НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ім. О.В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ

ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ РОЗРОБКИ НОВИХ ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА ЇХ ВПРОВАДЖЕННЯ

РЕФЕРАТ

Великий Микола Миколайович	**доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України**
Пархоменко Юлія Михайлівна	**доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України**
Протасова Зоя Степанівна	**кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів, вчений секретар Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України,**
Вовк Андрій Іванович	**член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук, професор, директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України**
Коваленко Валентина Миколаївна	**доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу токсикології Інституту ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»**
Комісаренко Юлія Ігорівна	**доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,**
Апуховська Лариса Іванівна	**кандидат біологічних наук, екс-завідувач лабораторії медичної біохімії Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, пенсіонер**
Донченко Георгій Вікторович	**член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (1986-2015 рр.)**

Київ - 2020

РЕФЕРАТ

У поданні на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки узагальнено теоретичні, практичні здобутки та досвід провідних українських вчених, які працюють в галузі вітамінології та біохімії природних біологічно активних речовин в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Інституті ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та на кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця щодо наукового обгрунтування, розробки, створення комплексних вітамінних препаратів на основі оригінальних композицій та їх впровадження.

Автори розвинули і багатократно примножили знання в галузі біохімії досліджуваних вітамінів, отримані основоположниками української вітамінології академіками В.О. Палладіним та Р.В. Чаговцем. Нові досягнення у вивченні особливостей обміну вітамінів B_1, B_3, А, Д та Е за різних станів організму, їх участі у клітинних процесах сприяли формуванню молекулярної вітамінології, як нового напряму науки про вітаміни. Більшість здобутків авторів відповідають світовому рівню розвитку науки про вітаміни, а в ряді випадків випереджають розробки провідних лабораторій. Саме глибокі фундаментальні дослідження склали базу для розробки нових принципів створення вітамінних препаратів з урахуванням механізмів транспортування певного вітаміну у клітину та перетворення його на біологічно активну форму, взаємодії окремих вітамінів між собою та з іншими біологічно активними речовинами, наявності транспортувальних протеїнів для кожного вітаміну та протеїнів-мішеней їх дії.

Зважаючи на значний прогрес у вирішенні фундаментальних наукових проблем вітамінології, актуальним завданням є розробка науково-обгрунтованого практичного застосування вітамінних препаратів для вітамінізації та лікування населення. Несприятливі екологічні та соціальні фактори сучасного суспільства обумовили значну, а часто пандемічну, поширеність гіповітамінозних та дефіцитних станів внаслідок нераціонального споживання вітамінів і мінеральних речовин. Світовою проблемою є не лише зміни в структурі харчування внаслідок переходу від натуральної їжі до рафінованих продуктів, але й погіршення способу життя та значне зниження енергозатрат людини. Як наслідок, в сучасному суспільстві зростає кількість серцево-судинних та нейродегенеративних видів патології, захворювань на ожиріння, цукровий діабет тощо, що потребує раціонального профілактичного і лікувального застосування вітамінів.

На засвоєння вітамінів впливають нервові стреси, широке застосування фармацевтичних препаратів, шкідливі звички і забрудненість довкілля. Проведений авторами вибірковий скринінг забезпеченості організму людини вітамінами,

зокрема, в період після аварії на ЧАЕС, виявив нові особливості впливу несприятливих факторів довкілля на забезпеченість вітамінами організму людини. Зокрема, в організмі людей, що потерпіли від впливу іонізуючого випромінювання, значна частина біологічно активної форми вітаміну B_1 (тіаміну) – тіаміндифосфату необоротно переходила в окиснені форми, що обумовлювало стан дефіциту цього вітаміну. У дітей, що мешкають на забруднених радіонуклідами територіях та у дітей із сімей ліквідаторів аварії на ЧАЕС, виявлено суттєве зниження вмісту вітаміну D_3 у порівнянні з дітьми із «умовно чистих» регіонів.

На сьогодні актуальним є формування раціональних і науково обґрунтованих підходів до створення і застосування вітамінних препаратів нового покоління в якості лікарських засобів. **Вітамінні препарати нового покоління**, це препарати, призначення яких полягає не лише в поповненні дефіциту певних вітамінів, а в першу чергу, в активуванні їх внутрішньоклітинного обміну та здатності посилювати регуляторну дію на клітинний метаболізм. Унікальність вітамінотерапії обумовлена складністю і багатогранністю механізмів біологічної дії вітамінів, що включає особливості їх транспортування в біологічних системах, біотрансформацію, чисельні функціональні ефекти цих молекул та їх похідних у всіх метаболічних процесах з залученням низки протеїнів та інших низькомолекулярних біорегуляторів.

Представлена робота є узагальненням результатів багаторічних досліджень щодо з'ясування молекулярних механізмів участі вітамінів B_1 (тіамін), B_3 (нікотинова кислота), A (ретинол), E (α-токоферол), D_3 (холекальциферол), їх біологічно активних похідних та речовин природного походження у клітинних процесах та створення нових науково обґрунтованих композицій цих вітамінів у поєднанні з природними біологічно активними і мінеральними речовинами, що сприяють засвоєнню і посилюють їх обмін та регуляторну дію в живих клітинах.

Мета наукової роботи полягала в розробці фундаментальних принципів молекулярної вітамінології, обґрунтуванні підходів та створенні нових лікарських препаратів на основі вітамінів B_1, B_3, A, D_3, E, а також біологічно активних речовин природного походження для застосування в медицині.

Завдання дослідження включали вивчення молекулярних механізмів участі вітамінів, їх природних та синтетичних похідних у регулюванні клітинного метаболізму, як основи розробки науково обґрунтованого підходу до створення нових вітамінних препаратів для медицини.

Результати фундаментальних досліджень втілено у створення препаратів-композицій вітамінів і біологічно активних речовин визначеного складу та їх впровадження.

Наукова новизна

В результаті виконаних фундаментальних досліджень встановлено нові закономірності і запропоновано молекулярні механізми фізіологічної дії вітамінів в організмі людини, а саме: узгодженість їх дії з іншими природними біорегуляторами, роль специфічних протеїнів як потенційних біомішеней для вітамінів, участь вітамінів у регулюванні внутрішньоклітинного метаболізму на різних стадіях функціонування за норми та патології – і на цій основі обґрунтовано нові підходи до створення і використання вітамінних препаратів нового покоління.

Зокрема, розроблено концепцію, згідно якої композиції кількох функціонально пов'язаних вітамінів та біологічно активних речовин, що синергічно діють на певні ланки клітинного обміну, мають значну перевагу у ефективності дії на організм людини у порівнянні зі штучно створюваними полівітамінними препаратами.

Наступна парадигма, яка врахована у наших розробках, це розуміння того, що засвоєння і обмін вітамінів відбувається за участю специфічних протеїнів, а тому функціональна активність вітамінів у клітинах, зокрема, їх біологічний транспорт та біотрансформація з утворенням біологічно активних форм будуть оптимальними лише за підтримання на належному рівні біосинтезу протеїнів. Надходження в клітини жиророзчинних вітамінів (A, D, E) взагалі відбувається виключно за участю специфічних протеїнів і тому використання комплексів жиророзчинних вітамінів з протеїнами має безумовні переваги. Комплекс вітамінів з протеїнами у складі препаратів забезпечує їх високу біодоступність, здатність швидко засвоюватись організмом та ефективність діючих компонентів. Це положення було покладено в алгоритм створення комплексних препаратів вітаміну D_3, зокрема Відеїн та Мебівід.

Фундаментальні дослідження, виконані у Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, показали, що в обміні речовин вітаміни відіграють роль не тільки як попередники коензимів (водорозчинні вітаміни) чи антиоксиданти (жиророзчинні вітаміни A, E. D), але і як специфічні регулятори клітинного метаболізму. Зокрема, на підставі вивчення молекулярних механізмів участі тіаміну у регулюванні клітинних процесів з використанням нових методичних підходів, а також з використанням нових аналогів та антагоністів тіаміну, отримано нові дані, які склали основу гіпотези щодо механізмів нейротропної дії тіаміну. Основу

гіпотези складають уявлення про наявність в нервових закінченнях рухомого пулу біоактивних похідних тіаміну, його потенціал залежна циркуляція між пресинаптичною щілиною і внутрішньоклітинним простором нервових закінчень, спряження обміну тіаміну (його рухомого пулу) з обміном ацетилхоліну.

Значний прогрес у встановленні механізмів дії вітамінів досягнуто при використанні їх хімічно модифікованих структурних аналогів. Так, структурний тіазолієвий аналог вітаміну B_1 – 3-децилоксикарбоніл-4-метил-5-β-гідроксиетилтіазолій хлорид (ДМГТ), здатний ефективно конкурувати з тіаміном за зв'язування зі збудливими мембранами і підсилювати деякі некоензимні ефекти вітаміну. Завдяки використанню ДМГТ вдалося вперше експериментально довести некоензимний механізм впливу фосфорних ефірів тіаміну на синтез ацетилхоліну із пірувату в нервових клітинах. В результаті модельних досліджень встановлено механізми окиснювальних перетворень тіаміну, його похідних і структурних аналогів, а також обґрунтовано механізми інактивації ТДФ-залежних ензимів в присутності молекулярного кисню та інших окисників. Отримані результати є важливими для цілеспрямованого створення лікарських композицій вітаміну B_1 з антиоксидантами у їх складі.

Дослідження механізмів дії вітаміну Е, показали пряму залежність між забезпеченістю організму цим вітаміном і вмістом убіхінону (коензим Q) та функціонуванням убіхінонзалежних ензимів ланцюга транспорту електронів. Досліджено взаємозв'язок між структурою синтезованих в Інституті органічної хімії НАН України токоферолів з модифікованим бічним ланцюгом та їх Е-вітамінною активністю. За умов експериментального Е-авітамінозу у тварин вперше доведено наявність Е-вітамінної активності у метаболітів α-токоферолу, а саме, α-токоферонолактону і α-токоферилхінону. Вперше в дослідах на тваринах було показано активуючу дію вітаміну Е на обмін метіоніну при певних співвідношеннях цих речовин. Це спостереження стало підставою для розробки декількох варіантів кормових домішок та лікарських препаратів,

Вивчення механізмів функціонування вітамін D ауто/паракринної системи дозволили обґрунтувати концепцію залучення гормонально активних форм холекальциферолу, зокрема $25OHD_3$ та $1,25(OH)_2D_3$, в цитокін-опосередковані процеси остеобластно/остеокластної взаємодії за ремоделювання кісткової тканини. Встановлено, що за різних типів остеопорозу (аліментарний, глюкокортикоїд-індукований, вторинний остеопороз за цукрового діабету) саме дефіцит вітаміну D_3 і знижене утворення ключової гормонально активної форми $1,25(OH)_2D_3$, суттєво гальмують інтенсивність мінерального обміну та викликають

порушення гомеостазу кальцію і процесу ремоделювання кісткової тканини. На молекулярному рівні ці ефекти реалізуються через рецепторний VDR-опосередкований вплив на транскрипційну активацію NF-κB та експресію остеотропних цитокінів, залежних від даного ядерного фактору транскрипції генів. Ключовим фактором у процесі ремоделювання є система цитокінових регуляторних протеїнів RANKL-RANK-OPG і компоненти цієї системи, як демонструють наші дослідження, зазнають найбільш виражених змін за остеопорозу. Саме зазначена цитокінова система є мішенню корегувальної дії вітаміну D_3, як діючого фактору вітамін D ауто/паракринної системи, за патології асоційованої з його дефіцитом.

Фундаментальні дослідження засвідчили активну участь вітамінів і їх похідних у регулюванні внутрішньоклітинного метаболізму в організмі людини і тварин не тільки в нормі, але й за умов різних видів патології. Це дає підставу розглядати вітаміни не лише як мікронутрієнти, що забезпечують вітамінний статус організму, але й як екзогенні регулятори з високою біологічною активністю, що здатні корегувати порушення метаболізму клітини.

Практична значимість:

Результати фундаментальних досліджень забезпечили підґрунтя для розробки вітамінних комплексів і композицій, які стали основою для створення вітамінних препаратів, як кормових добавок для тварин, а також лікарських засобів у супровідній терапії захворювань людини. Результати досліджень показали, що композиції, до складу яких входять функціонально пов'язані вітаміни разом з іншими природними біологічно активними сполуками, що сприяють перетворенню вітамінів в клітинах на їх біологічно активні форми, мають значну перевагу за ефективністю дії на організм людини порівняно з традиційними мультивітамінними препаратами. В основу створення препарату Метовітан для підвищення життєстійкості організму в несприятливих умовах закладено ідею, сформульовану на основі результатів фундаментальних досліджень, щодо стимулюючої дії вітаміну Е на обмін сірковмісних сполук, зокрема, метіоніну.

Препарат складається із біологічно активних сполук, які в певному кількісному співвідношенні проявляють синергічну стимулюючу дію на біохімічні реакції транссульфування та трансметилювання, що забезпечує активацію синтезу глутатіону, процесів детоксикації чужорідних сполук, окислювальних процесів, системи антиоксидантного захисту, біосинтезу протеїнів та ін. Завдяки посиленню засвоєння вітамінів із шлунково-кишкового тракту, прискоренню в

тканинах їх перетворення на біологічно активні форми та захисту останніх від розпаду під впливом негативних ендогенних чинників, препарат Метовітан значною мірою компенсує наявний дефіцит інших вітамінів. Препарат Метовітан з кінця 2017 року виробляється на підприємстві ПрАТ «Технолог». Реєстраційне посвідчення на препарат як лікарський засіб після успішного двофазного клінічного випробування було отримано у 2016 році.

За таким же принципом було розроблено препарат Кардіовіт (він не містить вітаміну B_3, а вміст вітаміну B_1 значно збільшений) та Оковітам. На обидва препарати отримано патенти і свідоцтва на товарний знак. Препарат Кардіовіт сприяє стимуляції ендогенного синтезу тіаміндифосфату (кокарбоксилази) в тканинах і в доклінічних випробуваннях виявився значно ефективнішим ін'єкційного препарату Кокарбоксилаза (прототип). Препарат Оковітам (очні краплі) є водорозчинною формою субстанції, що складає активну основу препарату Метовітан, він призначений для попередження та зупинки розвитку запалення або деструкції тканин ока, зокрема, катаракти. Досліди, проведені в Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України, показали, що у вигляді очних крапель (0,01% розчин) комплексний препарат досить ефективно попереджає розвиток катаракти, а у третини піддослідних тварин спостерігалось навіть покращення стану кришталика порівняно з прототипом (препарат очні краплі Офтан-катахром). Ефективність лікування зростала, якщо разом з закапуванням тваринам перорально вводили препарат Метовітан.

Системні дослідження, проведені науковцями Інституту біохімії, вперше засвідчили поширеність пандемії дефіциту вітаміну D_3 серед дорослого населення та дітей України. Особливе занепокоєння викликають прояви дефіциту вітаміну D_3 у вагітних жінок, що обумовлює порушення у формуванні плода, народження дітей з вадами розвитку та схильністю до автоімунних і системних захворювань. Для діагностування забезпеченості населення України вітаміном D авторами вирішено актуальне біотехнологічне завдання – розроблено і сконструйовано імуноензимну тест-систему для визначення 25OHD у зразках сироватки крові.

З використанням стандартизованих поліклональних і моноклональних антитіл до 25OHD розроблено оптимальну ефективну схему постановки імуноензимної реакції на основі біотин-стрептавідинової ампліфікації імуноспецифічного сигналу. Валідування постановки імуноензимної реакції з використанням стандартного обладнання для ІФА продемонструвало високу відтворюваність результатів аналізу. У співпраці з ПрАТ НВК «Діапроф-Мед» виготовлено лабораторні зразки розробленої імуноензимної тест-системи.

Проведені випробування на сироватках крові піддослідних тварин, здорових донорів та пацієнтів з різними захворюваннями, показали високу ефективність тест-системи та низьку варіативність отриманих результатів.

З метою профілактики і лікування патологій, пов'язаних з дефіцитом вітаміну D_3, було розроблено декілька оригінальних вітамінних препаратів. Так, препарат Відеїн (комплекс вітаміну D_3 з казеїном) був доведений до втілення у виробництво і випускався на Київському вітамінному заводі впродовж 1997-2006 років, препарат Мікродевіт – впродовж 2004-2007 років. Саме створення препаратів у складі яких вітаміни знаходяться у зв'язаному з протеїнами стані є інноваційною пропозицією.

Препарати вітаміну D_3 (Відеїн, Мікродевіт, Кальмівіт) пройшли ретельну перевірку за супровідної терапії у пацієнтів з ускладненнями цукрового діабету на кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця під керівництвом доктора мед. наук Ю.І. Комісаренко, за дефіциту вітаміну D у вагітних жінок та новонароджених у клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та у пацієнтів з порушенням опорно-рухового апарату в ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України».

Розроблено препарат Мебівід – нову фармацевтичну композиція для лікування захворювань кісткової тканини в складі якої вітамін D_3 та кальцій посилюють процес кісткоутворення, а метиленбісфосфонова кислота пригнічує активність, викликає загибель остеокластів, та знижує резорбцію (демінералізацію) кісткової тканини. Продемонстрована його безпечність в гострих та хронічних експериментах. Препарат пройшов повний цикл доклінічних досліджень. Встановлено здатність препарату нормалізувати структурно-функціональний стан кісткової тканини як за експериментального аліментарного остеопорозу, так і у пацієнтів з різним перебігом ідіопатичного коксартрозу, для яких співробітниками ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України» запропоновано лікувальний алгоритм корекції порушень щільності кісток. На основі експериментальних досліджень розроблено технологію отримання препарату з найбільшою терапевтичною біоеквівалентністю. Розроблено та оформлено регламент, аналітичну нормативну документацію на препарат. Поряд з обґрунтуванням механізму дії бісфосфонатів як інгібіторів фарнезилпірофосфатсинтази та процесів фарнезилювання, що викликають загибель остеокластів, в модельних системах розробляється перспективний напрям дослідження впливу синтетичних похідних

метиленбісфосфонових кислот на активність лужних фосфатаз і протеїнтирозинфосфатаз, таких як PTP1B, TC-PTP та CD45.

У спільних розробках з Інститутом органічної хімії НАН України синтезовано ряд високоефективних за онкопатології токоферолів з модифікованим бічним ланцюгом та встановлена Е-вітамінна активність у метаболітів α-токоферолу, а саме, α-токоферонолактону і α-токоферилхінону. Під керівництвом Г.В. Донченка розроблено технологію отримання препарату бета-каротину Карателька, який у 2003 р. увійшов у перелік 100 кращих препаратів року в Україні.

Дослідження по з'ясуванню нових аспектів функціонування вітамінів в клітинах і розробка оригінальних науково-обгрунтованих лікарських препаратів для медицини та сільського господарства проводяться в тісній, плідній співпраці та постійному спілкуванні науковців Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України з колегами з Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України (під керівництвом член-кор. НАН України А.І. Вовка).

ПІДСУМКИ

1. Розроблено ряд оригінальних методів та синтезовано нові структурні аналоги вітамінів B_1 та Е, використання яких в дослідженнях дозволило отримати принципово нові дані щодо молекулярних механізмів їх дії за участю вперше виявлених, нових протеїнових мішеней. Результати сприяли розробці перспективних засобів цілеспрямованої корекції порушень в обміні вітамінів.

2. Експериментально доведено, що коротколанцюгове похідне вітаміну Е, α-токоферилацетат із вкороченим до шести атомів карбону бічним ланцюгом, інгібує ріст та метастазування злоякісних пухлин і в перспективі може бути використаним при розробці протипухлинних препаратів.

3. На підставі фундаментальних досліджень розроблено концепцію, згідно якої композиції декількох функціонально пов'язаних вітамінів та біологічно активних речовин, що синергічно діють на певні ланки клітинного обміну, мають значну перевагу по ефективності дії на організм людини порівняно з полівітамінними препаратами або синтетичними біологічно активними формами вітамінів. За вказаним принципом свого часу створено та апробовано декілька рецептів кормових домішок, закріплених авторськими свідоцтвами та медичних препаратів (Кардіовіт, Метовітан, Оковітам), які підтверджені патентами України.

4. Вперше показано, що при дії на організм людини або тварин іонізуючого випромінювання чи інших несприятлових факторів, які спричиняють окиснювальний стрес у клітинах, значна частина біологічно активної форми вітаміну B_1 в організмі перетворюється необоротно на неактивну окиснену форму, що накопичується в тканинах і виявляється в крові. Препарат Метовітан здатен попереджати утворення окиснених форм тіаміну.

5. Препарат Метовітан зареєстрований в України як гепатопротектор. Реєстраційне посвідчення № UA/15531/01/01 від 15.11.2016 року. З кінця 2017 року препарат виробляється ПрАТ «Технолог» та реалізується через інтернет аптеки України. Це є комплексний лікарський засіб метаболічної дії призначений для підвищення життєстійкості організму людини в несприятливих умовах.

6. В експериментах на тваринах і в клінічних спостереженнях серед дорослого населення і дітей чітко продемонстрована висока ефективність D_3 вітамінних препаратів, зокрема розробленого в Інституті біохімії НАН України препарату Відеїн у попередженні метаболічних порушень та гальмуванні патологічних процесів обумовлених вітамін D_3 дефіцитним станом.

7. Розроблено і впроваджено в роботу дитячих медичних закладів методичні рекомендації щодо включення вітаміну D_3 у профілактику та комплексну терапію поширених захворювань у дітей та дорослих, таких як рахіт, ревматоїдний артрит, цукровий діабет, та порушення, обумовлені дією іонізуючого випромінювання.

8. Створено високоефективну імуноензимну тест-систему для визначення вмісту наномолярних кількостей гідроксильованої форми вітаміну D (25OHD) в сироватці крові пацієнтів, як маркера забезпеченості організму людини вітаміном D. Виготовлено і апробовано лабораторні зразки тест системи.

9. Продемонстровано високу ефективність препарату «Мебівід» – комплексу метиленбісфосфонату, який гальмує резорбцію кісткової тканини та вітаміну D_3 і кальцію – активаторів остеосинтезу в профілактиці і терапії захворювань кісткової тканини, зокрема остеопорозу, остеопенії та ідіопатичного коксартрозу.

За результатами роботи отримано 15 нині діючих патентів України на винахід, 6 свідоцтв на товарний знак, Свідоцтво про державну реєстрацію № UA/15531/01/01 на препарат Метовітан, захищено 15 докторських і 29 кандидатських дисертацій. Кількість публікацій: 355, в т.ч. 10 вітчизняних монографій, окремі глави в 4 зарубіжних монографіях, 5 підручників, 6 методичних посібників, 3 методичні рекомендації, 303 статті (84 – англомовні). Загальна кількість посилань на публікації авторів за темою/ h-індекс роботи, згідно з базами даних складає відповідно: Web of Science – 815/15, Scopus – 856/15, Google Scholar – 1330/20.

Великий М.М. Коваленко В.М.

Пархоменко Ю.М. Комісаренко Ю.І.

Протасова З.С. Апуховська Л.І.

Вовк А.І. Донченко Г.В.