



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ім. О.В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ  
Відділ біохімії вітамінів і коензимів



Подання  
*на здобуття Державної премії України в галузі науки і  
техніки за 2019 р.*

***«Розробка біологічно активних препаратів  
есенціальних нутрієнтів нового покоління  
та їх впровадження»***

Авторський колектив:

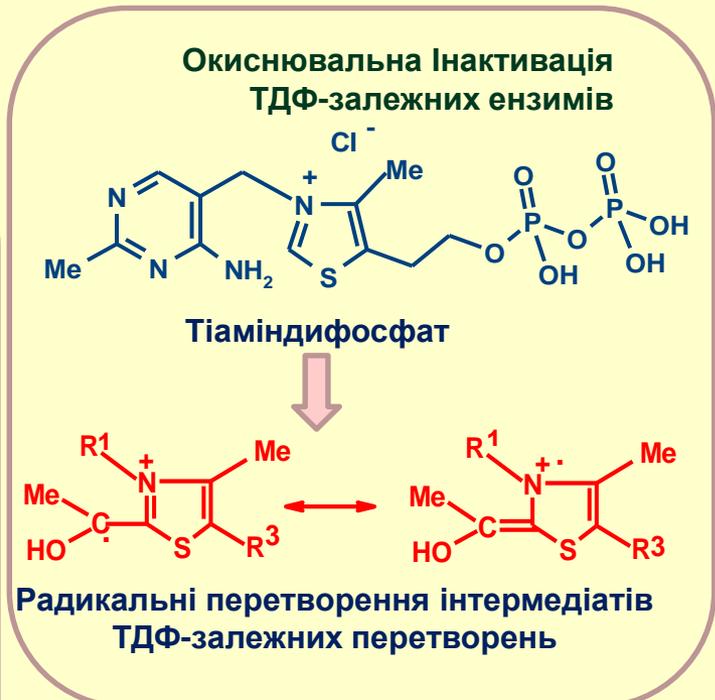
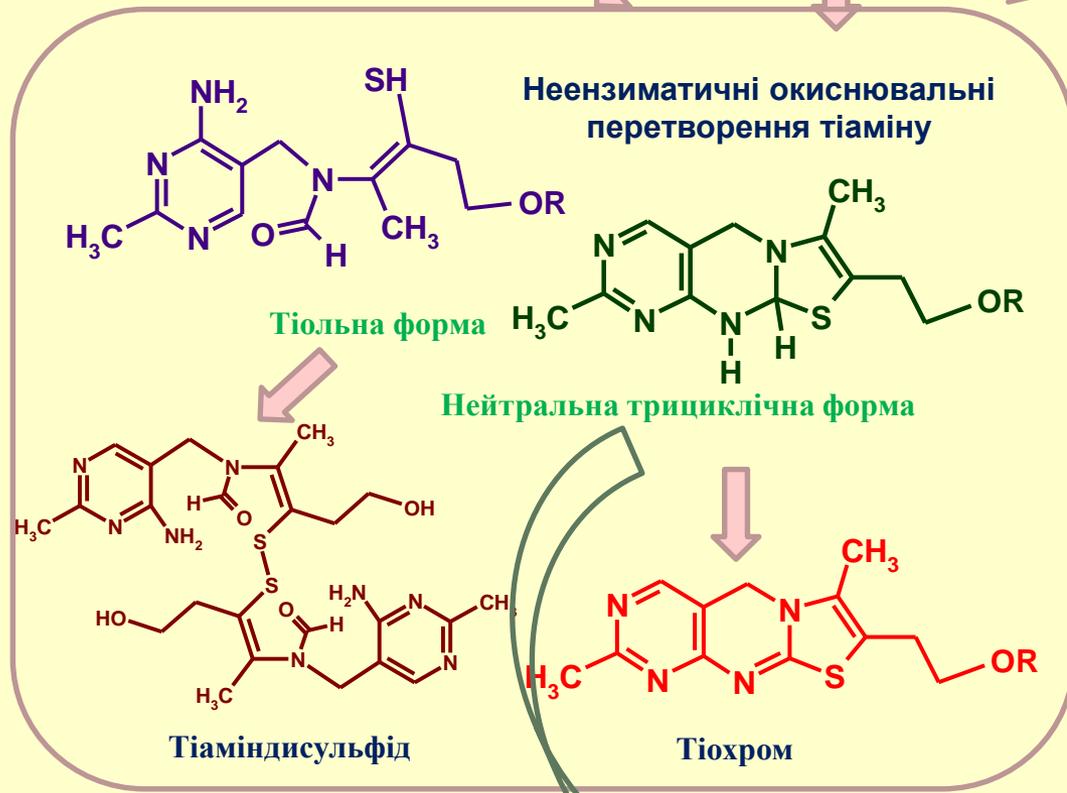
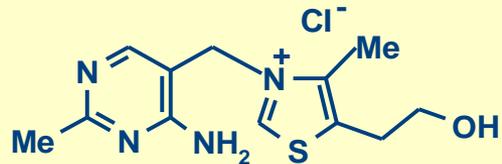
*Великий Микола Миколайович, Пархоменко Юлія Михайлівна,  
Протасова Зоя Степановна, Вовк Андрій Іванович,  
Комісаренко Юлія Ігорівна, Луцзяк Володимир Іванович,  
Беккерман Олександр Михайлович, Апуховська Лариса Іванівна.*

- Мета роботи: розробка фундаментальних принципів молекулярної вітамінології та створення нових лікарських препаратів на основі вітамінів В<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, Е, а також біологічно активних препаратів природного походження для застосування в медицині.
- Завдання дослідження включали вивчення механізмів участі вітамінів, їх природних та синтетичних похідних у регулюванні клітинного метаболізму, а також стрес-захисних та геропротекторних властивостей речовин рослинного походження (родіоли рожевої) і клітинних метаболітів (метіоніну, альфа-кетоглутарату та аргініну).
- Результати фундаментальних досліджень втілено у створення композицій вітамінних і біологічно активних препаратів визначеного складу та їх впровадження.

## Концептуальні положення роботи:

- Вітаміни необхідно розглядати не лише як незамінні інгредієнти харчування, але в першу чергу як **біорегулятори обмінних процесів** у клітинах, тканинах та організмі людини.
  
- **Вітамінний препарат нового покоління** – це науково обгрунтована композиція, у складі якої окремі вітаміни, мікроелементи та інші метаболіти, поряд з забезпеченням оптимального вітамінного статусу організму, органічно доповнюють та синергічно посилюють взаємну регуляторну дію на клітинний метаболізм.
  
- Створені вітамінні препарати (композиції) повинні мати наступні характеристики:
  - високу біодоступність та здатність ефективно засвоюватись організмом;
  - високу біологічну ефективність діючих компонентів;
  - містити лише природні компоненти, без консервантів та стабілізаторів;
  - мати достатній термін зберігання;
  - бути у зв'язаному з протеїном стані.

# МЕХАНІЗМИ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ ВІТАМІНУ В<sub>1</sub> І ТІАМІНФОСФАТІВ



**Зниження тіамінового статусу організму**

**Транспортні форми тіаміну**

# РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНИХ ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ТІАМІНУ ТА ПРИРОДНОГО МЕТАБОЛІТУ МЕТІОНІНУ

**Ідея:** вітаміни B<sub>1</sub>, E та інші складові препаратів значно **прискорюють** перетворення амінокислоти метіонін по шляху трансметилювання та транссульфування, наслідком чого є активація лімітуючих ланок клітинного метаболізму

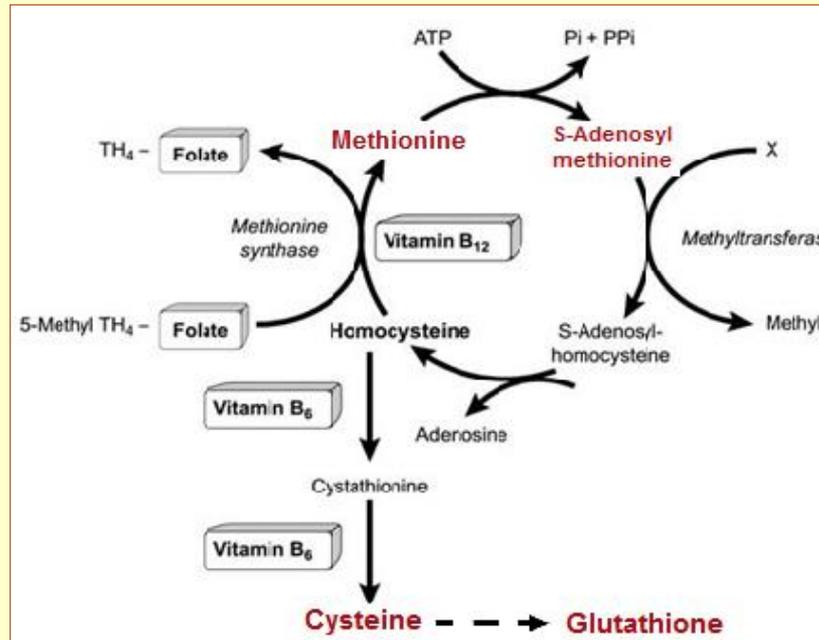
## МЕТОВІТАН

Препарат для підвищення життєстійкості організму

Активує систему антиоксидантного захисту, енергетичні процеси, ліполіз (розщеплення жирів), а також біосинтез **S-аденозил-метіоніну**.

Аналогів не має;  
Прототипи за дією:

Гептрал® (адеметіонін)  
та Метіонін



Переваги перед прототипами:

1. ефективно діють per os;
2. мають пролонговану дію;
3. нижча вартість

## КАРДІОВІТ

препарат для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань.

Активує ендогенний синтез **ТДФ** (тіаміндифосфату)  
Аналогів не має  
Прототип за дією – ін'єкційний препарат "Кокарбоксілаза".

## ОКОВІТАМ

очні краплі (розчинна форма субстанції препарату Метовітан)

# МЕТОВІТАН - ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЖИТТЄСТІЙКОСТІ ОРГАНІЗМУ (патент № 39228, товарний знак)

Виробник – ПрАТ “Технолог” (м. Умань).

Реєстраційне посвідчення (РП) отримано у грудні 2016 року



Комбінація метіоніну з вітамінами B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, E і цинком має синергічну дію на клітинний обмін, у першу чергу на реакції трансметилування та транссульфування.

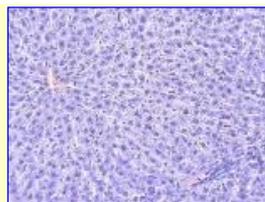


## ПОКАЗАННЯ (згідно РП)

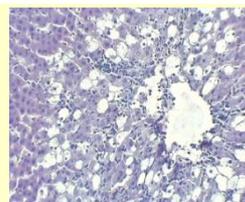
- Для профілактики та у комплексній терапії захворювань печінки: неалкогольного та алкогольного стеатогепатозу, уражень печінки токсичними хімічними та лікарськими речовинами.
- У післяопераційний період, період одужання після перенесених захворювань та інтоксикацій різного генезу.
- У комбінованій терапії при хронічному алкоголізмі.
- При підвищеному розумовому і фізичному навантаженні.
- Для підвищення опірності організму до інфекційних захворювань.

## МЕТОВІТАН ЯК ГЕПАТОПРОТЕКТОР

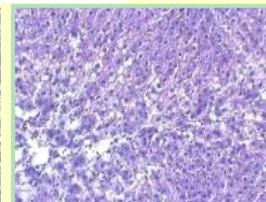
### Відновлення тканини печінки



Контроль



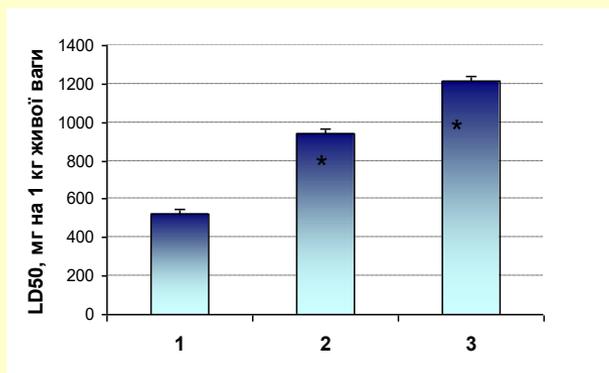
Токсичний гепатит



Токсичний гепатит + Метовітан



### Зниження токсичності ліків: LD<sub>50</sub> для ПА (парацетамолу)



Метіонін Метовітан

- 1 - ПА – 450 мг на 1 кг
- 2 - Метіонін – 900 мг/кг
- 3 - Метовітан – 1200 мг/кг

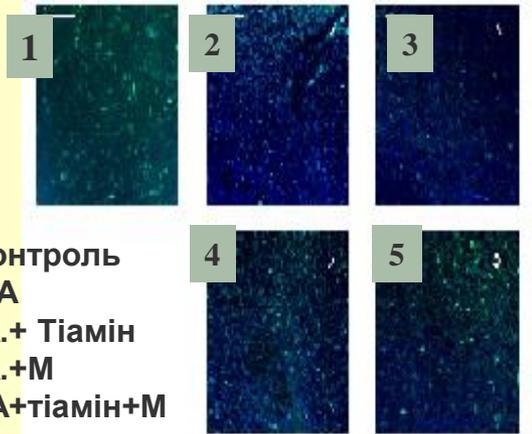


# МЕТОВІТАН

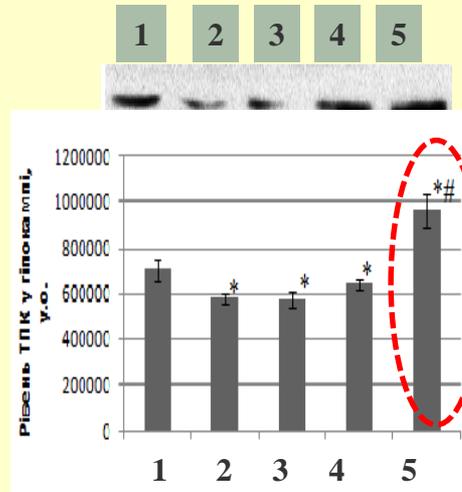


**Сприяє відновленню структури клітин мозку**

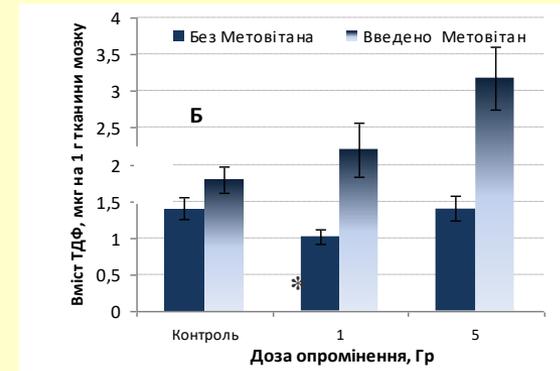
Модель хронічного алкоголізму (ХА):  
вплив Метовітану (М) на GFAP (гліальний фібрилярний кислий протеїн) в мозочку (дані імуногістохімії) та на експресію тіамінкінази (ТК – синтез ТДФ)



- 1 – контроль
- 2- ХА
- 3-ХА.+ Тіамін
- 4-ХА.+М
- 5- ХА+тіамін+М



**Захищає коензим ТДФ в тканині мозку від руйнівної дії іонізуючого опромінення**

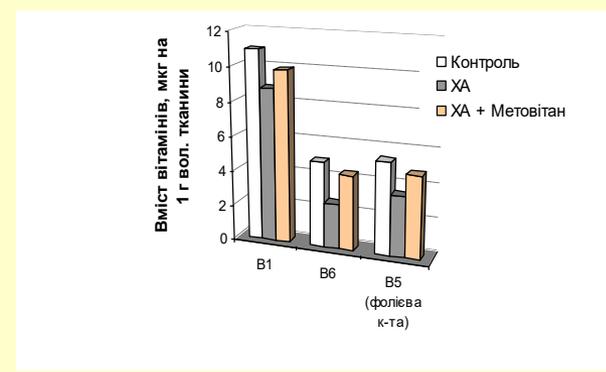
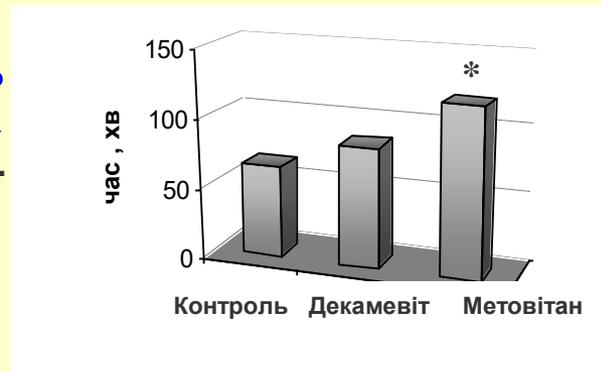


**Сприяє підвищенню вмісту в печінці інших вітамінів**

**Підвищує витривалість**



час утримання щурів на воді, хв.  
Препарат Метовітан вводився щурам протягом 5 днів до випробування

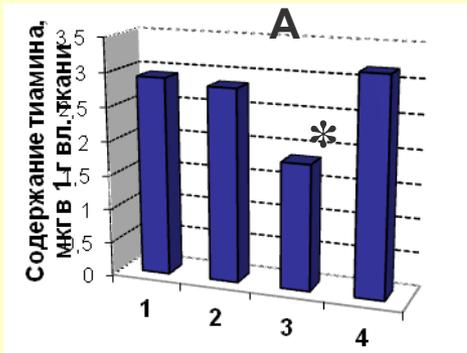


# КАРДІОВІТ

## Вітамін В<sub>1</sub>, вітамін Е, метіонін, сіль цинку

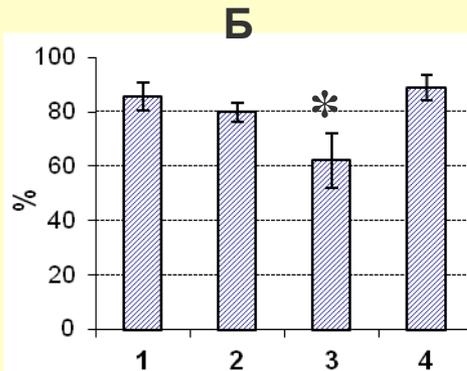
- Основною складовою препарату є **вільний тіамін** (тіамінхлорид або інша форма вітаміну В<sub>1</sub>), який легко проникає через клітинні мембрани і швидко фосфорилується, на відміну від тіаміндифосфату (ТДФ), транспорт якого крізь клітинні мембрани без дефосфорилування є проблематичним.

## Вміст загального тіаміну (А) і ТДФ (Б) в серцевому м'язі щурів на моделі інфаркту та гіпоксичної гіпоксії



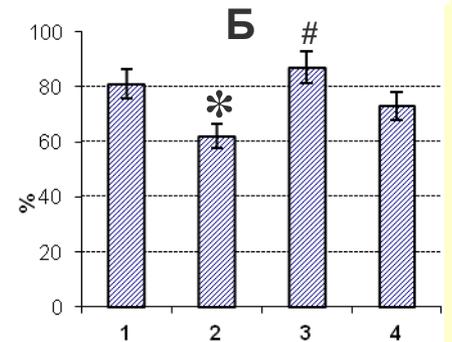
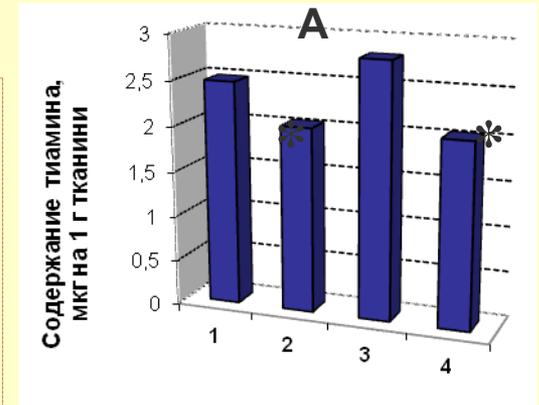
### Інфаркт міокарда

- 1- інтактні тварини;
- 2 – псевдооперовані;
- 3 – модель інфаркту;
- 4 – лікування «Кардіовітом»



### Гіпоксична Гіпоксія

- 1 – інтактні тварини;
- 2 – гіпоксія;
- 3 – вводився «Кардіовіт»;
- 4 – вводився препарат Карбоксилаза



# ОКОВІТАМ

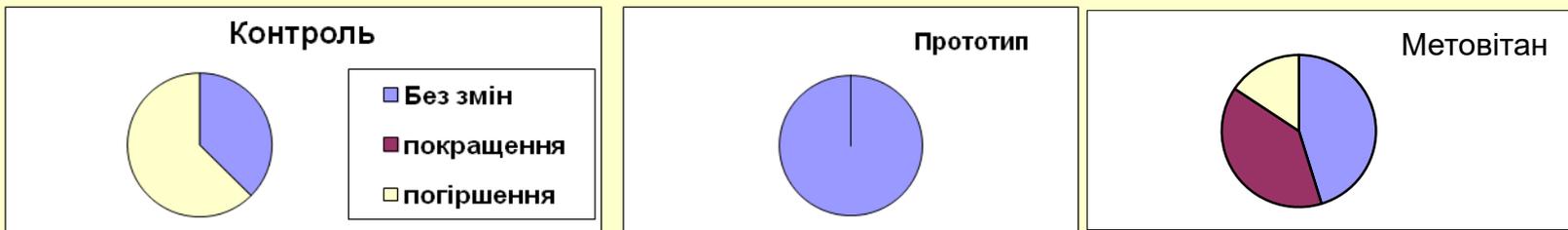
**Препарат «Оковітам»** є розчинною формою субстанції, що складає активну основу препарату **Метовітан**



Призначений для попередження та зупинки розвитку запалення або деструкції тканин ока, зокрема, катаракти.

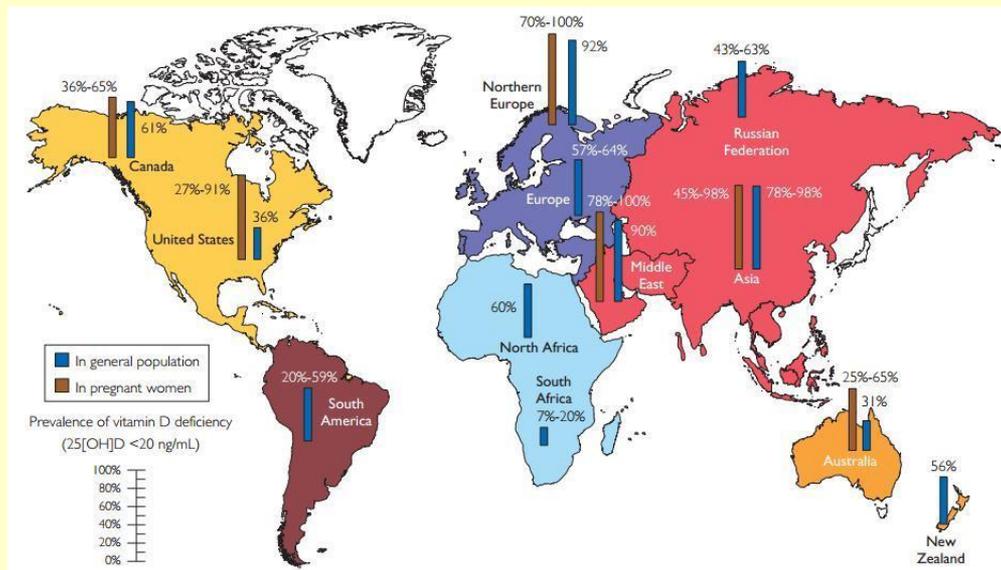
За результатами досліджень, проведених в Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України встановлено, що комплексний препарат у вигляді очних крапель (0,01% розчин) ефективно попереджає розвиток катаракти, а у третини тварин спостерігалось навіть покращення стану кришталика.

Ефективність препаратів **Оковітам** та **Офтан-катахром** (прототип) при лікуванні катаракти у тварин. Контроль - експериментальна світлова катаракта, яку моделювали шляхом загального опромінення кролів світлом високої інтенсивності.



Крім того показано, що ефективність лікування катаракти значно зростає, якщо одночасно перорально вводити препарат „Метовітан”.

# ГЛОБАЛЬНИЙ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D В СВІТІ

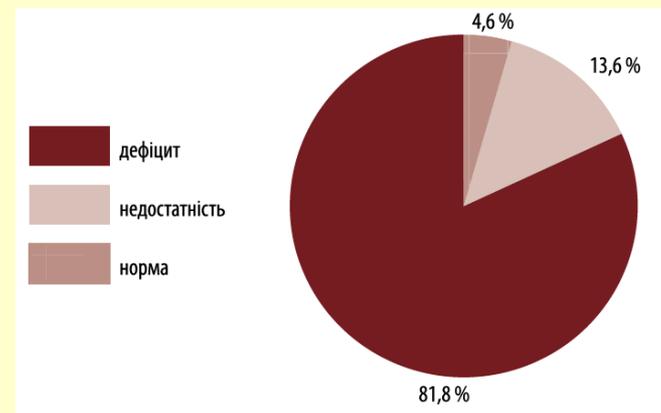


Близько 50% популяції населення планети перебуває в зоні ризику за дефіцитом вітаміну D.

(Dr. Michael F. Holick – експерт Інституту медицини, Національної академії США, 2011, 2015, 2017 рр.)

За даними Українського підрозділу EVIDAS – (Європейської асоціації з вивчення вітаміну D) серед обстежених 1575 жителів України віком 20-95 років виявлено:

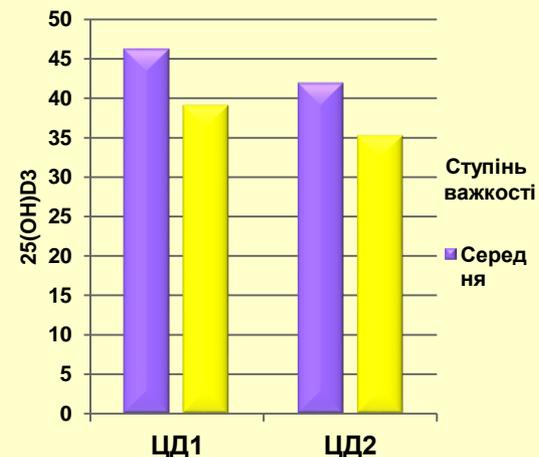
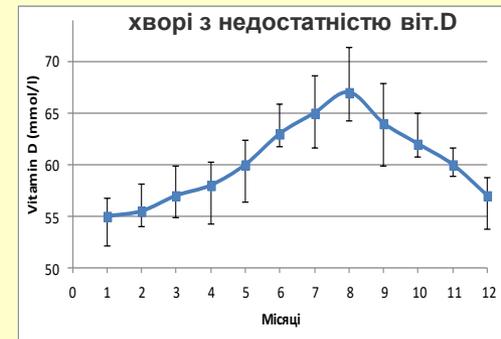
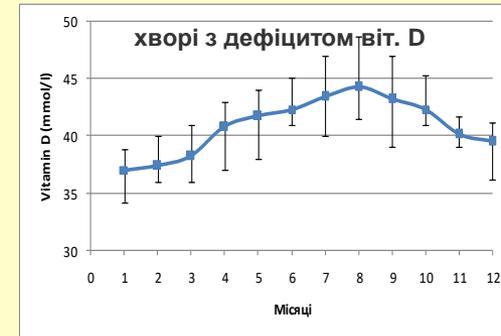
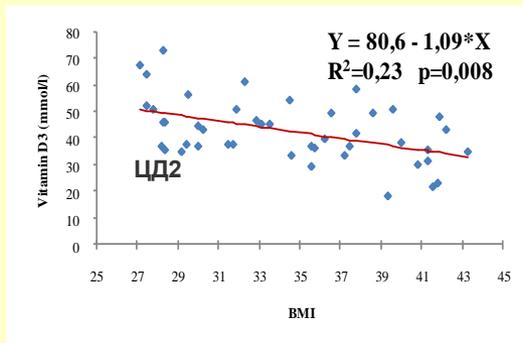
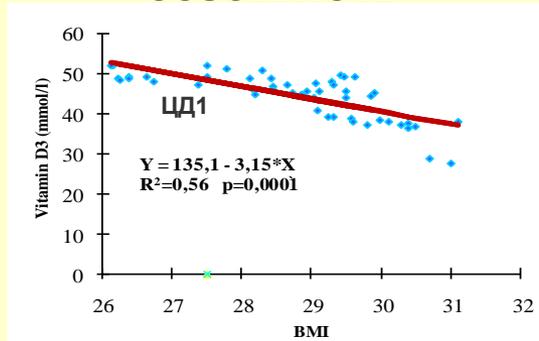
- **5%** – мали нормальний рівень вітаміну D;
  - **14%** – діагностовано недостатність;
  - **80%** – стан глибокого дефіциту вітаміну D.
- (Поворознюк В.В. Ендокринологія, 2013, № 5 (13).)



**Дефіцит вітаміну D підвищує ризик виникнення системних захворювань та посилює розвиток ускладнень хронічних патологій.**

# Вплив різних чинників на стан забезпечення вітаміном D<sub>3</sub> хворих на ЦД1 та ЦД2

Чинники: стать, вік, антропометричні дані, ступінь важкості та тривалість ЦД, сезонність



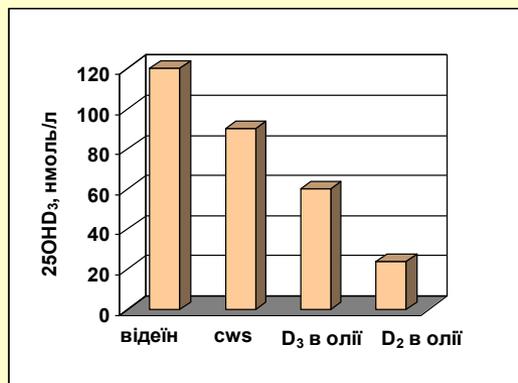
Стать: рівень вітаміну D<sub>3</sub> у жінок вищий, ніж у чоловіків як за ЦД 1, так і ЦД 2 типу; 44,5% жінок та 62,5% чоловіків мали дефіцит (різниця 18%)



## “ВІДЕІН” – комплекс вітаміну D<sub>3</sub> із протеїном молока казеїном

“ВІДЕІН” за своїми характеристиками є унікальним препаратом порівняно з комерційними препаратами вітаміну D<sub>3</sub> (заключення експертів програми Tacis):

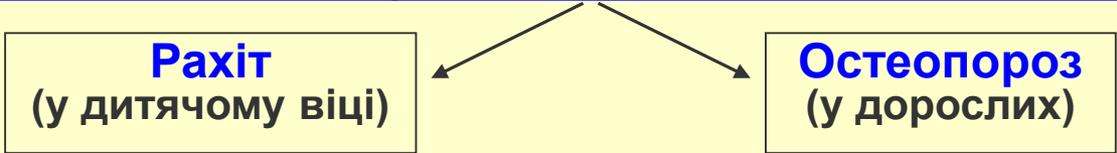
- в складі препарату вітамін D<sub>3</sub> перебуває у зв'язаному з протеїном стані, що є інноваційним підходом при створенні вітамінних препаратів;
- характеризується високою біодоступністю вітаміну D<sub>3</sub> та здатністю засвоюватись організмом;
- містить лише природні компоненти;
- має великий термін зберігання: 4 роки проти 1-2 роки для комерційних препаратів вітаміну D<sub>3</sub>.



Ефективність різних форм вітаміну D<sub>3</sub> у синтезі 25OHD<sub>3</sub>

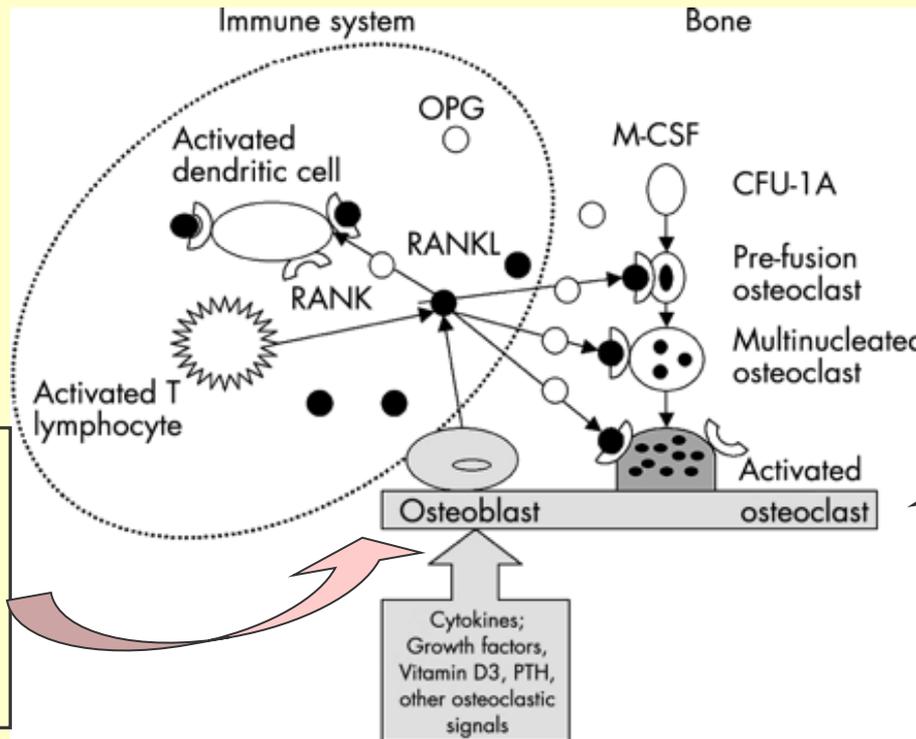
- “ВІДЕІН” має високу терапевтичну ефективність у синтезі 25OHD<sub>3</sub> – біомаркеру забезпеченості організму вітаміном D<sub>3</sub>.
- Препарат зареєстровано в СРСР, Україні, Російській федерації, Молдові, Біларусі.

# Дефіцит вітаміну D – патології кісткової тканини:



**Остеопороз** – системне захворювання кісткової тканини, за якого відбувається порушення остеобластно-остеокластної взаємодії у процесі ремоделювання: резорбція переважає над остеосинтезом.

Ідея полягала у створенні комплексного препарату, компоненти якого гальмують резорбцію та посилюють синтез органічного матриксу.



**Вітамін D і кальцій** – активують остеобласти та посилюють остеосинтез (формування кісткової тканини)

**Бісфосфонат – (метиленбісфосфонові кислоти динатрієва сіль)** викликає загибель остеокластів і зменшує резорбцію кісткової тканини



## “МЕБІВІД” – нова фармацевтична композиція для лікування захворювань кісткової тканини

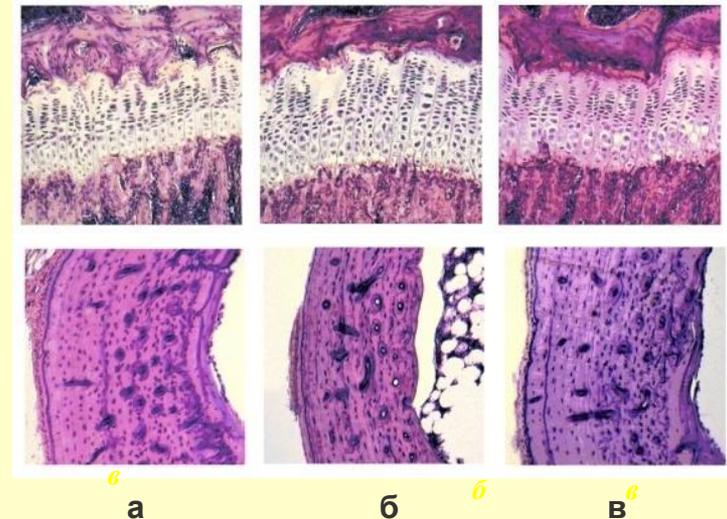
Активні компоненти комплексного препарату:

- Вітамін D<sub>3</sub> та кальцій – посилюють кісткоутворення;
- Метиленбісфосфонова кислота – інгібує активність остеокластів та знижує резорбцію кісткової тканини.

**МЕБІВІД** – препарат комплексної дії, пропонується для лікування одного з найпоширеніших захворювань скелету – остеопорозу. В основі розвитку патології лежить порушення остеобластно/остеокластної рівноваги в процесі ремоделювання: зростає активність остеокластів, посилюється резорбція кісткової тканини та пригнічується процес кісткоутворення.

Результатом застосування препарату **МЕБІВІД** є збільшення кісткової маси, усунення проявів остеопорозу, а відтак – зменшення ризику перелому як кісток, так і хребців.

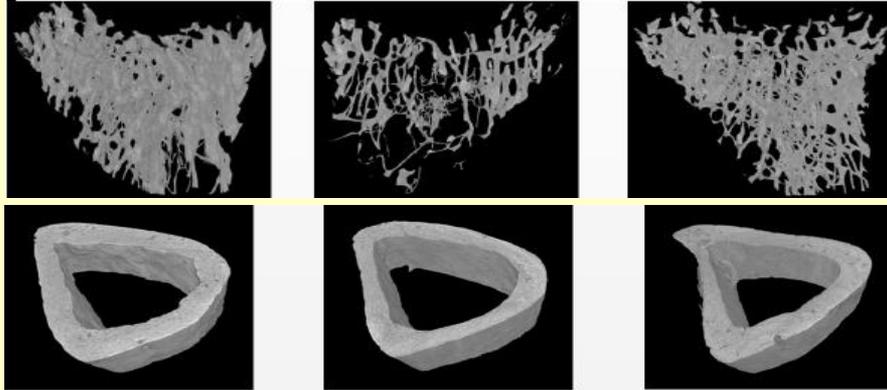
Патент на винахід № 85493



Вплив препарату МЕБІВІД на структурно-функціональну організацію проксимального епіфізарного хряща (А) та компактної кісткової тканини (Б) великогомілкової кістки за умов аліментарного остеопорозу:  
а – контроль; б - остеопороз; в – остеопороз + МЕБІВІД.

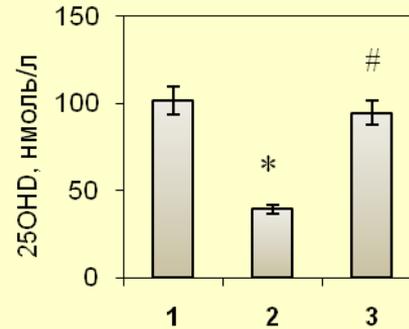
# Механізм ремоделювання кісткової тканини за преднізолон-індукованого остеопорозу та дії вітаміну D<sub>3</sub> “Мебівід”

Томографія губчастої та компактної речовини великогомілкової кістки

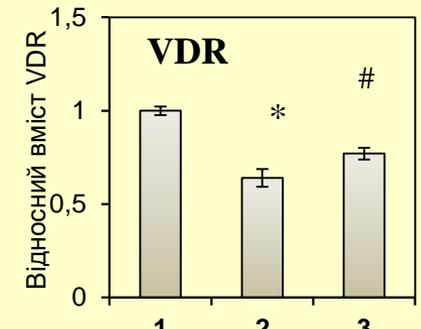


Контроль      Остеопороз      Остеопороз+D<sub>3</sub> Мебівід

Вміст 25OHD у сироватці крові

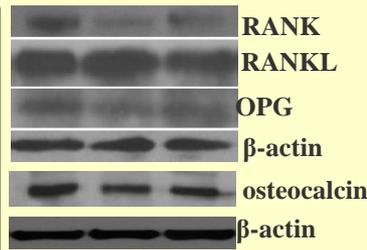
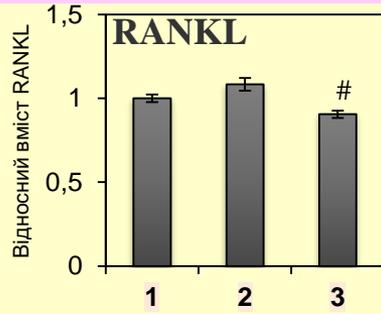
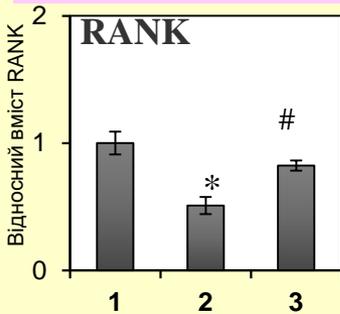


Вміст рецепторів вітаміну D у кістковій тканині



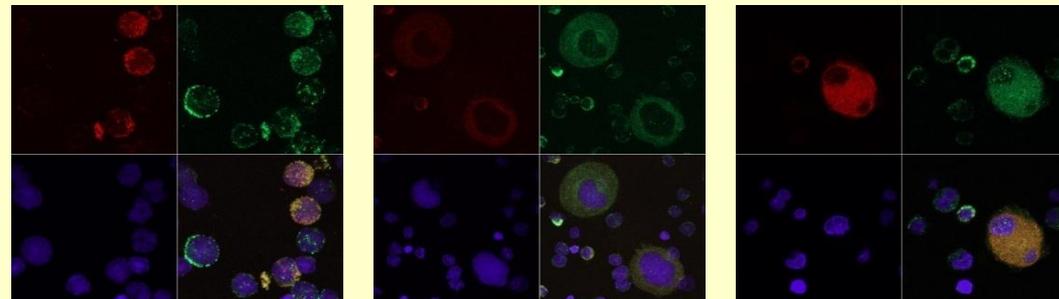
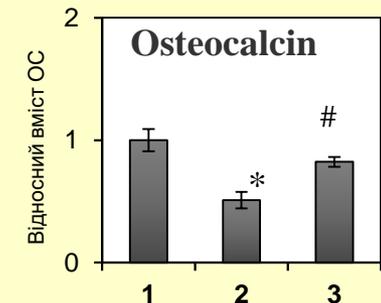
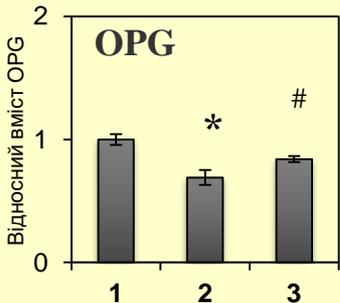
1 – контроль; 2 – введення преднізолону; 3 – преднізолон + вітамін D<sub>3</sub> Мебівід (M±m, n=6)

Система RANKL/RANK/OPG у кістковій тканині



Колокалізація RANK та VDR у клітинах кісткового мозку

VDR – червоний канал; RANK – зелений канал; ядра клітин (Hoechst) – синій канал

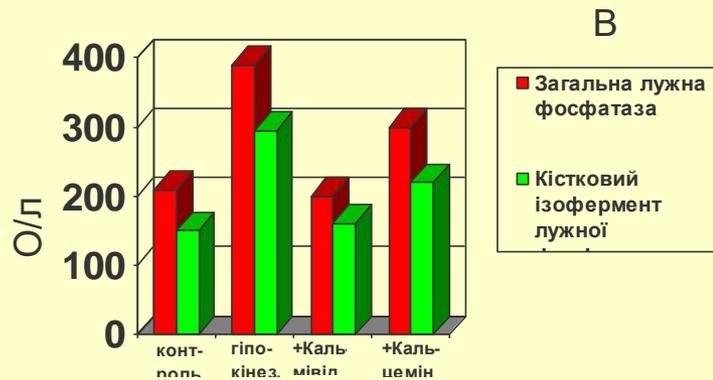
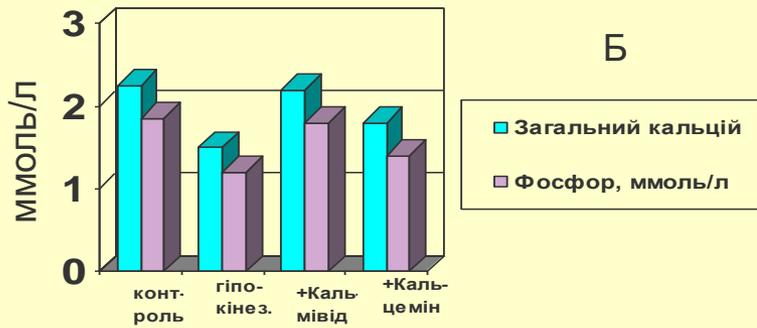
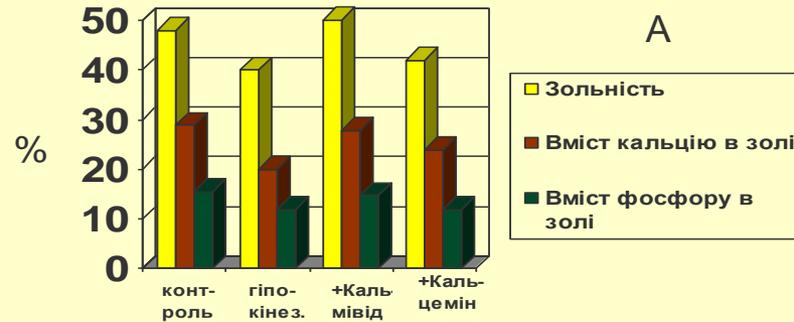


Контроль

Остеопороз

O +D<sub>3</sub> Мебівід

# “КАЛЬМІВІД”



**Кальмівід – комплекс вітамінів D<sub>3</sub>, E, мінеральних компонентів та мікроелементів**

Використовується для профілактики та лікування захворювань кісткової системи.

- Нормалізує зольність та вміст кальцію, фосфору у кістковій тканині (А);
- Підвищує у сироватці крові вміст кальцію та фосфатів (Б);
- Знижує активність загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоензиму, які є маркерами формування кістки, ступеню прогресування хвороби та ефективності лікування (В);
- Ефективно нормалізує структурно-функціональний стан кісткової тканини;

# Імуноензимна тест-система для визначення вмісту гідроксильованої форми вітаміну D (25OHD) як маркера вітамін D-дефіцитного стану

## Критерії забезпеченості вітаміном D за вмістом 25OHD в крові

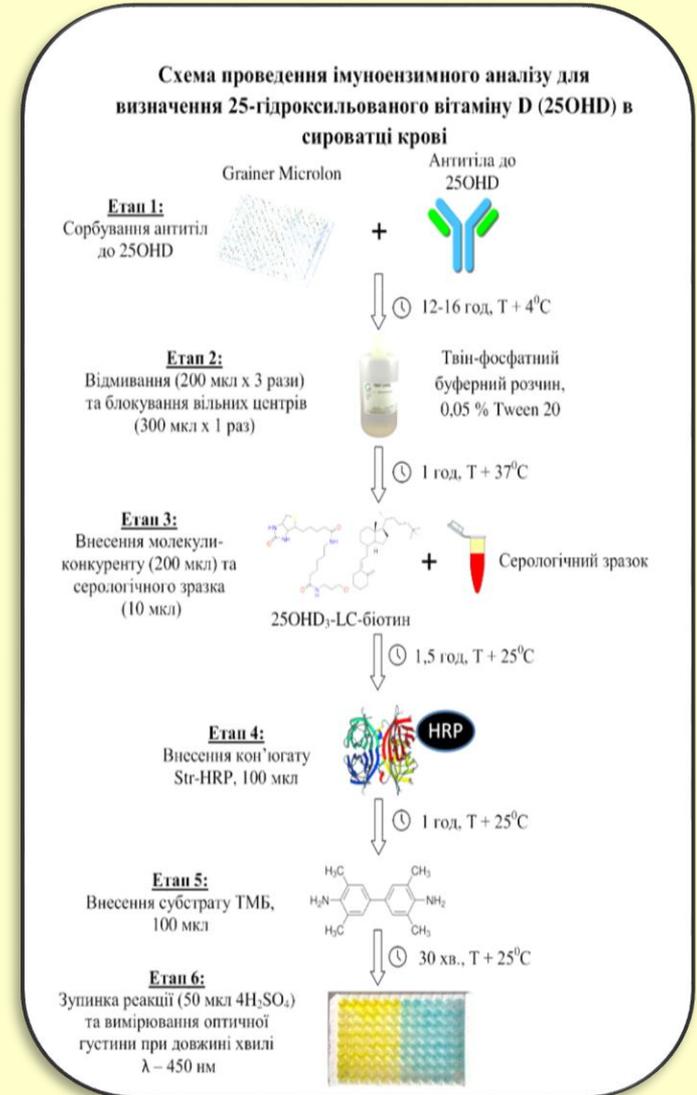
	Концентрація 25OHD		Стан забезпеченості
	нг·мл <sup>-1</sup>	нмоль·л <sup>-1</sup>	
1.	30 - 50	75 - 125	Норма
2.	20 - 30	50 - 75	D - вітамінна недостатність
3.	< 20	< 50	D - вітамінний дефіцит

Створено високоефективну імуноензимну тест-систему для визначення вмісту гідроксильованої форми вітаміну D (25OHD) в сироватці крові пацієнтів. Тест-система сконструйована на основі специфічних до 25OHD антитіл, отриманих з використанням кон'югантів 25OHD<sub>3</sub> з гемоціаніном молюска (KLH). Висока чутливість тест-системи забезпечується використанням біотин-стрептавідинового підсилення і візуалізації специфічного сигналу за участю молекул стрептавідину, мічених пероксидазою хрому, що підтверджено рядом стандартних валідаційних характеристик (чутливість, перехресна реактивність та точність).

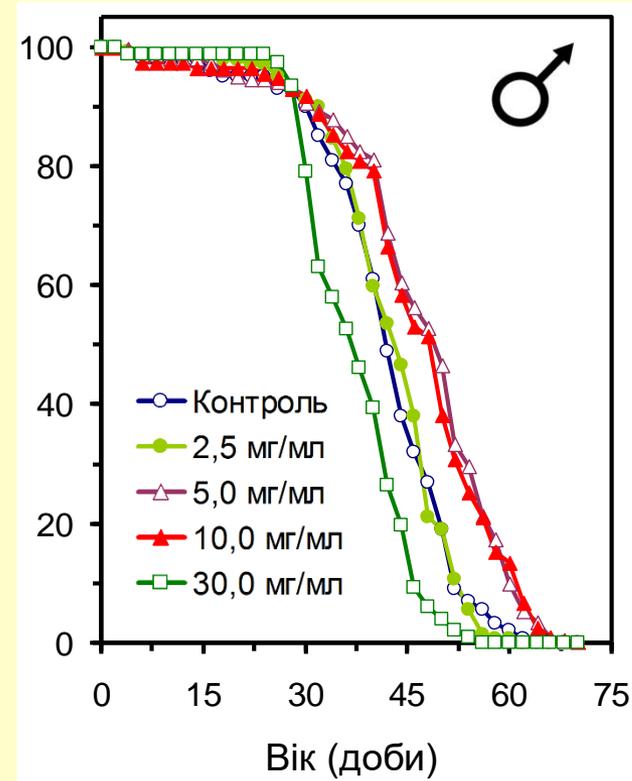
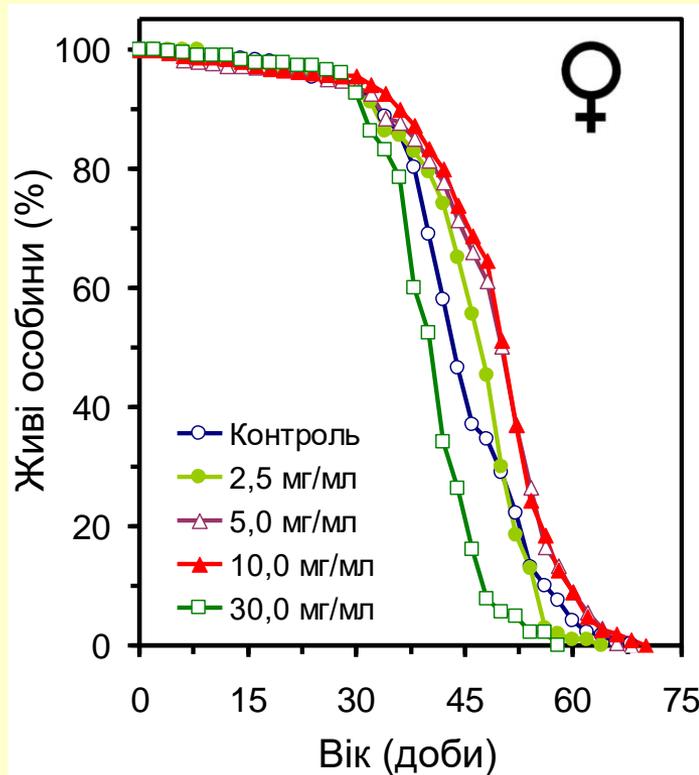


**Тест-система дозволяє виявляти наномолярні (нанogramові) кількості 25OHD в сироватці крові.**

**Зразки створеної імуноензимної тест-системи для кількісного визначення 25OHD в крові**

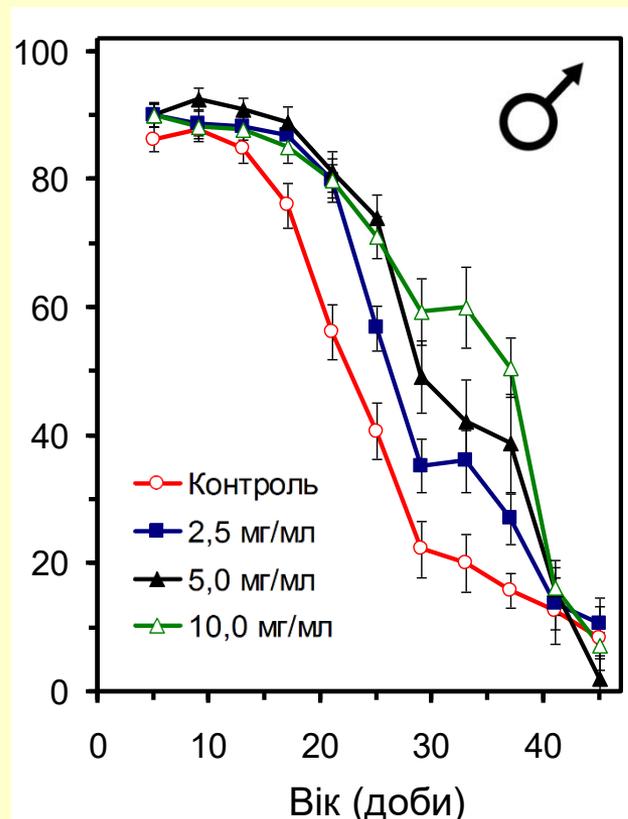
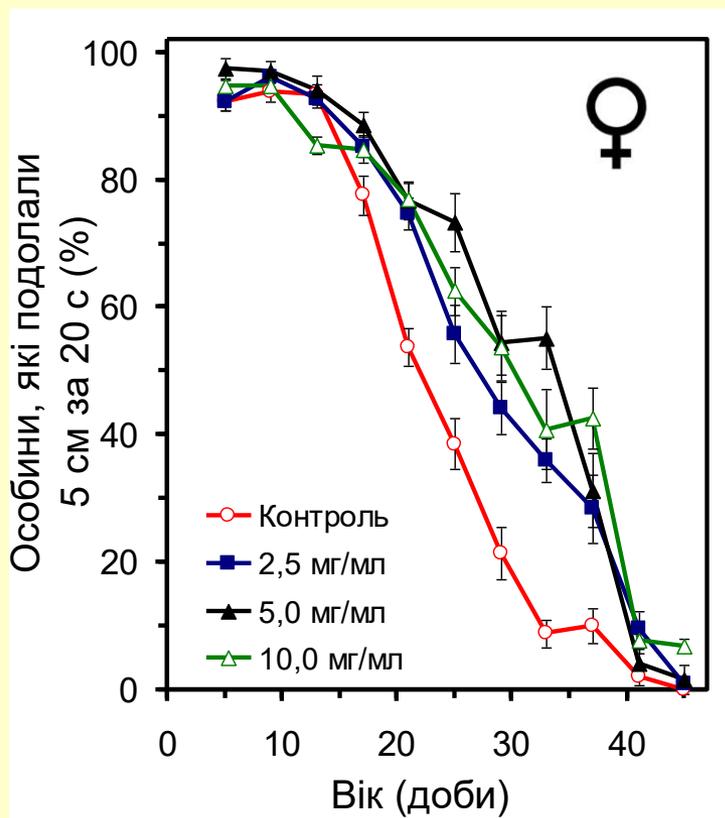


## Розробка підходів до створення нових препаратів, що запобігають передчасному старінню або його уповільнюють



Помірні дози препарату родіоли рожевої (*Rhodiola rosea*) суттєво збільшують тривалість життя плодової мушки *Drosophila melanogaster*

# Препарати родіоли рожевої (*Rhodiola rosea*) сповільнюють втрату з віком нейромоторних функцій у плодової мушки *Drosophila melanogaster*



## **За результатами виконаної роботи:**

### **Отримано:**

- 12 патентів України на винахід;
- 10 свідоцтв на товарний знак;
- Свідоцтво про державну реєстрацію № UA/15531/01/01 на препарат «Метовітан».

### **Захищено:**

- 7 докторських і 29 кандидатських дисертацій.

### **Опубліковано:**

- 9 монографій; 5 підручників; 293 публікації, із них - 266 статей, 74 статей – в закордонних виданнях.
- Загальна кількість посилань на публікації авторів, що стосуються даної проблеми:
  - згідно бази даних SCOPUS - 1376, Google Scholar – 2312;
- h-індекс публікацій авторів по проблемі складає, відповідно SCOPUS – 19, Google Scholar – 23.