

ІСТОРІЯ БІОХІМІЇ

ЛАУРЕАТИ ПРЕМІЇ НАН УКРАЇНИ ІМЕНІ ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРОВИЧА ПАЛЛАДИНА 1989–1990 рр.

У 1989 р. премії імені О. В. Палладіна Академії наук України удостоєно співробітників Інституту проблем онкології ім. Р. Є. Кавецького АН УРСР (тепер Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького АН УРСР) – **Ніну Костянтинівну Бердинських**, доктора медичних наук, завідувачку відділу біохімії пухлин, і **Софію Петрівну Залеток**, кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника, – за монографію «*Полиамины и опухолевый рост*». – К.: Наукова думка, 1987. – 140 с. У монографії узагальнено результати досліджень авторів і дані світової літератури стосовно ролі поліамінів та ензимів їх обміну під час канцерогенезу і пухлинного росту у тварин, а також росту злоякісних пухлин у людей. Встановлено можливість використання показників вмісту поліамінів у клітинах як маркерів їх трансформації, розроблено простий і доступний метод визначення цих сполук.

НІНА КОСТЯНТИНІВНА БЕРДИНСЬКИХ



Ніна Костянтинівна Бердинських (17.08.1932–28.01.2008 рр.) – доктор медичних наук, професор, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки – народилась в Росії, в м. Данков Липецької області. В 1949 р. Ніна Костянтинівна із золотою медаллю закінчила середню школу, а у 1955 р. – з відзнакою 2-й Московський державний медичний інститут. Від 1955 до 1958 р. навчалася в

аспірантурі московського Інституту біологічної і медичної хімії АМН СРСР. Після закінчення аспірантури у 1959 р. успішно захистила кандидатську дисертацію на тему: «*Электрофоретическое и иммунохимическое изучение белков почек, сыворотки крови и мочи при экспериментальном нефрите и нефрозе у животных и при некоторых заболеваниях почек у людей*». Після захисту дисертації одержала направлення на роботу в Московський науково-дослідний інститут ревматизму МОЗ РФСР на посаду молодшого наукового співробітника (1958 – 1960 рр.).

У 1960 р. Н. К. Бердинських переїхала з Москви до Кірова, де спочатку працювала викладачем кафедри загальної і органічної хімії в Кіровському філіалі Всесоюзного енергетичного інституту, а потім – керівником лабораторії біофізики і хімії в Кіровському філіалі Ленінградського науково-дослідного інституту переливання крові.

Подальше наукове життя Н. К. Бердинських від 1964 р. пов'язано з Інститутом проблем онкології (нині Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України), де вона спочатку була керівником лабораторії біохімії пухлин Інституту, у 1977–2000 рр. – завідувачкою відділу біохімії пухлин, а з 2001 до 2008 р. – провідним науковим співробітником.

Докторську дисертацію на тему: «*Особенности белоксинтезирующего аппарата клеток при опухолевом росте*» Ніна Костянтинівна захистила у 1974 р., у 1964 р. одержала вчене звання старшого наукового співробітника, в 1984 р. – професора.

Н. К. Бердинських – відомий вчений в області біохімії пухлин. Співробітниками відділу під її керівництвом було виявлено важливі закономірності перебудови протеїнсинтезуючого апарату (полірибосом, мРНК), фосфоліпідів і протеїнів внутрішньоклітинних і клітинних мембран за злоякісної трансформації клітин та під час росту експериментальних перещеплених пухлин. Результати цієї роботи було наведено в її монографії «*Белоксинтезирующий аппарат кле-*

ток при опухоловому росте». К.: Наукова думка, 1983. — 176 с.

Дослідження ролі *поліамінів* в пухлинному процесі і з'ясування особливостей метаболізму цих речовин не тільки в пухлинах, але й в усьому організмі за розвитку пухлин — це той новий напрям у науці, який започаткувала Ніна Костянтинівна і який одержав визнання наукової громадськості. *Поліаміни* — низькомолекулярні органічні ендogenousні *полікатіони* — привернули до себе увагу дослідників на початку 70-х років ХХ ст.

До поліамінів належать *спермін* (має 4 основні групи — NH_2) і *спермідин* (3 основні групи); *путресцин* і *кадаверин*, які є діамінами, але їх також вважають *поліамінами*. *Поліаміни* виявлено в усіх живих організмах — у *тваринах*, *вищих рослинах*, *водоростях* і *грибах*, *бактеріях* і *навіть у вірусах*.

Існують й інші *поліаміни*, які є похідними сперміну, спермідину, путресцину і кадаверину — це *2-гідроксипутресцин*, *2-гідроксиспермін*, *калдин*, *гомоспермідин*, *спермінова кислота*, *норспермін* або *термін*, *термоспермін*. Більшість «нових» *поліамінів* виявлено в евкаріотів. Вміст *поліамінів* у тканинах залежить від виду тканини, швидкості її росту, віку та умов існування тварин.

Інтерес до цих сполук виник тоді, коли було виявлено, що як нормальний, так і злоякісний ріст супроводжується значним синтезом і накопиченням у клітинах *поліамінів*. Інтенсивні дослідження в наступні роки виявили унікальну і багатофункціональну роль *поліамінів* у живих організмах. Так, було встановлено їхню *регуляторну функцію* в багатьох метаболічних процесах, зокрема в *синтезі нуклеїнових кислот* і *протеїнів*. Сьогодні цей напрям досліджень розвивається швидкими темпами і є одним із перспективних у багатьох галузях біології, медицини, в тому числі і в онкології.

А розпочалося все у 1971 р. з того, що американський біохімік Діан Рассел вперше виявив, що в пацієнтів із поширеними формами злоякісних утворень виділяється більше *поліамінів*, ніж у здорових людей або неонкологічних хворих. Це стимулювало роботи з вивчення можливості використання *поліамінів* як «маркерів раку».

І вже з 1972 р. у відділі біохімії пухлин Інституту проблем онкології під керівництвом Н. К. Бердинських було розпочато експериментальні і клінічні дослідження, в яких встановлено, що *за злоякісного росту відбуваються суттєві зміни в обміні поліамінів*

як у пухлинах, так і в усьому організмі. Було проведено визначення екскреції *поліамінів* із сечею в онкологічних хворих, які знаходились на лікуванні у відділі протипухлинної терапії Інституту, клініках Київського рентген-радіологічного і онкологічного Інституту МОЗ УРСР і Київського міського онкологічного диспансеру.

Аналіз великої кількості спостережень, проведених співробітниками відділу (майже 1200 осіб), і даних літератури дозволив Н. К. Бердинських *рекомендувати проводити визначення поліамінів у спеціалізованих онкологічних клініках*. Нею було розроблено простий метод визначення екскреції *поліамінів*, який наведено в методичних рекомендаціях «*Определение экскреции полиаминов в диагностике злокачественных опухолей и для оценки эффективности лечения онкологических больных*» (Київ, 1980 р.; Москва, 1985 р.) для впровадження в клінічні лабораторії.

Експериментальним і клінічним аспектам проблеми «*поліаміни і рак*» присвячено монографію під назвою «*Полиамины и опухолевый рост*», за яку Н. К. Бердинських і С. П. Залеток у 1989 р. було удостоєно премії ім. О. В. Палладіна Академії наук України. В цій монографії наведено результати дослідження *метаболізму поліамінів*, їх *регулюючої дії* на біосинтетичні процеси в клітині, *зв'язку з нормальним і злоякісним ростом*, а також дані *щодо клінічної апробації поліамінного тесту в діагностиці злоякісних пухлин* і для контролю ефективності протипухлинної терапії онкологічних хворих.

На той час у літературі накопичився великий фактичний матеріал щодо виключно важливих функцій *поліамінів* у живому організмі. Стало відомим, що *поліаміни*, включаючись у синтез нуклеїнових кислот і протеїнів та, впливаючи на транспортування різних речовин й іонів крізь мембрани, на інші функції мембран, а також у процесі експресії генів, відіграють важливу роль у рості, поділі та диференціюванні клітин. За висловом Д. Рассела «... *полиамины являются одними из первоначальных факторов регуляторных механизмов процесса роста*».

Експериментальний і клінічний матеріал свідчив, що розвиток пухлин, як правило, супроводжується накопиченням *поліамінів* в організмі, який є носієм пухлини. *Накопичення поліамінів* є характерною ознакою пухлинного процесу. Результати робіт із визначення вмісту *поліамінів* у біологічних рідинах хворих із різними видами злоякісних пухлин і на

різних стадіях захворювання дали підставу рекомендувати використання *поліамінних тестів*, а саме визначення екскреції поліамінів або їх вмісту в крові в комплексі діагностичних тестів у людей з підозрою на злоякісний процес.

Екскреція *поліамінів* із сечею також корелює зі ступенем ефективності лікування хворих, що дає підстави використовувати цей тест для вибору найефективнішого методу лікування в кожному конкретному випадку. Оскільки виділення *поліамінів* із сечею під час активного пухлинного процесу значно вище, ніж за ремісії, *поліамінний тест* може бути використаний у разі довгочасного спостереження за хворими. Тобто бажано визначати «*поліамінний статус*» у хворих на початку хвороби, під час лікування і в подальшому для спостереження за їх одужанням.

У великих концентраціях *поліаміни* є інгібіторами різних біохімічних процесів. Грунтуючись на даних про підвищення вмісту *поліамінів* у крові хворих на рак, можна вважати, що інтоксикація їх під час злоякісного процесу може бути обумовлена постійним виділенням *поліамінів* та їхніх метаболітів із пухлини у кров, а також неможливістю їх детоксикації в організмі. Ці сполуки спричинюють деякі клінічні симптоми при онкологічних захворюваннях — анорексію, втрату ваги тіла, периферичну невропатію, імунодепресію, а також зміну деяких біохімічних показників — підвищення активності амінооксидази сироватки крові, збільшення вмісту іонів натрію і зниження активності АТРази в еритроцитах. Це підтверджено результатами дослідів із введенням *поліамінів* тваринам. Встановлено, що вони значно знижують використання кисню тканинами мозку, а в нефізіологічних концентраціях пригнічують клітинний імунітет.

Таким чином, *поліаміни* та їхні метаболіти (ацетильовані форми *спермідину*, *путресцину*, *нестабільні сильнодіючі альдегіди поліамінів*, *пептиди*, до складу яких входять *спермін* і *путресцин*) — це біологічно активні сполуки, які накопичуються в організмі хворого, впливають на обмін речовин.

Одним із важливих напрямів у дослідженні *поліамінів* є вивчення можливості використання *інгібіторів їх синтезу* (антиметаболітів) як *потенційних протипухлинних препаратів*. Оскільки *поліаміни* є необхідними для росту і проліферації клітин, то *препарати, що гальмують синтез поліамінів*, тим самим знижують їх внутрішньоклітинний вміст і *можуть гальмувати ріст пухлинних клітин*. Відомо до-

статньо багато хімічних сполук, які є конкурентними або неконкурентними інгібіторами синтезу поліамінів і які можуть впливати на активність ензимів оборотно або необоротно.

Найдослідженішими *інгібіторами синтезу поліамінів — антиметаболітами* — є *метилгліоксаль-біс* (гуанілгідрозон, МГБГ) і *α-дифторметилорнітин* (ДФМО). МГБГ давно відомий як *протипухлинний препарат*, який використовують для лікування *гострих мієломних лейкозів* і деяких видів пухлин. За структурою він подібний до *спермідину* і є інгібітором *S-аденозилметіонін-декарбоксилази*. Одночасне використання МГБГ і ДФМО значно підсилює дію кожного з них. Але виявилось, що не всі пухлини чутливі до цих препаратів; крім того, останні є токсичними, оскільки пригнічують процеси кровотворення, спричинюють шлунково-кишкові і розлади слуху. І все ж є багато даних щодо можливості використання *інгібіторів синтезу поліамінів* у клініці для лікування хворих *лейкозами, раком нирок, сечового міхура, пухлин мозку*.

Антиметаболіти поліамінів використовують також для лікування *неонкологічних захворювань* з підвищеною проліферативною активністю (*псоріаз, хронічний простатит* тощо). Отже, використання природних і фармакологічних *інгібіторів біосинтезу поліамінів* є перспективним не тільки в онкології, але й в інших галузях медицини і біології.

Таким чином, дані літератури і результати досліджень авторів, наведені в монографії, свідчать про значні успіхи в дослідженні *поліамінів*. Авторами експериментально доведено, що *поліаміни* відіграють важливу роль в регуляції проліферації як нормальних, так і злоякісних клітин; встановлено суттєві порушення метаболізму *поліамінів* за *неопластичного росту*, що виявляється в істотному підвищенні вмісту *поліамінів* у біологічних рідинах хворих зі злоякісними пухлинами. Все зазначене вище дало можливість рекомендувати використання *поліамінних тестів* для визначення стану пухлинного процесу, ефективності лікування онкологічних хворих, а також для обрання найефективнішого методу лікування в кожному конкретному випадку.

У подальшому наукові інтереси Ніни Костянтинівни Бердинських було спрямовано на розробку *технології одержання біологічно активних речовин* — потенційних лікарських препаратів із крові людини. Зокрема, під її керівництвом проведено велику роботу з вивчення біологічних і фармакологічних вла-

стивостей основного *антиоксиданта крові* — *церулоплазміну* та розроблено технологію його одержання з *ретроплацентарної крові*. Ці дослідження було успішно завершено разом із науковою лабораторією фірми «Біофарма» створенням нового оригінального медичного препарату широкого спектра дії «**Церулоплазмін**», який не має аналогів у світі. Розроблено дві лікарські форми препарату — ліофілізована і рідка. Фармакологічним комітетом МОЗ України препарат «**Церулоплазмін**» дозволено для клінічного застосування в комплексній терапії онкологічних хворих (в період інтенсивної передопераційної підготовки, в ранньому післяопераційному періоді, особливо у разі виникнення гнійно-септичних ускладнень, а також під час проведення хіміопроменевої терапії для послаблення її побічної дії).

Церулоплазмін є мідьвмісним α -2-глобуліном крові. До складу його молекули входить 6–8 атомів міді, які обумовлюють його «небесно — блакитний» колір. Це *мультиензим* з Мм 132 кДа, який є *неспецифічною оксидазою*, здатною окислювати багато різних субстратів. Як *фероксидаза церулоплазмін* перетворює дво-валентне залізо на тривалентне. Підтримка нормального транспорту і метаболізму заліза — життєво важлива функція *церулоплазміну*. Крім того, цей ензим окислює біогенні аміни; він також є єдиним джерелом міді для всіх тканин і органів — важливого компонента багатьох дихальних (і не тільки дихальних) ензимів. *Церулоплазмін* здатний також знешкоджувати вільні радикали та інші шкідливі метаболіти. Захищаючи мембрани клітин від ушкоджень, він таким чином попереджає розвиток поліорганної недостатності в людей з різними патологіями.

Ніна Костянтинівна доклала багато зусиль для налагодження співпраці з лікарями-практиками в різних онкологічних закладах України та СНД. Внаслідок цієї роботи було клінічно доведено, що препарат «**Церулоплазмін**» за застосування його у хворих сприяє зменшенню інтоксикації, поліпшує і відновлює кровотворення і кисневий метаболізм, підтримує імунореактивність, виявляє протизапальні і радіопротекторні властивості, підсилює антиоксидантний захист організму в умовах гіпоксії, а також попереджає формування синдрому поліорганної недостатності у хворих.

За роки досліджень *церулоплазміну* у відділі біохімії пухлин і у співпраці із клініцистами різних спеціальностей було накопичено великий досвід застосування цього

препарату в різних галузях медицини. Особливо важливо відзначити ефективне застосування препарату «**Церулоплазмін**» для лікування залізодефіцитних анемії в осіб, що постраждали внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС у 1986 р.

За результатами досліджень біологічних і фармакологічних властивостей *церулоплазміну* та *способів його виробництва* Н. К. Бердинських спільно зі співробітниками відділу було отримано 5 авторських свідоцтв на винаходи і 9 патентів України, а також опубліковано 2 монографії.

У 2007 р. за роботу «*Розробка технології отримання церулоплазміну і дослідження його біологічних і фармакологічних властивостей*» творчий колектив науковців на чолі з Н. К. Бердинських було удостоєно Державної премії України в галузі науки і техніки.

Останні роки своєї роботи в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України Ніна Костянтинівна присвятила дослідженню *механізмів радіаційного канцерогенезу*. І, як завжди, в її наукових дослідженнях успішно поєднувалися фундаментальні і прикладні аспекти.

Одночасно професор Н.К. Бердинських проводила велику науково-організаційну, суспільно-корисну і педагогічну роботу. Вона була членом проблемної комісії «*Біологія і біохімія пухлинної клітини*» АМН СРСР, членом наукової ради з молекулярної біології АН України, членом кваліфікаційної спеціалізованої ради із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата і доктора наук при Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України і при Національному медичному університеті ім. О. О. Богомольця; під її керівництвом виконано 15 дисертаційних робіт, у тому числі одна докторська.

Наукові розробки в галузі біохімії пухлин, розпочаті Н. К. Бердинських, продовжують її учні. Її поради їм завжди були слухними, бо йшли від доброго і щирого серця. Вони, як й інші колеги, зберігають про неї добру пам'ять і глибоку повагу. За спогадами її колег Ніна Костянтинівна: «була скромною, інтелігентною, доброю і чуйною людиною, а в спілкуванні привітною та дуже делікатною. Що стосується роботи, то вона відзначалась цілеспрямованістю та вимогливістю і до себе, і до співробітників, завжди вітала та підтримувала нові ініціативи співробітників, із повагою та інтересом прислухалась до кожного, хто до неї звертався».

У квітні 2012 р. в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України було проведено конференцію молодих онкологів України за участю міжнародних спеціалістів під назвою «Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии», присвячену 80-річчю від дня народження видатного вітчизняного вченого в галузі біохімії пухлин, доктора біологічних наук, професора Ніни Костянтинівни Бердинських.

Талановитий дослідник, скромна і працелюбна людина, професор Ніна Костянтинівна Бердинських зробила вагомий внесок у розвиток біохімії, біотехнології та онкології. Нею було встановлено *важливі зміни функціонування протеїнсинтезуючого апарату клітин, а також фосфоліпідів і протеїнів клітинних мембран за злоскісної трансформації*. З'ясування ролі *поліамінів* в організмі онкологічних хворих дало можливість розробити *біохімічні тести* для контролю за перебігом цього захворювання.

Особливо важливим є *створення і впровадження у виробництво біотехнологічного препарату «Церулоплазмін»* з відходів крові після видалення з неї імуноглобулінів й альбуміну. Ці наукові розробки дали можливість подовжити життя багатьом людям, особливо хворим із залізодефіцитною анемією, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Ніна Костянтинівна Бердинських – автор понад 200 наукових робіт, у тому числі чотирьох монографій.

СОФІЯ ПЕТРІВНА ЗАЛЄТОК



Софія Петрівна Залєток (1.09.1950 р.) – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу біохімії пухлинного росту Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України – народилась в м. Обухів, Київської області в сім'ї робітників.

У 1967 р. закінчила Обухівську середню школу із золотою медаллю, а у 1973 р. – біологічний факультет (кафедра біофізики) Київського державного (зараз національного) університету імені Тараса Шевченка. У 1973–1976 рр. навчалась в аспірантурі за спеціальністю «онкологія» у відділі біохімії пухлин Інституту проблем онкології АН України (тепер – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР) ім. Р. Є. Кавецького НАН України), яким керувала Н. К. Бердинських.

Після закінчення аспірантури Софія Петрівна залишилась працювати в тому самому інституті, де пройшла шлях від молодшого (1976–1983 рр.), потім старшого наукового співробітника (1983–2001 рр.; у 2003 р. їй присвоєно вчене звання старшого наукового співробітника) відділу біохімії пухлин – до завідувача відділу біохімії пухлинного росту (від 2002 р. – дотепер).

У 1977 р. С. П. Залєток захистила кандидатську дисертацію на тему: «*Екскреція поліамінов при опухоловом росте*», а у 2007 р. докторську – «*Поліаміни – маркери злоскісного росту і мішень для протипухлинної терапії*».

Основними напрямками наукової діяльності С. П. Залєток є вивчення ролі *поліамінів* у розвитку пухлинного процесу; дослідження можливостей використання в клінічній онкології протипухлинних препаратів «таргетної» дії, які регулюють метаболізм *поліамінів*; виявлення можливостей використання *поліамінів і ензимів їх метаболізму* для розробки нових методів діагностування та прогнозування перебігу пухлинного процесу.

С. П. Залєток є одним із піонерів створення наукового напрямку «Поліаміни і рак» і провідним фахівцем у цій галузі в Україні. Нею проведено різнобічні дослідження метаболізму *поліамінів* за хімічного канцерогенезу та росту експериментальних пухлин у тварин, а також за розвитку злоскісних пухлин у людини. Це дало можливість виявити характерні для пухлинного процесу особливості *метаболізму поліамінів*: посилення їх *синтезу* та послаблення *катаболізму, накопичення поліамінів* в пухлинних клітинах і фізіологічних рідинах організму. Проведено клінічну апробацію розроблених нею *поліаміних тестів*, рекомендованих для оцінювання ефективності лікування та прогнозування перебігу пухлинного процесу в онкологічних хворих; на її основі видано методичні рекомендації. Крім того, С. П. Залєток показала можливість гальмування пухлинного процесу у разі застосу-

вання для терапії хімічних та природних сполук, які пригнічують синтез *поліамінів*.

Під керівництвом Софії Петрівни у відділі біохімії пухлинного росту було розпочато і зараз успішно розробляється новий науковий напрям — *дослідження молекулярно-біологічних механізмів участі поліамінів у розвитку злоякісних пухлин, а саме їх вплив на функціонування факторів транскрипції та експресію онкогенів*. Вона вперше в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* отримала дані про важливу роль *поліамінів* в активації *фактора транскрипції NF-κB* у клітинах раку молочної залози та їх вплив на експресію генів, залучених у пухлинний процес (с-тус, bcl – XL, сох–2, одс, р53 та ін.). Ці результати стали одним із важливих доказів *участі поліамінів у регуляції процесу транскрипції*.

За безпосередньою участю та під керівництвом С. П. Залеток проведено дослідження можливості застосування природних *поліфенольних сполук* з метою профілактики і терапії онкологічних хворих.

У листопаді 2012 р. Державною службою інтелектуальної власності зареєстровано і вручено стотисячний патент на винахід «Спосіб підвищення ефективності хіміотерапії резистентних до хіміотерапії злоякісних пухлин», авторами якого є співробітники відділу біохімії пухлинного росту ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України на чолі з доктором біологічних наук С. М. Залеток. Запропоноване ними вживання *зеленого чаю*, до складу якого входять *поліфеноли*, дає можливість

компенсувати шкідливий вплив на організм хіміотерапевтичних препаратів або полегшити стан організму у разі виявлення їх побічної дії.

Результати наукових досліджень Софії Петрівни добре відомі науковій громадськості. Вона постійно бере активну участь у роботі вітчизняних і міжнародних симпозіумів та науково-практичних конференцій, є автором понад 170 наукових публікацій, включаючи 2 монографії: «*Полиамины и опухолевый рост*» (автори: Бердинских Н. К., Залеток С. П.) Київ: «Наукова думка», 1987. — 140 с. та «*Полиамины и шизофрения*» (Свинарев В. И., Залеток С. П., Чуприков А. П. та ін.). — Київ: «Екс Об», 1999. — 174 с. Під керівництвом та за безпосередньою участю С. П. Залеток виконувалися дослідження за багатьма вітчизняними грантами та двох міжнародних проектів (проект фонду CRDF та фонду УНТЦ).

Багато часу С. П. Залеток віддає *науково-організаційній і громадській роботі*. Вона є членом Вченої ради Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України та кваліфікаційної спеціалізованої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій цього Інституту.

Значну увагу С. П. Залеток приділяє формуванню світогляду та підготовці молоді наукової зміни і висококваліфікованих фахівців. Серед її учнів 3 кандидати наук, нині вона є керівником дисертаційних робіт аспірантів та здобувачів наукового ступеня.

У 2010 році С. П. Залеток нагороджено Грамотою Верховної Ради України.

Премію ім. О. В. Палладіна у 1990 р. присуджено співробітникам Інституту проблем кріобіології і кріомедицини АН УРСР: доктору медичних наук, керівникові відділу **Аполлону Максимовичу Білоусу** та докторам біологічних наук **Валерію Антоновичу Бондаренку** і **Олександрю Кириловичу Гулевському** — за цикл робіт під загальною назвою «Дослідження механізмів кріопошкоджень біологічних мембран» та за монографію «*Барьерные свойства биомембран при низких температурах*» (К.: Наукова думка, 1988. — 208 с.). Ці роботи присвячено виявленню і аналізу молекулярних порушень *структурної організації та функції біологічних мембран* за дії на них низьких температур, дослідженню процесів, які виникають у субклітинних структурах та штучних мембранах під впливом охолодження в широкому діапазоні температур, а також змінам їхнього хімічного складу. Було встановлено, що в основі змін біомембран лежить індукція вільнорадикального окислення ліпідів.

Підвищену увагу кріобіологів до біологічних мембран обумовлено тим, що мембрани першими реагують на зміни фізико-хімічних умов середовища, які виникають під час кріоконсервування. Це такі фактори як *в'язкість, діелектрична постійна, іонна сила, електролітний баланс, рН, зниження температури, вимерзання води, поява чужорідних молекул* (наприклад, кріопротекторів) та інші фактори. Завдяки динамічній структурі мембрани за цих умов модифікуються, що різною мірою впливає на їхні найважливіші функції. Тому всебічне з'ясування структурно-функціональних змін біологічних мембран на різних етапах кріоконсервування (еквілібрація клітин у розчинах кріопротекторів, заморожування—розморожування, видалення кріопротекторів із клітин, зберігання в ресуспензійних середовищах у деконсерваційний період) є дуже важливим для створення загальної теорії кріопошкоджень біологічних об'єктів і науково обґрунтованих методів кріоконсервування.

Холодовий анабіоз багатьох біологічних об'єктів, які в процесі еволюції втратили механізми адаптації до низьких температур, потребує створення штучних умов, в яких послаблюється дія на мембрани факторів, що з'являються за кріоконсервування. Таких умов досягають завдяки використанню спеціальних захисних середовищ і ретельно підібраних режимів заморожування — розморожування.

Кріозахисні властивості виявлено майже у 60 хімічних сполук різних класів — це *спирти, амінокислоти, оксиди, амідні кислот,*

вуглеводи, протеїни, полімерні сполуки тощо. Найактивнішими з них є *гліцерол, етиленгліколь, пропіленгліколь, диметилсульфоксид (ДМСО), ацетамід, полівініл-піролідон (ПВП), поліетиленоксиди, декстрин, гідроксіетильований крохмаль* тощо.

Експериментальні дані, одержані авторами, свідчать про те, що вже на першому етапі кріоконсервування — еквілібрації клітин у кріозахисних середовищах — спостерігається істотне гальмування транспортування найважливіших метаболітів (амінокислот, нуклеотидів) і катіонів (Na^+ , Rb^+ , Ca^{2+}) у клітини. Рівень гальмування транспортування вказаних речовин визначається чутливістю транспортувальної системи до кріопротектора. Так, чутливішими до дії кріопротекторів є механізми транспортування речовин крізь мембрану за участю транспортних систем (специфічних переносників і мембранозв'язаних ензимів) порівняно з пасивною проникністю і дифузією. Прямим доказом взаємодії кріопротекторів з мембранами і вбудованими в них переносниками є конкурентне інгібування переносників, що свідчить про взаємодію їхніх активних центрів з кріопротектором.

Таким чином, взаємодія кріопротекторів із плазматичними мембранами і безпосередньо зі специфічними переносниками обмежує зв'язування та трансмембранне перенесення катіонів і метаболітів у клітини, і це, мабуть, є одним із важливих механізмів гальмування метаболічних процесів у клітинах у розчинах кріопротекторів.

Глибші зміни функціональних властивостей плазматичних мембран відбуваються на другому етапі кріоконсервування — заморожуванні—розморожуванні. Експериментальні дані свідчать, що навіть в умовах кріопротекції з використанням кріопротекторів, що проникають (гліцерол, ДМСО) або не проникають (ПВП — 11000, поліетиленгліколь — 1500) у клітини, і щадних режимах заморожування—розморожування відбувається порушення бар'єрної функції плазматичних мембран. Очевидно, це обумовлено формуванням мікродефектів у мембранах.

Авторами експериментально доведено, що за зниження температури і вимерзання води нижче критичного рівня формуються трансмембранні мікро- і макродефекти внаслідок структурних перебудов мембран, зокрема їхнього ліпідного шару, завдяки взаємодії мембран із кристалами льоду, які утворюються.

Аналіз процесів, які відбуваються в ліпідній мембрані під час охолодження і заморожування, показав, що залежні від температури зміни мембран клітинних органел і клітин спричиняють оборотні або необоротні їх руйнування. Це зміни: молекулярної упаковки ліпідів (найчутливіші фосфоліпіди) у мембрані; фазово-структурних переходів у разі утворення кластерів ліпідів у біслої мембран; латерального розділення ліпідів і ліпід-протеїнових доменів, що веде до утворення дискретних зон мембрани; біохімічної модифікації ліпідів мембран. Ці процеси, мабуть, є первинними механізмами, що лежать в основі структурних змін таких компонентів мембран, як ензимні та структурні протеїни, а також процесів транспортування іонів і біомолекул.

Використовуючи власні і дані літератури щодо конформаційної нестабільності ліпідних компонентів мембран різних клітин і функціонування вбудованих у мембрани протеїнів за охолодження і розморожування, автори особливо виділили значення фазово-структурних перебудов ліпідів і вимерзання зв'язаної в мембранних структурах води.

Таким чином, процеси, що відбуваються в мембранах клітин під час заморожування—розморожування, є причиною вторинних змін метаболічних процесів (гліколізу, біосинтезу протеїнів, ДНК тощо) в деконсерваційний період.

Охолодження клітин до від'ємних температур призводить до комплексу змін в їхній структурі та навколишньому середовищі. Однією з *ранніх (первинних) реакцій клітин* тварин, рослин і мікроорганізмів на зниження температури навколишнього середовища (до 0 °С і нижче) є *адаптація через зміну складу жирних кислот у ліпідах і співвідношення ліпідних фракцій в їхніх мембранних структурах*. Але властивість регулювати жирнокислотний склад мембран під час охолодження є не в усіх видів клітин. Так, деякі *мікроорганізми і найпростіші, клітини дерев, пойкилотермні та гібернуючі тварини, а також риби* в процесі еволюції виробили і зберегли *механізми адаптації до холоду* в певних межах низьких температур, перехід за які призводить до загибелі організму. До таких механізмів передусім належать *переорієнтація метаболізму з метою біосинтезу захисних сполук і перебудова ліпідних компонентів, що веде до підвищення синтезу поліненасичених жирних кислот, які підтримують рідинно-кристалічний стан ліпідів мембран за охолодження*. Разом з тим *більшість клітин вищих тварин, рослин, мікроорганізмів і найпростіших*

не мають таких механізмів і за дії на них холоду, і особливо заморожування, вони частково або повністю руйнуються.

Саме за результати цих наукових досліджень, які мають не тільки наукове, але і практичне значення, вищезазначених авторів було удостоєно премії імені О. В. Палладіна НАН України.

АПОЛЛОН МАКСИМОВИЧ БІЛОУС



Аполлон Максимович Білоус (27.01.1929—04.01.1999 рр.) — доктор медичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, лауреат Державної премії в галузі науки і техніки України — народився в Кам'янець—Подільському. У 1949 з відзнакою закінчив Кам'янець-Подільське медичне училище, а у 1955 — Київський медичний інститут (зараз Національний медичний університет) ім. О. О. Богомольця. У 1955—1956 рр. А. М. Білоус працював хірургом у міській лікарні м. Алчевськ Ворошиловградської (нині Луганської) області та в медсанчастині «Алчевськбуд». Від 1957 р. він працює в Українському науково-дослідному Інституті ортопедії та травматології (нині Інститут патології хребта та суглобів) ім. Михайла Ситенка Академії медичних наук України (м. Харків), де обіймав посади: 1958—1960 рр. — клінічний ординатор; 1960—1962 рр. — науковий співробітник клініки НДІ; 1962—1971 рр. — завідувач біохімічної лабораторії і одночасно (1962—1965 рр.) виконував обов'язки вченого секретаря інституту. Дослідження *регуляторної ролі мікроелементів* у процесах регенерації кістки було покладено в основу його дисертації на науковий ступінь кандидата медичних наук, яку він захистив у 1961 р.

Після захисту кандидатської дисертації молодого вченого зацікавила проблема

регуляції швидкості репаративної регенерації кісткової тканини. Зокрема, він досліджував роль нуклеїнових кислот і протеїнів у цьому процесі. Тоді ж він створив наукову школу дослідників, які працювали над проблемою прискорення та оптимізації процесів загоєння переломів і ран, використовуючи *інформаційні екзогенні біополімери*. У 1969 р. А. М. Білоус захистив дисертацію на наукову ступінь доктора медичних наук, а в 1970 р. йому присвоєно вчене звання професора.

Подальше наукове життя А. М. Білоуса (1972–1999 рр.) пов'язано з новоствореним харківським Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, де він став засновником *відділу кріобіохімії*, який очолював понад 25 років. У 1988 р. його обрано член-кореспондентом Академії наук УРСР.

Наукові інтереси А. М. Білоуса в цьому Інституті присвячено *дослідженню механізмів регенерації тканин і структурно-функціональної перебудови плазматичних мембран, цитоскелета клітин за дії екстремальних факторів, вивченню проблем репаративної регенерації тканин*. На основі експериментальних даних, одержаних співробітниками відділу, було створено *єдину молекулярно-клітинну концепцію кріопошкоджень*. Зокрема, виявлено і проведено аналіз молекулярних порушень структурної організації і функціонування біологічних мембран за дії низьких температур; досліджено процеси, які виникають у субклітинних структурах та штучних мембранах під впливом охолодження в широкому діапазоні температур і зміни хімічного складу біомембран за дії низьких температур; встановлено, що основою цих змін є перебудова мембранних фосфоліпідів та індукція їх вільнорадикального окислення.

Отже, Аполлона Максимовича Білоуса можна з повним правом вважати і засновником наукової школи з *кріобіохімії мембранних структур*.

За вагомий внесок у розвиток фундаментальної кріобіології А. М. Білоус у 1979 р. був нагороджений Почесною Грамотою Президії Верховної Ради УРСР; у 1980 р. йому було присуджено премію АН УРСР імені О. О. Богомольця; у 1990 р. – премію АН УРСР імені О. В. Палладіна, а у 1992 р. він (у співавторстві) одержав Державну премію України в галузі науки і техніки за цикл робіт «*Створення наукових основ та методів кріоконсервування клітинних суспензій і їх застосування в медицині*».

Заслуговує на увагу його багаторічна (1985–1998 рр.) і активна діяльність як заступ-

ника головного редактора журналу «*Кріобіологія*» (з 1991 р. «*Проблеми кріобіології*»).

Інститут кріобіології і кріомедицини НАН України на честь Аполлона Максимовича Білоуса запровадив премію його імені, яку щороку присуджують молодим ученим (до 35 років) або колективам молодих учених (не більше як три особи) за найкращі наукові роботи в галузі кріобіології та кріомедицини.

ВАЛЕРІЙ АНТОНОВИЧ БОНДАРЕНКО



Валерій Антонович Бондаренко (17.03.1947 р.) – доктор біологічних наук, професор, відомий український кріобіолог і фізіолог тварин – народився в с. Соколів Червоноармійського району Житомирської області. У 1970 р. закінчив Харківський державний (національний) університет ім. В. Н. Каразіна за спеціальністю «фізіологія людини і тварин». У 1977 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук на тему: «*Перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий под влиянием низких температур*», а у 1989 р. – докторську дисертацію. Наукове звання «професор» одержав у 1991 р.

Від 1976 р. Валерій Антонович працює в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини АН України (Харків), спочатку – завідувачем лабораторії *біохімії мембран* (1976–1986 рр.), а з 1990 р. – дотепер – завідувачем відділу *кріофізіології клітини*; одночасно він обіймає посаду *завідувача кафедри фізіології людини і тварин* Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна.

Наукові інтереси В. А. Бондаренка спрямовано на *вивчення механізмів модифікації мембранних структур та адаптації їх до змін умов зовнішнього середовища, латентних змін стану клітин у процесі старіння, а також історії*

біології. Основними напрямками наукової роботи відділу під його керівництвом є *дослідження механізмів холодового і осмотичного шоку клітин*, зокрема: вивчення ролі цитоскелета в механізмі контролю холодової і осмотичної чутливості клітин, впливу хімічних модифікаторів мембран і цитоскелета на поведінку клітин у цих умовах, змін функцій систем транспортування іонів в умовах дегідратації, а також вивчення температурної і осмотичної чутливості клітин організмів різних видів і різного віку.

Під науковим керівництвом В. А. Бондаренка у відділі також досліджуються *зміни холодової і осмотичної чутливості* клітин під впливом агентів, які модифікують функціональний стан систем транспортування іонів, а саме вплив інгібіторів транспортування іонів на стійкість клітин до змін осмотичних і температурних параметрів середовища. Крім того, з'ясовується вплив модифікаторів SH-груп і алкілюючих агентів на стан *цитоскелета клітин*, зв'язок між осмотичною і температурною чутливістю клітин.

Розвиток цих робіт дає можливість теоретично і експериментально обґрунтувати принцип спрямованої регуляції стійкості клітин до стресорних чинників під час використання комбінованих режимів, таких як часткова дегідратація з одночасною температурною модифікацією клітин.

В. А. Бондаренко сформулював положення про те, що *зміни клітинного об'єму є фактором, який контролює переходи клітин у стани, що різняться структурною лабільністю і чутливістю до зовнішніх чинників.*

ОЛЕКСАНДР КИРИЛОВИЧ ГУЛЕВСЬКИЙ



Олександр Кирилович Гулевський (27.10.1946 р.) — доктор біологічних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки

України — народився у Харкові. У 1971 р. закінчив Харківський медичний інститут (зараз університет). Свою наукову роботу він розпочав у 1972 р. під керівництвом професора А. М. Білоуса в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини АН України (м. Харків). Дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук на тему: *«Влияние фракций экзогенной РНК на биосинтез нуклеиновых кислот нормальных и регенерирующих тканей крыс»* захистив у 1973 р., а дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора біологічних наук — *«Барьерно-транспортные свойства плазматических мембран в процессе криоконсервирования»* — у 1986 р. і з цього року очолив лабораторію Інституту, яка з 1990 р. стала *відділом біохімії холодової адаптації*; водночас з 1987 до 1989 р. він обіймав посаду завідувача кафедри біохімії Харківського фармацевтичного інституту.

Експериментальний матеріал, наведений в докторській дисертації, було пізніше використано в монографії *«Барьерные свойства биомембран при низких температурах»* (А. К. Гулевський, В. А. Бондаренко, А. М. Белоус. К.: Наукова думка, 1988. — 208 с.). *Основним результатом цієї роботи було встановлення закономірностей формування трансмембранних дефектів у плазматичних мембранах під впливом низькотемпературних факторів, а також визначення ролі фізико-хімічних змін цитозолу клітини в цьому процесі.*

У подальшому дослідження механізмів *гібернації і холодової адаптації* дали можливість О. К. Гулевському встановити *закономірності функціонування протеїнсинтезуючого апарату і іонтранспортувальних систем*, а також *особливості біоенергетики клітин у тварин* за різних фізіологічних станів.

Так, було виявлено що еритроцити ховрахів під час зимової сплячки виявляють підвищену стабільність до дії стресорів, а саме до зниження температури в умовах гіпотермії. Дослідження особливостей функціонування біомембран, протеїнсинтезуючого апарату, ензимів у тварин під час зимової сплячки дало можливість створити *теорію природної адаптації клітин різних органів і тканин в умовах природної гіпотермії*, а також створило підходи до наукового обґрунтування *зберігання клітинних суспензій, органів і тканин* теплокровних тварин для трансплантації.

Важливим напрямом роботи відділу під керівництвом професора О. К. Гулевського, є вивчення біомолекул — адаптогенів клітин пойкилотермних і гетеротермних тварин до охо-

лодження. Використовуючи сучасні біохімічні і молекулярно-біологічні методи, співробітники відділу ведуть пошук біомолекул у різних тканинах холодостійких тварин, які виявляють властивості антифризів, а також протеїнів температурного гістерезису тощо.

В останні роки під керівництвом професора О. К. Гулевського проводяться дослідження біологічно активних низькомолекулярних речовин, одержаних із тканин гомойотермних і пойкилотермних тварин зі з'ясування біохімічних основ гібернації та природної і штучної холодової адаптації тварин; із вивчення біологічної активності компонентів кордової крові і з'ясування механізмів їх дії. Показано, що *низькомолекулярна пептидна фракція (до 5 кДа) з кордової крові великої*

рогатої худоби виявляє *імуномодулюючу і репаративну* дію. Препарат із цієї фракції здатен стимулювати загоювання ран (опіки, язви тощо); виявилось, що він також є ефективним компонентом ростового середовища для культур клітин, оскільки активує транспортування глюкози в клітини.

Науковий доробок О. К. Гулевського налічує понад 260 публікацій; під його керівництвом підготовлено і захищено 16 кандидатських і одна докторська дисертація.

За визначні особисті заслуги в розвитку вітчизняної науки, зміцнення науково-технічного потенціалу Української держави О. К. Гулевському у 2008 р. присвоєно звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Р. П. Виноградова, В. М. Данилова

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

У роботі використано матеріали наукової бібліотеки Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України.