищено 5 дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеню кандидата біологічних наук. Отримано біля 10 авторських свідоцтв та патентів України, опубліковано 2 монографії. Результати досліджень відображено в 229 публікаціях, з яких 154 статті (16 у зарубіжних виданнях). В електронній базі Scopus реферовано 50 статей, загальна кількість цитувань – 187, h=8; в електронній базі Google Shcolar реферовано 160 публікацій, загальна кількість посилань складає 344, h = 9.

Автор  
доктор біол. наук



Ю.М. Пархоменко

Директор Інституту біохімії  
ім. О.В.Палладіна НАН України  
академік НАН України



С.В. Комісаренко

## Довідка

про творчий внесок Вовка Андрія Івановича у виконання наукової роботи  
“Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини  
та їх впровадження”

Вовк А.І. – член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук, професор, директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, завідувач відділу механізмів біоорганічних реакцій. Під час виконання досліджень, які складають творчий внесок до наукової роботи “Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження” працював в Інституті органічної хімії НАН України, а після 1987 р. – в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України на посадах молодшого наукового співробітника, наукового співробітника, старшого наукового співробітника, провідного наукового співробітника, завідувача відділом, заступника директора з наукової роботи і директора Інституту.

Область наукових досліджень А.І. Вовка в рамках представленої роботи стосується механізмів біоактивності вітаміну  $B_1$ , його природних похідних і синтетичних структурних аналогів. Вперше описано закономірності, вивчено кінетику і механізми каталітичної дії структурних аналогів тіаміну в модельних окисно-відновних реакціях карбонільних сполук як природних субстратів. З'ясовано механізми впливу молекулярного кисню на перебіг каталітичних перетворень в присутності тіаміну та інших солей тіазолію. Методом ЕПР вивчено радикальні продукти побічних окисно-відновних реакцій і на основі отриманих результатів обгрунтовано гіпотезу про механізми паракаталітичної інактивації тіаміндіфосфат-залежних ферментів. В результаті вивчення кінетики і механізмів окисно-відновних перетворень тіаміну, його похідних та солей тіазолію як модельних сполук було встановлено залежності між їх структурою і реакційною здатністю. Врахування особливостей таких перетворень є важливим для з'ясування можливих причин виникнення і розвитку патологій, що супроводжуються зниженням тіамінового статусу організму, а також для цілеспрямованого створення лікарських композицій, які включають вітамін  $B_1$  та складові, що виявляють антиоксидантні властивості.

Для моделювання механізмів біологічного транспорту вітаміну  $B_1$  А.І. Вовком синтезовано спін-мічені солі тіазолію, досліджено кінетику утворення нейтральної трициклічної форми і розкриття тіазолієвого циклу вітаміну  $B_1$  та тіамінфосфатів. Вперше синтезовано *N*-алкілоксикарбонілметильні похідні

тіазолію, що виявляють транквілізуючу дію і ефективно блокують нервово-м'язову передачу в скелетних м'язах тварин. Ці сполуки було використано для вивчення механізмів нейротропності вітаміну B<sub>1</sub>. Деякі з синтезованих речовин конкурують з тіаміном при взаємодії з ізольованими синаптичними мембранами, знижують нейротоксичний вплив  $\alpha$ -латротоксину, специфічно облаштовуються в іонні канали мембранних структур тощо.

В результаті виконання серії робіт вперше запропоновано новий напрям конструювання потенційних інгібіторів холінестераз із тіазолієвим скафолдом. На основі *O*-ацил-заміщених похідних вітаміну B<sub>1</sub> і його структурних *N*-фенацильних і *N*-бензильних аналогів було розроблено ефективні і селективні інгібітори ацетилхолінестерази і бутирилхолінестерази.

Синтезовано оригінальні афінні адсорбенти, які були застосовані для виділення та ідентифікації білків, що зв'язують вітамін B<sub>1</sub>. Модифікація матриці залишком *N*-децилоксикарбонілметильного структурного аналога тіаміну забезпечила більші можливості розділення і виділення тіамін-зв'язувальних білків, що значно розширило існуючі уявлення в цій області знань молекулярної вітамінології.

Результати виконаних досліджень зі з'ясування закономірностей функціонування вітаміну B<sub>1</sub> в живих клітинах та модельних системах забезпечили наукове підґрунтя для створення нових вітамінних препаратів. Ці дослідження були проведені у плідній співпраці з науковцями Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України – доктором біологічних наук Ю.М. Пархоменко та кандидатом біологічних наук З.С. Протасовою.

За темою наукової роботи “Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження” А.І. Вовком опубліковано монографію (у співавторстві), 76 статей, 1 авторське свідоцтво та 9 патентів України. Загальна кількість цитувань всіх робіт А.І. Вовка складає 629 (Scopus), 887 (Google Scholar). Індекс Гірша дорівнює 14 (Scopus), 14 (Web of Sciences) і 16 (Google Scholar). За тематикою цього наукового напрямку захищено одну докторську і 4 кандидатські дисертації.

Претендент

Заст. директора

ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України

докт. хім. наук, професор



А.І. Вовк

В.С. Броварець

## Д О В І Д К А

**про творчий внесок кандидата біологічних наук Протасової Зої Степанівни у роботу " Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження ", що висувається на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки за 2020 рік.**

Протасова З.С., кандидат біологічних наук (1997), старший науковий співробітник (2005). Під час виконання досліджень, які складають творчий внесок до наукової роботи «Розробка вітамінних препаратів нового покоління та їх впровадження» працювала у відділі коферментів з 1972 р. Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України на посадах інженера, молодшого наукового співробітника, наукового співробітника, старшого наукового співробітника. У 1997 році захистила дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата біологічних наук на тему "Вивчення взаємодії тіаміну з нервовими закінченнями мозку щурів" із спеціальності 03.00.04-біохімія (місце захисту - Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ). З 1998 р. займає посаду ученого секретаря інституту біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України.

З.С.Протасова займається дослідженням похідних вітаміну В<sub>1</sub> (тіаміну), перспективних для дослідження молекулярних механізмів дії тіаміну у клітині та можливості використання їх як нових нейротропних лікарських засобів.

Область наукових досліджень Протасової З.С. в рамках представленої роботи зосереджена на питаннях вивчення біохімії вітаміну В<sub>1</sub> (тіаміну), особливостей обміну тіаміну в нервових закінченнях і їх взаємозв'язку з функціонуванням нервових клітин.

Дослідження Протасової З.С пов'язані з вивченням некоферментних механізмів участі фосфорних ефірів тіаміну у регуляції функціонування тіаміндіфосфатзалежних ферментів, а також дослідження молекулярних механізмів нейротропної дії тіаміну.

В процесі виконання роботи було розроблено метод синтезу та очистки тіамінтрифосфату, що використовується при вивченні обміну тіаміну;

Показано різнонаправлену дію ди- і три- фосфатів тіаміну на активність регуляторних ферментів піруватдегідрогеназного комплексу і, відповідно, на синтез ацетил-КоА із пірувату;

Досліджено особливості обміну тіаміну в нервових клітинах. Показано, що транспорт тіаміну через плазматичні мембрани нервових клітин при фізіологічних концентраціях здійснюється за допомогою переносника і є структурно специфічним стосовно молекули тіаміну і описується кінетикою насичення;

На внутрішній поверхні плазматичної мембрани виявлено ділянки, що специфічно зв'язують тіамін фосфати тіаміну.

Обґрунтовано наявність рухомого пулу тіаміну в нервовому закінченні,

відмінного від метаболічного пулу і участь фосфорних ефірів тіаміну в регуляції синтезу ацетилхоліну.

Ідентифіковано регуляторні ділянки на тіамінкіназі, які відрізняються від активного центру ферменту і у взаємодії з якими беруть участь гідрофобні фрагменти молекули тіаміну.

Дослідження З.С. Протасової в галузі фізико-хімії, біохімії і фізіології тіаміну і його коферментних форм (тіамінфосфатів) дозволили одержати принципово нові дані про молекулярні механізми біологічної дії тіаміну і його природних біологічно активних метаболітів, наблизитись до розуміння їх нейротропної функції і механізму дії, участі специфічних протеїнів-акцепторів в реалізації їх біологічної функції.

Результати виконаних фундаментальних та науково-прикладних досліджень зі з'ясування закономірностей функціонування вітаміну В<sub>1</sub> в живих клітинах та модельних системах забезпечили наукове підґрунття для створення ряду нових комплексних вітамінних препаратів медичного призначення - "Кардіовіт" призначений для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

З.С.Протасова брала активну участь у розробці препарату для підвищення життєстійкості організму за умов негативної дії ендогенних (патології) та екзогенних факторів навколишнього середовища "Метовітан". Композиція біологічно активних речовин, що лежить в основі препарату «Метовітан», була розроблена на основі багаторічних досліджень в галузі молекулярної вітамінології, проведених у відділі біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, розробка закріплена патентом (Патент України № 39228 ). Разом з виробником препарату – ПрАТ «Технолог» (м.Умань) розроблено «Протоколи» для II фази клінічного випробування препарату «Метовітан».

На базі Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України проведено додаткові доклінічні випробування препарату «Метовітан» з метою розширення сфери його використання як такого, що попереджає негативні зміни в клітинних процесах за дії на організм іонізуючого випромінювання, а також у схемі лікування діабету. Підтверджено безпечність і перспективність використання препарату «Метовітан» за вищезазначених умов.

З.С.Протасова має 50 опублікованих праць (серед яких 30 статей). Після захисту кандидатської дисертації опублікувала 18 робіт (серед яких 14 статей), 1 авт свідоцтво, 2 патенти України.

В електронній базі даних Google Scholar має 45 посилань h-індекс 4 (Google Scholar).

к.б.н.

Директор Інституту  
академік НАН України



З.С.Протасова

С.В. Комісаренко

## ДОВІДКА

про творчий внесок *Коваленко Валентини Миколаївни*, претендента на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки 2020 р. за роботу «Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження»

Коваленко В.М., доктор біологічних наук (1992), професор (2003). У 1971-1981 рр. працювала у відділі біохімії вітамінів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України під керівництвом ЧЛ.-кор. НАН України Г.В.Донченка, де вивчала механізми вітамінної активності та фармакологічну ефективність похідних та метаболітів вітаміну Е. З 1982 р. по теперішній час працює в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», де займає посаду завідувача відділу токсикології.

В.М. Коваленко з колективом співробітників показала, що метаболіти і деякі синтетичні похідні  $\alpha$ -токоферолу відтворюють всю сукупність метаболічних ефектів, включаючи контроль за внутрішньоклітинними біоенергетичними процесами в організмі тварин. На моделях Е-авітамінозу та за умов інтоксикації сполуками з прооксидантною дією було доведено, що біологічна роль  $\alpha$ -токоферолу та його похідних реалізується не лише завдяки антиоксидантним властивостям, але й шляхом регуляції обміну убіхінону та функціонування убіхінон-залежних комплексів дихального ланцюга мітохондрій. Отримані дані розширили уявлення щодо взаємозв'язку будови та біологічної активності в ряду модифікованих токоферолів, зокрема ролі бічного ланцюга в механізмах Е-вітамінної дії. Вперше було доведено що в реалізації антиоксидантних та мембранопротекторних властивостей токоферолів вирішальну роль відіграє будова хроманолового циклу, а не довжина ізопреноїдного ланцюга молекули. Коротколанцюгові похідні  $\alpha$ -токоферолу успішно пройшли випробування на базі Українського НДІ фізіології і біохімії сільськогосподарських тварин (нині - Інститут фізіології і біохімії тварин НААН) і рекомендовані як кормова добавка.

В.М.Коваленко та співробітники на різних моделях токсичного ураження печінки ксенобіотиками вперше довели, що завдяки синергічній дії складових препарат Метовітан сприяє зниженню рівня експресії мРНК та ферментативної активності ряду ізоформ цитохрому Р-450, які беруть участь у першій фазі біотрансформації речовин, що супроводжується активацією вільнорадикальних процесів і утворенням реактивних гепатотоксичних метаболітів. Також показано, що Метовітан здатен оптимізувати глутатіонзалежну кон'югацію реактивних метаболітів і забезпечувати ефективне виведення токсичних продуктів метаболізму, що позитивно впливає на процеси детоксикації, забезпечуючи реалізацію захисної дії Метовітану на печінку в цілому. В результаті досліджень, проведених під керівництвом В.М. Коваленко, вперше

експериментально доведено, що завдяки ефектам біологічно активних складових: регуляція метаболізму в організмі ссавців, наявність антиоксидантної дії, модуляція активності ключових ізоформ цитохрому Р-450 у сім'яниках, збереження балансу статевих гормонів - препарат Метовітан проявляє гонадопротекторні властивості, позитивно впливаючи на структуру та функції сім'яників за метаболічних порушень (метаболічний синдром) та дії гонадотоксичних ксенобіотиків. Отримані дані фармакологічної активності та результати до клінічних досліджень токсичності увійшли до матеріалів досьє на препарат Метовітан, поданих на реєстрацію до ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Науково-дослідні роботи в галузі фундаментальної фармакології та токсикології, виконані під керівництвом В.М. Коваленко в 2009, 2012, 2015, 2018 рр. відзначені дипломами Президії НАМН України. Отримано 2 патенти України. Результати досліджень опубліковані в 33 статтях. В електронній базі Google Scholar загальна кількість посилань на публікації - 307, h=9. В електронній базі SCOPUS реферовано 80 статей, загальна кількість цитувань – 105, h = 5.

Під керівництвом Коваленко В.М. було виконано та захищено 5 дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеню кандидата біологічних наук.

Автор  
доктор біол. наук, професор

В.М.Коваленко

Директор ДУ «Інститут фармакології  
та токсикології НАМН України  
член-кор. НАМН України



Т.А.Бухтіарова

24.03.2020

Міністерство охорони здоров'я  
України  
Національний медичний  
університет  
імені О.О. Богомольця

01601, м. Київ, б-р. Т. Шевченка, 13  
тел. 235-60-05  
e-mail: [nmuendocrinology@gmail.com](mailto:nmuendocrinology@gmail.com)



Ministry of Health  
of Ukraine  
Bogomolets National  
Medical University

13, T. Shevchenko Av., Kyiv-01601, Ukraine  
tel: 235-60-05  
e-mail: [nmuendocrinology@gmail.com](mailto:nmuendocrinology@gmail.com)

## Д О В І Д К А

**про творчий внесок завідувача кафедри ендокринології доктора медичних наук, Комісаренко Ю.І. у роботу " Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження ", що висувається на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки за 2020 рік.**

Комісаренко Ю.І. – провідний ендокринолог України, з широким діапазоном наукових знань в галузі ендокринології. Наукові розробки та практичні рекомендації д.мед.н. Комісаренко Ю.І. широко відомі та активно застосовуються в медичній практиці. Вона є автором понад 150 наукових праць, 3-х монографій, співавтор 26 видань підручника та навчальних посібників з ендокринології (українською, російською та англійською мовами). Має 9 посилань (згідно баз даних Scopus), h-індекс 5 (згідно баз даних Scopus), h-індекс 7 (Google Scholar). Підручник видання 2007 року удостоєний Премії НАМН України як кращий підручник в галузі «Клінічна медицина». Підручник з ендокринології 2013 року видання отримав статус національного.

Основними науково-практичними напрямками роботи Комісаренко Ю.І. є всебічне комплексне дослідження особливостей перебігу цукрового діабету на тлі поглибленого порушення кальцій-фосфорного обміну та незадовільного забезпечення організму таких хворих вітаміном D<sub>3</sub>, обґрунтовано ефективно диференційоване лікування пацієнтів із порушенням кальцій-фосфорного обміну зі зниженою забезпеченістю організму вітаміном D<sub>3</sub>.

Комісаренко Ю.І. встановлено, що хворі на ЦД 1-го та 2-го типу у 57,1% та 54,3% випадків відповідно мають суттєве зниження рівня вітаміну D<sub>3</sub>, решта пацієнтів з цією хворобою мають недостатнє забезпечення організму вітаміном D<sub>3</sub>. Доведено, що суттєве зниження забезпеченості організму вітаміном D<sub>3</sub> у хворих на цукровий діабет, супроводжується поглибленням порушень вуглеводного, кальцій-фосфорного та ліпідного обмінів і, відповідно, тяжчим перебігом захворювання та прогресуванням ускладнень. Обґрунтовано необхідність проведення скринінгу пацієнтів із цукровим діабетом з метою визначення ступеня забезпеченості організму вітаміном D<sub>3</sub> з урахуванням

таких чинників: віку, статі, тривалості та тяжкості захворювання, антропометричних даних, способу життя, сезонності. Розроблено алгоритм скринінгу та тактику додаткової медикаментозної терапії, спрямованої на поліпшення показників кальцій-фосфорного, вуглеводного обміну, зменшення системного імунного запалення та уповільнення прогресування ускладнень у хворих із браком забезпечення організму вітаміном D<sub>3</sub>.

Комісаренко Ю.І. за період своєї науково-практичної та організаційної діяльності внесла значний внесок в розвиток як теоретичної, так і клінічної ендокринології та розробила і втілила в практичну медицину алгоритм діагностики, профілактики та комплексного лікування порушень кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом та прогресуючими ускладненнями.

Комісаренко Ю.І. у 2006, 2015рр. виконувала обов'язки головного позаштатного спеціаліста з ендокринології Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради. Має звання Заслуженого лікаря України з 2008р та Подяку Міністерства охорони здоров'я за вагомі досягнення у професійній діяльності (2016). Є членом правління Асоціації діабетологів України, членом Європейського Товариства Ендокринологів та Європейської Асоціації по вивченню цукрового діабету.

Таким чином, професор, доктор медичних наук, Комісаренко Ю.І. за роки своєї наукової, лікувальної, а також організаційної діяльності зробила значний внесок в розвиток вітчизняної ендокринології та заслуговує бути представленою до звання лауреата державної премії України в галузі науки і техніки за 2020 рік.

Завідувач кафедри  
ендокринології НМУ, д.мед.н.

Ю.І.Комісаренко

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
та післядипломної освіти  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор



Ю.Л.Кучин

## ДОВІДКА

про творчий внесок **Апуховської Лариси Іванівни**, претендента на здобуття Державної премії України у галузі науки і техніки 2020 р., за роботу «Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження»

Апуховська Л.І., кандидат біологічних наук (1970), старший науковий співробітник (1999). Працювала в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України з 1965р. на посадах: стажер-дослідник (1965-1967), аспірант (1967-1970), молодший науковий співробітник (1970-1979), науковий співробітник (1979-1990), зав. лабораторії медичної біохімії (1990-2010), провідний науковий співробітник (2010-2015).

Науково-дослідні роботи Апуховської Л.І. з колективом співробітників були спрямовані на:

1. Вивчення фізіологічної функції вітаміну D в організмі, розкриття механізмів його обміну та функціонування за норми та при деяких патологічних станах (рахіті та рахітоподібних захворюваннях у дітей, цукровому діабеті, нирковій недостатності, захворюваннях кісткової системи та серцево-судинної системи, особливостях обміну вітаміну D при використанні лікарських препаратів тощо).
2. Дослідження взаємозв'язку стану забезпеченості організму вітаміном D<sub>3</sub> із ризиком розвитку мультифакторних захворювань.
3. Створення нових високоефективних препаратів вітаміну D для медицини та сільського господарства.

Вперше було доказано, що однією з основних причин розвитку цукрового діабету є дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> та порушення його обміну у печінці, внаслідок інгібування транспорту у гепатоцити та активності вітамін D<sub>3</sub> 25-гідроксилазної системи. Доведено (експериментально-клінічні дослідження), що введення вітаміну D<sub>3</sub> нормалізує вуглеводний обмін шляхом регулювання першопричин цих порушень – нормалізації кількості та функціонування β-клітин, синтезу інсуліну та рецепторів щодо інсуліну. Спосіб лікування діабету з застосуванням вітаміну D<sub>3</sub> запатентовано. Доведено, що гідроксилування холекальциферолу в гепатоцитах здійснюється за участю двох вітамін D<sub>3</sub> 25-гідроксилазних систем - мікосомальної (CYP2R1) та мітохондріальної (CYP27A1), що відрізняються за активністю та функціонують за різних концентрацій субстрату. Показано в гепатоцитах щурів низький вміст CYP2R1 та високий CYP27A1 ізоензимів вітамін D<sub>3</sub> 25-гідроксилаз.

Продемонстровано, що розвиток остеопорозу (аліментарна та глюкокортикоїд-індукована форми) характеризується зниженням вмісту 25ОНD<sub>3</sub>, внаслідок гальмування загальної вітамін D 25-гідроксилазної активності, змінами вмісту ізоензимів вітамін D 25-гідроксилази, що призводить до порушення мінерального обміну, остеотропної цитокінової системи (RANKL-RANK-OPG), внаслідок чого гальмується процес ремоделювання та посилюється резорбція кісткової системи. Розвиток D- гіповітамінозу при патологіях кісткової тканини супроводжується дистрофічними змінами цитоплазми та ядер гепатоцитів, підвищується експресія проапоптичного протеїну Вах та знижується експресія антиапоптичного протеїну Bcl-2. Призначення вітаміну D<sub>3</sub> за цих умов було обрано як спосіб, що сприяє нормалізації порушень структурно-функціонального стану клітин кісткової тканини та метаболічних процесів у них.

Досліджено механізм обміну вітаміну D у різні періоди вагітності, у плода та новонароджених. Доведено, що недостатність вітаміну D у репродуктивний період – одна з причин вроджених патологій та виникнення різних захворювань як у ранні, так і в більш пізні періоди життя дітей. Доведено (клінічні данні), що у дітей, які народилися від матерів з обтяженим акушерським анамнезом (ниркова недостатність, цукровий діабет, серцево-судинні патології) порушується імунітет, обмін речовин, знижуються захисні сили, що значно підвищує частоту захворювань. Експериментально-клінічні дослідження обґрунтували розробку «Методичних рекомендацій» для профілактики й лікування D-дефіцитних станів.

Встановлено, що бісфосфонат (динатрієва сіль метиленбісфосфонової кислоти) сумісно з вітаміном D<sub>3</sub> (на відміну від інших бісфосфонатів) виявляє виражену взаємопосилюючу дію в нормалізації D-вітамінного, мінерального обмінів й структурно-функціонального стану кісткової тканини. Розроблено спосіб одержання препаратів вітаміну D<sub>3</sub> та його комплексів з вітаміном E, бісфосфонатом і мінеральними компонентами, та технологічні регламенти й аналітична нормативна документація на препарат. Було організовано промисловий випуск медичного препарату «Відеїн» (комплекс вітаміну D<sub>3</sub> із білком молока козеїном на «Київському вітамінному заводі» (1997-2006р).

Отримано 10 патентів на винахід, 7 патентів на корисну модель, 2 авторських свідоцтва. Результати досліджень опубліковані у статтях (понад 100), монографіях у співавторстві (4), підручнику, навчальному посібнику, методичних рекомендаціях для профілактики й лікування різних патологій, пов'язаних з дефіцитом вітаміну D<sub>3</sub>.

В електронній базі SCOPUS реферовано 24 статей, загальна кількість цитувань – 17, h = 3. В електронній базі Google Scholar реферовано 90 статей, загальна кількість цитувань – 142, h = 7.

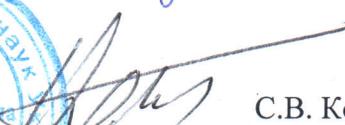
В процесі проведення даних досліджень під керівництвом Апуховської Л.І. було виконано 3 дисертаційні роботи на здобуття наукового ступеню кандидата наук.

Автор  
кандидат біологічних наук

 Л.І. Апуховська

Директор Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН-України  
академік НАН України



 С.В. Комісаренко

27 березня 2020 р.

## ДОВІДКА

про творчий внесок *Донченко Георгія Вікторовича*, претендента на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки 2020 р. за роботу «Теоретичні засади розробки нових вітамінних препаратів для медицини та їх впровадження»

Донченко Г.В. працював в Інституті біохімії з 1960 р. З 1986 р. він стає завідувачим відділом біохімії коферментів, з травня 2011 р. цей відділ був перейменований на відділ біохімії вітамінів і коензимів.

Основними науковими пріоритетами Георгія Вікторовича було вивчення біохімії природних низькомолекулярних біологічно активних сполук, регуляція вітамінами А, Е, В<sub>1</sub>, РР і каротином обміну речовин та молекулярних механізмів дії убіхінону. Його наукові дослідження присвячені вивченню молекулярних механізмів функціонування вітамінів, коензимів та їхніх специфічних протеїнів-акцепторів; пошуку шляхів регуляції низькомолекулярними біологічно активними сполуками внутрішньоклітинного метаболізму в організмі людини та тварин у нормі та при деяких патологіях; розробленню біотехнологічних засобів одержання нових препаратів для медицини, сільського господарства і харчової промисловості.

Г.В. Донченко особисто розробив ряд нових оригінальних методів кількісного аналізу вітамінів А, Е, каротину, холестеролу, 7-дегідрохолестеролу, сквалену, убіхінону та його циклічного ізомеру – убіхроменолу і ряд інших. Ці методи були захищені авторськими свідоцтвами, патентами та широко використовувались у відповідних профільних НДІ ще на території колишнього СРСР та за кордоном. В особистих дослідженнях Донченко Г.В. та під його керівництвом вперше було визначено швидкість біосинтезу *de novo* убіхінону (Q) та його циклічного ізомеру убіхроменолу (QC) у субклітинних органелах клітин печінки щурів, доведено можливість їхнього взаємного перетворення, визначено роль ендоплазматичного ретикулула печінки щурів у біосинтезі коензиму Q, QC та холестеролу. Наукову та практичну новизну одержаних у цьому напрямку даних було захищено 13-ма авторськими свідоцтвами.

Донченком Г.В. із співробітниками, разом з провідними вченими Інститутів органічної хімії, біорганічної хімії та нафтохімії НАН України, вперше шляхом органічного синтезу одержано десятки нових похідних та природних метаболітів вітамінів А, В<sub>1</sub>, Е, та коензиму Q, за допомогою яких було визначено певні активні групи в молекулах досліджуваних вітамінів і коферментів, які відповідають за реалізацію їхньої біологічної дії. Вперше під його керівництвом було виділено і охарактеризовано специфічні протеїни, що акцептують ретинол, токоферол, тіамін у спеціалізованих клітинних структурах. Доведено участь специфічних  $\alpha$ -токоферолзв'язуючих протеїнів

( $\alpha$ -ТЗР) цитозоллю за допомогою “човникового” механізму в транспортуванні токоферолу до мітохондрій та ядер клітин. Вперше доведено, що на відміну від фармакопейного (C<sub>16</sub>) вітаміну Е ( $\alpha$ -токоферолу) його похідні з укороченим бічним ланцюгом на 96-98 % інгібують ріст досліджуваних культур клітин карциноми та гострої лейкемії людини протягом 24-48 години інкубування, що захищено патентом.

Отримані Г.В. Донченком зі співробітниками нові фундаментальні дані вносять вклад у сучасні уявлення про механізм функціональної взаємодії досліджуваних вітамінів та їх біологічно активних метаболітів та є науково-експериментальним обґрунтуванням розвитку молекулярної вітамінології і розробок нових підходів, засобів профілактики і лікування патологічних станів організму. Під науковим керівництвом Г. В. Донченка одержано принципово нові дані щодо молекулярних механізмів коензимної і некоензимної дії вітамінів та їхніх природних метаболітів. Вони стали науково-теоретичною основою для формування нової галузі функціональної біохімії – молекулярної вітамінології та створення низки вітамінних преміксів, зокрема, “Соєвіту-Е”, “Біовіту”, “Біометоку 1” та лікарських препаратів - “Кардіовіту”, “Каротину-М”, , “Метовітану” тощо. По ініціативі Г.В.Донченко при Інституті біохімії було створено Випробувальний біологічний центр, на базі якого проводиться оцінка вмісту біологічно активних речовин, зокрема, вітамінів (з залученням розроблених науковцями методів)в продуктах, що розробляються виробниками.

В процесі проведення досліджень по темі, що подається, під безпосереднім керівництвом Донченко Г.В. було виконано та захищено 6 докторських і 15 кандидатських дисертацій. Отримано біля 15 патентів України, опубліковано 5 монографій. Результати досліджень відображено в понад 400 публікаціях, з яких в електронній базі Scopus реферовано 165 статей, загальна кількість цитувань – 194 , h=7; в електронній базі Google Shcolar реферовано 63 публікації, загальна кількість посилань складає 329, h = 9.

Директор Інституту біохімії  
ім. О.В.Палладіна НАН України  
академік НАН України



С.В. Комісаренко