

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

***РОЗРОБКА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ  
НУТРИЄНТІВ НОВОГО ПОКОЛІННЯ 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 біологічних наук, професор, директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України
- Лушчак Володимир Іванович** доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біохімії та біотехнології Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.
- Комісаренко Юлія Ігорівна** доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця,
- Беккерман Олександр Михайлович** директор з виробництва ПрАТ «Технолог»
- Апуховська Лариса Іванівна** кандидат біологічних наук, екз-завідувач лабораторії медичної біохімії Інституту біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України , пенсіонер

## РЕФЕРАТ

У поданні на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки узагальнено досвід, теоретичні і практичні здобутки 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, на кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, на кафедрі біохімії та біотехнології Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника та на підприємстві ПрАТ «Технолог» щодо розробки, створення комплексних вітамінних препаратів, оригінальних композицій та їх впровадження.

Фундаментальні дослідження біохімії вітамінів було започатковано в Україні академіком О.В. Палладіним, який у 1923 р. організував кафедру біохімії при Харківському медичному інституті, а у 1925 р. Український біохімічний Інститут народного комісаріату УРСР (нині – Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України). Одним із базових напрямів досліджень Інституту стала біохімія вітамінів. Систематичні біохімічні дослідження обміну вітамінів і їх ролі у клітинному метаболізмі проводилися з часу організації в Інституті біохімії АН УРСР (8 грудня 1944 р.) лабораторії, а далі відділу біохімії вітамінів. Визначальний внесок в розвиток сучасної вітамінології зроблено академіком АН УРСР Р.В. Чаговцем. З 1969 р. під його керівництвом розвивається пріоритетний напрям – вивчення шляхів обміну і біохімічних функцій водорозчинних вітамінів (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР) та жиророзчинних вітамінів (А, Е та коензиму Q – убіхінону). Подальший напрям досліджень, означений як молекулярна вітамінологія, з залученням у обміні вітамінів транспортних, рецепторних, регуляторних та каталітичних протеїнів розвинув учень академіка Р.В. Чаговця – доктор біологічних наук А.Г. Халмурадов (керував відділом біохімії коферментів у 1976-1985 роках). Дослідження специфічних вітамін-зв'язувальних протеїнів і механізмів їх функціонування, як один із перспективних фундаментальних напрямків проводились під керівництвом членкор. НАН України, доктора біол. наук Г.В. Донченко (зав. відділу біохімії вітамінів і коензимів з 1986 по 2015 рр.). На даний час дослідження співробітників відділу (під керівництвом професора М.М. Великого з 2016 р.) спрямовані на з'ясування молекулярних механізмів залучення вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>3</sub>, Е, D<sub>3</sub>, їх метаболічно активних похідних і коензимів у функціонування регуляторних систем, що забезпечують життєдіяльність спеціалізованих клітин, узгодженість їх клітинного сигналювання, проліферації, диференціювання та апоптозу. Теоретичне та експериментальне обґрунтування участі вітамінів і коензимів у регулюванні внутрішньоклітинного метаболізму ведеться з метою

пошуку, цілеспрямованої розробки та практичного використання комплексних вітамінних препаратів у корекції порушень обмінних процесів за певних функціональних та патологічних станів організму людини і тварин.

Зважаючи на значний прогрес у вирішенні фундаментальних наукових проблем вітамінології, актуальним завданням є розробка науково-обґрунтованого 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 патологій, 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 вибіркового 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 В<sub>1</sub> (тіаміну) – тіаміндіфосфату – необоротно переходила в окиснені форми, що обумовлювало стан дефіциту цього вітаміну, незважаючи на його постійне надходження в організм. У дітей, що мешкають на забруднених радіонуклідами територіях та у дітей із сімей ліквідаторів аварії на ЧАЕС, виявлено суттєве зниження вмісту вітаміну D<sub>3</sub> 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 їх 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, залучення низки протеїнів та інших низькомолекулярних біорегуляторів.

Представлена робота є узагальненням результатів багаторічних досліджень щодо з'ясування молекулярних механізмів участі вітамінів В<sub>1</sub>, Е, D<sub>3</sub> і їх біологічно активних похідних та препаратів природного походження у клітинних процесах та створення нових науково обґрунтованих композицій цих вітамінів у поєднанні з біологічно активними природними 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 та створенні 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 молекулярних 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 та альфа-кетоглутарату).

**Результати фундаментальних досліджень** втілено у створення композицій вітамінних і біологічно активних препаратів 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 комплексами.

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 (А, D, Е) взагалі відбувається виключно за участю специфічних протеїнів і тому використання комплексів жиророзчинних вітамінів з протеїнами має безумовні переваги. Це положення було покладено в алгоритм створення комплексних препаратів вітаміну D<sub>3</sub>.

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 А та Е), 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 щодо наявності в нервових закінченнях рухомого пулу біоактивних похідних тіаміну, його потенціал залежна циркуляція між пресинаптичною щільною 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 В<sub>1</sub> - 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 В<sub>1</sub> з антиоксидантами у їх складі.

Вивчення механізмів функціонування вітамін D ендокринної системи дозволили обґрунтувати концепцію залучення гормонально активних форм холекальциферолу, зокрема 25ОНD<sub>3</sub> та 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 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<sub>3</sub> і знижене утворення ключової гормонально активної форми 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, суттєво гальмують інтенсивність мінерального обміну та викликають порушення гомеостазу кальцію і процесу ремоделювання кісткової тканини. На молекулярному рівні ці ефекти реалізуються через VDR-опосередкований вплив на транскрипційну активацію NF-κB та експресію остеотропних цитокінів, залежних від даного 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 цитокінова система RANKL-RANK-OPG є мішенню корегувальної дії вітаміну D<sub>3</sub>, як діючого фактора вітамін D ендокринної системи, за патологій асоційованих 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 різноманітних патологій. 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 E 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 трансметилування, що забезпечує активацію синтезу глутатіону, процесів детоксикації чужорідних сполук, окислювальних процесів, системи антиоксидантного захисту, біосинтезу протеїнів та ін. Завдяки активації засвоєння вітамінів із шлунково-кишкового тракту,

прискорення в тканинах їх перетворення на біологічно активні форми та захисту останніх від розпаду під впливом ендогенних чинників, препарат Метовітан



певною мірою компенсує наявний дефіцит інших вітамінів. За таким же принципом було розроблено препарат Кардіовіт (на відміну від Метовітану він не містить вітаміну В<sub>3</sub>, а доля вітаміну В<sub>1</sub> значно збільшена) та Оковітам. На обидва препарата є патенти і свідоцтва на товарний знак. 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. Попередні досліді, проведені в Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України на тваринах, показали, що у вигляді очних крапель (0,01% розчин) комплексний препарат досить ефективно попереджає розвиток катаракти, а у третини тварин спостерігалось навіть покращення стану кришталика на відміну від прототипу (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<sub>3</sub> серед дорослого населення та дітей України. Особливе занепокоєння викликають прояви дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у вагітних жінок, що обумовлює порушення у формуванні плода, народження дітей з вадами розвитку та схильністю до аутоімунних і системних захворювань. Для діагностування забезпеченості населення України вітаміном D авторами вирішено актуальне біотехнологічне завдання – розроблено і сконструйовано імуноензимну тест-систему для визначення 25ОНD у зразках сироватки крові.



З використанням стандартизованих поліклональних і моноклональних антитіл до 25ОНD 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. 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<sub>3</sub>, було розроблено декілька оригінальних вітамінних препаратів. Так, препарат Відеїн (комплекс вітаміну D<sub>3</sub> з казеїном) був доведений до втілення у виробництво і випускався на Київському вітамінному заводі впродовж 1993-2008 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<sub>3</sub> (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 композицію для лікування захворювань кісткової тканини в складі якої вітамін D<sub>3</sub> та кальцій посилюють процес кісткоутворення, а метиленбісфосфонові кислоти пригнічують



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 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 викликає 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.

Концепція активації вільнорадикального окислення як основи багатьох патологічних процесів відкрила нові можливості для використання лікарських засобів з антиоксидантною спрямованістю, серед яких значне місце посідають



вітамін Е, природні біологічно активні речовини рослинного походження та метаболіти. В досліджах на плодовій мушці *D. Melanogaster* та дріжджах *S. cerevisiae*, організмах, які є адекватною моделлю для вивчення регулювання метаболічних процесів у людини, продемонстровано здатність речовин природного походження, зокрема препарату родіоли рожевої (*R. Rosea*) та  $\alpha$ -кетоглутарату підвищувати адаптивні здатності організму, стійкість до оксидативного стресу, сповільнювати функціональне старіння та продовжувати тривалість життя плодової мушки.

Дослідження по з'ясуванню нових аспектів функціонування вітамінів в клітинах і розробка оригінальних науково-обґрунтованих 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). Препарат Метовітан з кінця 2017 року виробляється на підприємстві ПрАТ «Технолог» завдяки зусиллям його керівника А.М. Беккермана. Реєстраційне посвідчення на препарат як лікарський засіб після успішного двофазного клінічного випробування було отримано у листопаді 2016. Наприкінці 2017 року препарат з'явився в аптеках України. Розробка та доклінічні дослідження препарату Мебівід здійснювались у співпраці зі співробітниками ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України». Створені вітамінні препарат Відеїн, Кальмівід пройшли багаторічну перевірку в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та на кафедрі ендокринології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено ряд оригінальних методів та синтезовано нові структурні аналоги вітаміну В<sub>1</sub>, використання яких в дослідженнях дозволило отримати принципово нові дані щодо молекулярних механізмів його дії. Результати досліджень сприяли виявленню раніше невідомих протеїнових мішеней та розробці терапевтичних засобів для цілеспрямованої корекції порушень в обміні вітамінів.

2. На підставі фундаментальних досліджень взаємодії вітамінів з обміном інших вітамінів та метаболітів 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 комплексами, до складу яких входять майже всі відомі вітаміни та мікроелементи. За вказаним принципом створено декілька рецептів кормових

домішок, закріплених авторськими свідоцтвами, та медичних препаратів (Кардіовіт, Метовітан, Оковіт), які підтверджені патентами України.

3. В досліджах на плодовій мушці *D. Melanogaster* та дріжджах *S. cerevisiae*, організмах, які є адекватною моделлю для вивчення регулювання метаболічних процесів у людини, продемонстровано здатність речовин природного походження, зокрема препарату родіоли рожевої (*R. Rosea*) та  $\alpha$ -кетоглутарату підвищувати адаптивні здатності організму, стійкість до оксидативного стресу, сповільнювати функціональне старіння та продовжувати тривалість життя плодової мушки.

4. Вперше показано, що при дії іонізуючого випромінювання на організм людини або тварин значна частина біологічно активної форми вітаміну  $B_1$ , що надходить до організму, перетворюється необоротно на неактивну окиснену форму, яка накопичується в тканинах. В досліджах на тваринах продемонстровано, що попереднє введення препарату Метовітан попереджає цей процес при дозах опромінення, менших ніж 5 Гр.

5. В експериментах на тваринах і в клінічних спостереженнях серед дорослого населення і дітей чітко продемонстрована висока ефективність  $D_3$  вітамінних препаратів і, в першу чергу, розроблених в Інституті біохімії НАН України препаратів «Відеїн», «Кальмівід» та «Мікродевіт» у попередженні метаболічних порушень та гальмуванні патологічних процесів обумовлених вітаміном  $D_3$  дефіцитним станом.

6. 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, імунодефіцитні стани та патології, обумовлені дією радіоактивного випромінювання.

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

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

9. Препарат «Метовітан» пройшов двофазове клінічне випробування і зареєстрований в Україні як комплексний лікарський засіб метаболічної дії. Рационально підібраний склад сприяє вираженій біологічній дії препарату, спрямованій на підвищення життєстійкості організму людини в несприятливих умовах за рахунок синергічної регуляторної дії його складових на

біоенергетичний обмін та інші біохімічні процеси. Реєстраційне посвідчення № UA/15531/01/01 від 15 листопада 2016 року.

**За результатами 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, 8 метод. посібників, 293 публікації, із них - 266 статті, з яких 74 – у 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 становить, відповідно, SCOPUS – 19, Google Scholar – 23.

Великий М.М.

Пархоменко Ю.М.

Протасова З.С.

Вовк А.І.

Лушак В.І.

Комісаренко Ю.І.

Беккерман О.М.

Апуховська Л.І.