

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.16

doi: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj88.01.126>

АНАЛІЗ ВІНАХІДНИЦЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ВІДДІЛУ БІОХІМІЇ ВІТАМІНІВ І КОЕНЗИМІВ ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ІМ. О.В.ПАЛЛАДИНА НАН УКРАЇНИ У 1980–2015 РР.

*В. М. ДАНИЛОВА, І. Г. ЧЕРНИШ, Р. П. ВІНОГРАДОВА,
Г. Г. ЛУГОВСЬКА, С. П. ЮРАСОВА*

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

Для розширення і поглиблення напрямку досліджень із вітамінології в грудні 1944 р. за ініціативою академіка О. В. Палладіна в Інституті було створено лабораторію біохімії вітамінів, яку в 1966 р. реорганізовано у відділ біохімії вітамінів (тепер – відділ біохімії вітамінів і коензимів). Цей напрям досліджень в Інституті очолювали спочатку проф. Сергій Ісайович Винокуров (1945–1948 рр.), потім – академік АН УРСР Ростислав Всеволодович Чаговець (1948–1976 рр.), проф. Аскар Ганійович Халмурадов (1976–1985 рр.) і майже 30 років поспіль – чл.-кор. НАН України Георгій Вікторович Донченко (1986–2015 рр.).

У післявоєнні роки ХХ ст. (кінець 40–50-их) вітамінна промисловість країни мала збільшувати виробництво вітамінів, передусім, із неутилізованої сировини або промислових відходів. У зв'язку з цим у відділі біохімії вітамінів було розроблено технологічну схему виробництва концентрату вітаміну А з печінки скатів та інших чорноморських риб (к.б.н. Л. М. Кузнєцова), концентрату вітаміну Е з олії зародків пшениці (к.б.н. Ю. В. Лахно), концентратів вітамінів А та Е із природної сировини (д.б.н., проф. В. П. Вендт, к.б.н. Л. М. Кузнєцова, к.б.н. Ю. В. Лахно, акад. Р. В. Чаговець). А розроблені у відділі біохімії вітамінів практичні рекомендації і конкретні пропозиції в галузі охорони здоров'я та тваринництва послуговували обґрунтуванням організації в післявоєнні роки республіканського тресту «Укрвітамінпром».

І в подальшому винахідницька діяльність співробітників відділу була пов'язана з потре-

бами життя і спрямована на розробку нових технологій одержання біологічно активних речовин, передусім вітамінів, або на створення нових препаратів, призначених для лікування певних захворювань і корекції метаболічних порушень в організмі людини та тварин.

Біотехнологічні розробки

Започаткований у відділі акад. Р. В. Чаговцем біотехнологічний напрям досліджень, поряд із фундаментальними дослідженнями, продовжувався впродовж всього періоду його існування, незалежно від того, хто його очолював. І це свідчить, що винаходи не беруться з «нізвідки», вони базуються на попередніх фундаментальних дослідженнях, започаткованих Вчителем. Так, учень Р. В. Чаговця А. Г. Халмурадов під час роботи ще над кандидатською, а потім і над докторською дисертацією довів, що β-піколін та його комплексні солі є повноцінними заміниками нікотинової кислоти в раціоні тварин, але набагато дешевшими [1]. Було розроблено технологію синтезу цинкової солі β-піколіну [2] і на основі цієї речовини зроблено спробу налагодити випуск препарату «Корнік», але технологія виявилась не досить вдалою.

Ще один учень Р. В. Чаговця – Г. В. Донченко, на той час науковий співробітник (в подальшому – член-кореспондент НАН України) – поряд із фундаментальними дослідженнями біохімії вітаміну Е та убіхінону опікувався проблемою одержання біологічно активних речовин із відходів рибної промисловості. За договором про науково-технічне співробітництво

Інституту біохімії АН УРСР із Тихоокеанським інститутом рибного господарства та океанографії (ТНРО) Міністерства рибного господарства СРСР (1978–1991 рр.) [3] він був керівником проекту. Саме в рамках співробітництва було розроблено технології одержання із відходів переробки риби таких біологічно активних речовин, як *холестерол* та *убіхінон*. Ці розробки було захищено відповідними патентами [4, 5].

У подальшому внаслідок багаторічних (1965 – 1980 рр.) фундаментальних досліджень біологічної дії *α -токоферолу* (вітаміну Е), його природних метаболітів та синтетичних похідних на вміст і функціонування *убіхінону* (Q) в тканинах різних видів тварин за Е-гіповітамінозу було експериментально доведено високу Е-вітамінну біологічну ефективність синтетично одержаних *коротколанцюгових природних метаболітів вітаміну Е* [6]. У зв'язку з цим було досліджено понад 30 синтетичних похідних і аналогів *α -токоферолу*, синтезованих в Інституті органічної хімії АН УРСР, Інституті хімічної фізики Російської академії наук (м. Москва) та відібрано за основними показниками Е-вітамінної активності найефективніші коротколанцюгові аналоги вітаміну Е, які не поступаються активністю вітаміну Е фармакопейного. Аналог вітаміну Е – *C_6 - α -токоферол* виявився саме таким представником нового покоління Е-вітамінних препаратів і високоактивним метаболітом *α -токоферолу* в організмі людини і тварин. На ці роботи було отримано авторське свідоцтво Державного комітету СРСР зі справ винаходів і відкриттів «Е-вітамінная кормовая добавка» [7].

Відомо, що *α -токоферол* (вітамін Е) є найефективнішим ендogenous антиоксидантом. Однак в Україні не було і зараз немає джерел для його синтезу, а вітамін Е, що вироблявся з імпоротної сировини, коштував дорого та й випускався в незначній кількості. Тому у 1980–1982 рр. за ініціативою Г. В. Донченка та хіміка А. А. Свищука спільно з робітниками АТ «Київський вітамінний завод» (КВЗ) проводилась робота з удосконалення технології одержання *C_6 -аналога α -токоферолу*, активність якого в подальшому перевірялась за різних умов і на різних об'єктах. Внаслідок цієї роботи було розроблено унікальну технологію одержання вискоефективного похідного – метаболіту вітаміну Е з вкороченим бічним ланцюгом –



Член-кор. НАН України, д.б.н., професор
Донченко Георгій Вікторович

α -токоференацетату (α -ТАС₆) [8], яка дозволяє шляхом використання нової, дешевшої і чистої сировини та середовища для синтезу здешевити процес, скоротити час технологічного циклу, підвищити вихід препарату і значно зменшити утворення побічних продуктів. Наразі цей метод відновлений у відділі к.б.н. О. І. Кузьменком.

На основі α -ТАС₆ у відділі було створено кілька препаратів, призначених, по-перше, для заміни вітаміну Е в кормах тварин і, по-друге, для використання в лікуванні певних патологічних станів (захворювань), про що мова йтиметься далі.

Відомо, що *β -каротин* у великій кількості міститься в моркві. Він є попередником *вітаміну А*, хімічний синтез якого є досить дороговартісним. Значення вітаміну А, як й інших вітамінів для здоров'я людини, важко переоцінити [9]. Співробітники групи к.б.н. Чернухіної Л. О., які в той час під керівництвом Г. В. Донченка досліджували механізм дії вітаміну А, поставили собі за мету одержати з моркви екстракт β -каротину і створити на його основі біологічно активні препарати. Так, у відділі було розроблено і запропоновано спосіб переробки моркви [10], який дозволяє найефективніше використати та надовго консервувати біологічно активні сполуки моркви і значно спростити схему їх одержання. Створена безвідходна технологія дозволяє одержати два харчових продукти – *морквяний сік* і *кароти-*

нову олію зі значним вмістом бета-каротину, вітамінів E та K. Також було запропоновано використовувати відходи виробництва (олійний шрот) як кормову добавку, яка містить вільні амінокислоти, каротин, вітаміни E та K. Подальше вдосконалення цього способу дозволило спростити схему технології і використовувати некондиційну сировину, що значно здешевило процес, підвищило вміст каротину в цільових продуктах і збагатило їх іншими жиророзчинними вітамінами [11]. На одержаний препарат – олійний розчин β-каротину, вітаміни E і K із моркви – було отримано знак для товарів і послуг «Карателька» та рекомендовано до виробництва. Його було запропоновано використовувати в ретиноло- та каротинотерапії. Слід також зазначити, що розроблений під керівництвом Г. В. Донченка комплексний олійний препарат «Карателька» за результатами Всеукраїнського конкурсу в 2003 р. увійшов в перелік 100 найкращих препаратів України.

Ефективними продуцентами деяких водорозчинних вітамінів є мікроскопічні гриби – мікроміцети. Біотехнології, засновані на використанні цих продуцентів для виробництва вітамінів, найчастіше є більш екологічними і економічними, ніж хімічний синтез. Тому досить плідним виявилось започатковане ще акад. Р. В. Чаговцем співробітництво між відділом біохімії вітамінів Інституту біохімії (ІБХ) і відділом фізіології і систематики мікроміцетів Інституту мікробіології та вірусології (ІМВ), яким на той час керувала член-кор. АН УРСР В.Й. Білай. До цього співробітництва з часом приєдналися Науково-виробниче об'єднання «Вітаміни» (м. Москва) та Інститут мікробіології Узбецької АН (м. Ташкент) після того, як колишній завідувач відділу біохімії вітамінів ІБХ А.Г. Халмурадов очолив в Узбекистані цей інститут.

Чому саме мікроміцети?

Виявилось, що мікроміцети є унікальним і зручним біотехнологічним об'єктом: вони мають об'ємний міцелій, збагачений багатьма, зокрема й унікальними, біологічно активними речовинами, який легко відфільтрувати, екстрагувати і сушити. Він підходить для розробки технологій одержання як індивідуальних очищених біологічно активних речовин, так і кормових та харчових добавок на основі біомаси

грибів і культурального середовища. До того ж, змінюючи склад інкубаційного середовища і додаючи до нього попередники певних речовин, можна значно підвищити ефективність продуцента. Саме цей аспект був одним із перших напрямів співробітництва науковців Києва, Москви і Ташкента. Мова йшла про селекцію продуцентів окремих вітамінів, зокрема тіаміну та коензимів NAD і CoA [12–14]. На основі цих розробок співробітниками НПО «Вітаміни» в подальшому було розроблено та запатентовано технологію одержання кристалічного препарату CoA. Але одержання очищених індивідуальних речовин – трудомісткий процес, який потребує значних фінансових інвестицій. Водночас за селекції нетоксичних штамів грибів кормові і навіть харчові добавки можна одержувати переробкою їхнього міцелію або культуральної рідини, які містять повноцінні протеїни, збагачені вітамінами та коензимами.

Вдосконалення раніше запропонованих розробок із пошуку і селекції активних продуцентів вітамінів і коензимів дозволило створити вітамінно-протеїнові кормові добавки, використовуючи гриби роду *Fusarium*, ефективність яких було підтверджено багатьма дослідженнями. Вдалою виявилася ідея співробітників щодо спільного культивування двох штамів, що є активними продуцентами різних вітамінів або різних фрагментів молекули вітаміну. Висока біологічна активність одержаних в разі такого культивування препаратів обумовлена значною кількістю вітамінів групи B та їхніх коензимних форм, зокрема нікотинової, пантотенової кислот, тіаміну, біотину і рибофлавіну, а також незамінних амінокислот – лізину і триптофану. Декілька варіантів таких препаратів захищено патентами [15,16]. Зокрема, білково-вітамінний продукт, одержаний внаслідок спільного культивування атоксичних штамів грибів *Fusarium sanbucinum* ІМВ F – 100011 і *Mycelia sterilia* (white) ІМВ F – 100014» [16], автори рекомендували використовувати не тільки для виробництва кормових добавок, але й у харчовій промисловості та косметології. Неочікуваним ефектом цього методу є те, що за сумісного культивування двох вищезазначених штамів утворюється біомаса грибів із підвищеним вмістом вітамінів B₁, B₃, B₅, B₉, E, Q₁₀ порівняно з використанням відповідних монокультур.

Розробка комплексних препаратів на основі вітамінів для сільського господарства

Розвиток науки молекулярної вітамінології, в цілому, та багаторічні фундаментальні дослідження регулювального впливу вітамінів на ключові ланки клітинного метаболізму, проведені у відділі біохімії вітамінів і коензимів, зокрема, мали велике значення для пошуку нових фармакологічних засобів та створення комплексних вітамінних і амінокислотних препаратів (добавок) для відгодівлі сільськогосподарських тварин, що забезпечують збереження поголів'я, збільшення їхньої маси, а також зниження вартості кормів.

Ідея створення комплексних вітамінних препаратів із включенням до складу амінокислоти метіоніну бере початок з блискучого відкриття співробітницею відділу к.б.н. Ц. М. Штутман (учениці акад. О. В. Палладіна). Працюючи під керівництвом Р. В. Чаговця над проблемою взаємодії обміну вітаміну Е та сірковмісних сполук, вона знайшла, що за введення в організм щурів в певному співвідношенні вітаміну Е та метіоніну спостерігається дуже істотна активація обміну метіоніну шляхом транссульфування та трансметилування і відповідно значне підвищення синтезу глутатіону [17]. Саме в певному співвідношенні! Колеги, які працювали поряд з нею, перевірили цей феномен у своїх дослідженнях і виявили, що композиція, яка була запропонована Ц. М. Штутман, здатна ефективно підвищувати в тканинах синтез АТФ, коферментів FAD та TDF, активність TDF-залежних ензимів, синтез протеїнів тощо. Результати цих досліджень, які було продовжено і в наступні роки, відображені в спеціальному збірнику «Вітаміни», присвяченому вітаміну Е [18] та в окремих статтях [19, 20]. Але перший патент на основі цієї концепції був створений, коли перед відділом було поставлено завдання вирішити питання годування риб, яких розводили в басейнах-охолоджувачах теплових електростанцій. Справа в тому, що за умов підвищеної температури та дефіциту кисню в організмі риб спостерігалось накопичення ліпідів, деформація скелета, зупинка росту. Оскільки на той час у відділі досліджували проблему регуляції ліпогенезу вітамінами, то у вирішенні поставленого завдання було використано саме цю концепцію.

До складу першої кормової добавки для риб увійшли вітаміни Е, В₁, РР, амінокислота метіонін та соль цинку (з урахуванням спостереження А. Г. Халмурадова щодо участі цинку в реалізації біохімічних функцій вітаміну РР) [21]. Умовна назва цієї добавки була «Тіаметок». Виробництво і випробування її відбувалося на базі рибного господарства Київської ТЕЦ-5 за участю авторів розробки, співробітників Інституту гідробіології НАН України та Московського науково-дослідного і проектно-конструкторського відділення Всесоюзного державного Інституту «Атоменергопроект» (м. Москва), при якому також було створено рибне господарство. Дослідження проводили на експериментальних базах цих інститутів, у водоймах-охолоджувачах Курської АЕС, а також в агрофірмі «Прут» (с. Турка Івано-Франківської області). Результатом успішного випробування стало створення ще однієї кормової добавки для риб («Тіаметок-1») [22] і кормової добавки для великої рогатої худоби [23] (умовна назва – «Біометок»). До вже згаданої раніше композиції «Добавка к кормам для рыб» (вміст компонентів було змінено несуттєво) увійшла нова сполука – біомос, яку одержували за спеціальною технологією харківського вченого А. М. Бескровного з бадилля томатів або кори дуба і яка значно підвищувала ефективність цих кормових добавок.

Препарат «Кормовая добавка для крупного рогатого скота» [23], під назвою «Біометок», містить вітаміни В₁, РР, Е, метіонін, цинк, біомос-ВЖ у певних пропорціях. Він призначений для інтенсифікації росту тварин, підвищення життєстійкості організму. «Біометок» стимулює активність оксидоредуктазних реакцій, біоенергетичний обмін і біосинтез протеїнів, реакції транссульфування та трансметилування, підвищує імунну відповідь і знижує ліпогенез (попереджає ожиріння), ефективно підвищує життєздатність і стійкість організму до дії негативних факторів середовища. Введення цього препарату-добавки телятам сприяло підвищенню лактації на 13,5% і збільшенню приросту маси тіла однорічних телят на 28–40%. Ця кормова добавка може успішно використовуватись у практиці промислового розведення сільськогосподарських та промислових тварин (телят, свиней, норок тощо) і риб у різноманітних умовах їх утримання. Слід зазначити, що сво-

го часу цією розробкою зацікавився голова агрофірми «Прут» (с. Турка) Івано-Франківської області В.М. Вишиваник. За його ініціативою у 1989–1990 рр. в с. Турка за участю ІБХ було організовано *опорний пункт*, до якого входив цех із виробництва препарату «Біометок». Організацією цього цеха від ІБХ опікувались к.б.н. Ю. М. Пархоменко, І. Ю. Черниш і В. А. Богуславський. Деякий час на *опорному пункті* працювала напівпромислова установка з виробництва вищезазначеного препарату, а його випробування проводили на поголів'ї великої рогатої худоби агрофірми «Прут».

Розпад агропромислового комплексу та міжреспубліканських зв'язків, який став наслідком розпаду СРСР, відсутність вітчизняного виробництва компонентів препарату, наповнення ринку України імпортованими препаратами і відсутність зацікавленості у створенні умов для вітчизняного виробника з боку керівництва країни не дало можливості впровадити виготовлення і застосування цих унікальних та універсальних препаратів.

Така сама доля спіткала й розробки білково-вітамінних препаратів, створених на основі культивування мікроміцетів роду *Fusarium* [15, 16]. Про виробництво цих препаратів велися попередні домовленості з *Обухівським заводом біопрепаратів*, але вони були перервані після переходу заводу у власність компанії «*Стирол*». Між тим численні, в тому числі теперішні, випробування показали ефективність цих препаратів у підтриманні життєздатності і підвищенні продуктивності низки сільськогосподарських та промислових тварин, птахів, риб тощо [24, 25].

Отже, важливим напрямом прикладних розробок відділу біохімії вітамінів і коензимів була розробка кормових добавок для тварин, які забезпечують збільшення їхньої маси, збереження поголів'я, а також зниження вартості кормів. Повертаючись до історії цього питання, слід ще раз наголосити, що такі роботи було розпочато ще у 60-ті рр. під керівництвом Р. В. Чаговця і А. Г. Халмурадова [2], продовжено у 70–80-ті, коли Г. В. Донченком із співробітниками було запатентовано першу кормову добавку з Е-вітамінною активністю [7] і продовжено у 90-ті, коли співробітники відділу розробили ще два препарати з вітаміном Е: «Кормова добавка для птиці» [26, 27] і кормова добавка для птиці «Мінердімс» [28].

«Кормова добавка для птиці» [26, 27], яка містить вітамін Е та диметилсульфоксид (ДМСО) у співвідношенні 18,75:50,00, підвищує накопичення вітамінів Е і А та підвищує *сукцинатдегідрогеназну активність* у тканині печінки порівняно з додаванням у корм лише вітаміну Е. Встановлено, що ДМСО не впливає на активність сукцинатдегідрогенази, але значно посилює дію вітаміну, що виражається в зниженні вмісту пероксидів, гальмуванні процесів автоокислення, підвищенні рівня енергетичного обміну в тканинах, активації транспортування вітаміну Е завдяки збільшенню проникності клітинних мембран. Отже, склад запропонованої добавки для корму птиці дозволяє знизити вдвічі дозу вітаміну Е без втрати його біологічної ефективності. Було показано, що запропонована кормова добавка, яка містить вітамін Е і ДМСО, насправді дає можливість одержати збільшення маси і підвищення життєстійкості птахів, але, на жаль, вона не відновлює порушення опорно-рухової функції у разі *дисхондроплазії* (ДХП) бройлерів.

Кормова добавка для птиці «Мінердімс» [28] – це той винахід, який належить до виробництва кормової добавки з метою лікування ДХП бройлерів. Для цієї хвороби характерні деструктивні зміни хрящової тканини з відшаруванням епіфіза на проксимальному кінці стегнової та великої стегнової кісток, відсутністю мінералізації кісткової тканини, що супроводжується порушенням опорно-рухової функції, затримкою росту, зниженням маси тіла і обмеженим строком життя бройлерів. Етіологія ДХП не відома. Але низка авторів вважає, що ця хвороба пов'язана з порушенням мінерального обміну через зміну в раціоні *співвідношення кальцію до фосфору* з перевагою фосфору, а також порушенням балансу електролітів.

За прототип винаходу автори прийняли кормову добавку, яка містить вітамін Е і ДМСО, запропоновану раніше [26]. Завданням винаходу було розробити нову форму кормової добавки для птиці, яка б дозволяла введенням мікроелементів разом із ДМСО забезпечити мінералізацію кісткової тканини та відновлення рухливості бройлерів за ДХП і, таким чином, підвищити приріст маси тіла тварин та збереження їхнього поголів'я. Це завдання було вирішено додаванням до ДМСО *солей калію, магнію і заліза в певних концентраціях*.

Експериментальні дослідження, проведені на бройлерах, показали, що надлишок у раціоні фосфору з порушенням співвідношення між кальцієм і фосфором супроводжується видаленням з організму солей кальцію, заліза, калію, і це призводить до затримки мінералізації кісткової тканини. *Запропонована авторами кормова добавка стабілізує порушений баланс мікро- і макроелементів за ДХП бройлерів у разі її вживання впродовж семи діб.*

Технологія виробництва кормової добавки «Мінердімс» проста і готова до впровадження на підприємствах України за підтримки держави або приватних інвесторів.

Розробка комплексних препаратів на основі вітамінів для медицини

Потреба у таких препаратах продиктована самим життям, коли стреси, дефіцит протеїнів, неякісне харчування, забруднення довкілля тощо призводять до зростання «стертих», важко ідентифікованих форм вітамінної недостатності. Внаслідок цього порушується клітинний метаболізм, має місце ослаблення імунної системи, порушення процесів біосинтезу біологічно активних сполук, зниження процесів детоксикації. Введення в раціон людини того чи іншого вітаміну, або навіть повного набору всіх вітамінів не завжди може нормалізувати зруйновані ланки обміну речовин хоча б завдяки нестачі в організмі протеїнів, які беруть участь в їх транспортуванні.

Саме спостереження Ц. М. Штутман [17] і подальші наукові дослідження та перші прикладні розробки стали основою для створення через декілька років медичних препаратів «Метовітан» [29] та «Кардіовіт» [30], про які детальніше йтиметься нижче. А зараз слід обговорити теоретичні засади створення таких препаратів. Ідея щодо активації ендогенного синтезу TDF (кокарбоксілази) за введення в організм *тіаміну* і заміна, таким чином, ін'єкційного препарату «Кокарбоксілаза» виникла значно раніше [20], ніж був оформлений патент. Поштовхом для зародження такої ідеї було спостереження, зроблене дослідниками, що TDF, який складав основу фармакопейного, досить дорогого препарату «Кокарбоксілаза», не здатен без руйнування проникати крізь клітинні мембрани. До складу «Кардіовіту», на

відміну від «Метовітану», не входить вітамін РР, а частку вітаміну В₁ (тіаміну) збільшено.

Це також враховувалось і під час створення комплексних вітамінних препаратів, призначених для стимулювання ендогенного біосинтезу *убіхінону*. Протягом багатьох років, починаючи з роботи над кандидатською дисертацією, а потім вже над докторською, власні наукові дослідження Г. В. Донченка як науковця були спрямовані на систематичне і всебічне дослідження широко розповсюдженого хінону з коензимною функцією – *убіхінону (Q)*. Одержані результати було відображено в монографії «*Биохимия убихинона (Q)*» [31], яку в 1991 році було відзначено премією імені академіка О. В. Палладіна Національної академії наук України. Дослідження з вивчення біохімії *убіхінону* і його ролі в організмі ссавців продовжувались у відділі до останнього часу.

Дослідження біоенергетичного обміну в організмі людини та тварин, а саме його біологічної ролі та механізму дії позамітохондріального *убіхінону* привели до розробки *способу відновлення та активації ендогенних систем біосинтезу і функціонування убіхінону в організмі* [32], створення комплексного препарату для підвищення внутрішньоклітинного енергетичного обміну в організмі [33] під торговельною назвою «*Енерговітам*» [34]. Спосіб підвищення вмісту *убіхінону (Q)* в організмі введенням комплексного препарату попередника Q – *параоксibenзойної кислоти (ПОБК)* разом із медіатором синтезу – *вітаміном E, метіоніном і ДМСО* виявився найефективнішим порівняно з відомими препаратами екзогенного Q. Він стимулює ендогенний синтез Q шляхом підсилення власних біосинтетичних ресурсів організму тварин (на відміну від екзогенних його препаратів), що є принципово новим та найперспективнішим і раціональним підходом.

Отже, на основі багаторічних фундаментальних досліджень у галузі молекулярної вітамінології співробітниками відділу було розроблено концепцію і підхід до створення нового покоління комплексних препаратів природних біологічно активних сполук, дія яких спрямована на поновлення і активацію біохімічних/функціональних систем організму, ушкоджених дією негативних факторів довкілля, побуту, стресу тощо.

А тепер детальніше зупинемося на деяких із цих практичних розробок медичного призначення.

Карателька. Особливістю препарату «Карателька» [10, 11] є те, що каротин пов'язаний з рослинними жирами, які добре засвоюються і забезпечують організм ненасиченими жирними кислотами, має антиатеросклеротичну дію. Разом із цим «Карательку» можна застосовувати в комплексному лікуванні термічних, хімічних і променеви опіків, обмороженнях, пораненнях тощо. Ефективність препарату підтверджено відділом дієтології клінічних досліджень медичних препаратів Інституту екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя і лабораторією гігієни харчування УНГЦ Міністерства охорони здоров'я України, а також іншими клінічними дослідженнями.

«Карателька» виготовляється в готовій жиророзчинній формі та дозволена для масового використання в дитячих установах і колективах, санаторно-курортному харчуванні дітей і дорослих, для вітамінізації харчування спортсменів. Завдяки збагаченню біологічно активними речовинами, передусім, попередником вітаміну А – β -каротином, препарат «Карателька» покращує зір, зміцнює нервову систему, захищає організм від стресів, відновлює сили, виявляє імуномодулювальні та радіопротекторні властивості, нормалізує обмінні процеси в організмі, знижує ризик виникнення онкологічних і серцево-судинних захворювань, захищає організм на рівні клітини, зміцнює імунітет, поліпшує дихання клітин печінки.

Випуск харчової добавки до їжі під зареєстрованою торговою маркою «Карателька» здійснює ТОВ НВП «Бровари». Понад 10 років фахівці науково-виробничої компанії «Бровари» спільно з відділом біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України працювали над впровадженням інноваційних технологій і *ноу-хау* у виробництво цього продукту. На сьогодні ця найсучасніша технологія переробки каротиновмісної сировини впроваджується в рамках Національної програми «Діти України».

Розвиток фундаментальних досліджень механізмів біологічної дії вітаміну А (ретинолу) дозволив співробітникам відділу водночас розробити високочутливий імунохімічний ме-

тод визначення ретинолзв'язувальних протеїнів плазми крові. Спільно з Інститутом удосконалення лікарів МОЗ України одержано авторське свідоцтво «Способ прогнозування ефективності ретинолтерапії» [35].

І знову повернемося до коротколанцюгового аналога вітаміну Е – α -ТАС₆, про який йшлося на початку статті і на основі якого у відділі зроблено кілька важливих розробок медичного призначення

Співробітниками відділу біохімії вітамінів і коензимів в експерименті показано, що одержаний ними α -ТАС₆ не поступається α -токоферолу за антиоксидантною активністю; до того ж він є дешевшим і виготовленим із вітчизняної сировини. А як *антиоксидант* він виявляє високу ефективність у разі інгібування процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) як у тканинах, так і в мітохондріях печінки. Його дія на мітохондрії виявляється за значно нижчих концентрацій порівняно з вітаміном Е.

Саме тому було запропоновано використовувати α -ТАС₆ як препарат, який має високу *антиоксидантну активність* і може бути застосований для усунення змін, пов'язаних з активацією процесів ПОЛ за променевої хвороби, стресу, злоякісних новоутворень, ішемії, гіпоксії, інтоксикацій, туберкульозу та ін. [36, 37]. Відомо, що *туберкульоз* як захворювання є інфекційним запальним процесом, який супроводжується зміною структури біологічних мембран, порушенням процесів переокислення ліпідів і тканинного дихання. Існуючі способи лікування туберкульозу легенів вже не запобігають утворенню масивних вогнищ ураження на початковому етапі лікування та достатньому обмеженню зон казеозного некрозу.

За участю співробітників відділу І. В. Кузьменко, Є. І. Сулова, О. Р. Пененко, М. Т. Клименко, В. П. Маковецького, В. О. Панасика, Г. В. Донченка та співробітників Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. акад. Ф. Г. Яновського доведено, що комплексне введення ізоніазиду і масляного розчину похідного вітаміну Е – α -ТАС₆ у добовій дозі 4-6 мг/кг маси тіла протягом 28 днів спричинює більш виражений протитуберкульозний ефект, що виявляється в посиленні протизапальної та протисклеротичної дії [37].

У відділі також вперше показано *протипухлинну та антиметастатичну* дію коротколанцюгового похідного вітаміну Е – α -ТАС₆ у разі

його введення як ще до утворення пухлини, так і на стадії чіткої візуалізації пухлини карциноми Льюїс у мишей лінії C57BL6 та карциносаркоми Уокер у щурів Wistar [38]. Показано посилення протипухлинної дії цисплатину за його спільного введення разом з α -ТАС₆, а також виявлено значне підвищення виживання тварин та зниження нефротоксичності цисплатину за цих умов. На відміну від вітаміну Е фармакопейного, його коротколанцюговий метаболіт α -ТАС₆ виявився надзвичайно активним інгібітором розвитку та росту онкоклетин. Тобто в експериментах доведено, що α -ТАС₆ може застосовуватись як самостійний лікарський засіб для профілактики і лікування онкологічних захворювань, так і для підвищення ефективності існуючих хімотерапевтичних засобів.

Із випробування ефективності α -ТАС₆ в лікуванні катаракти почалося співробітництво Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України з Інститутом очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України (м. Одеса). Разом зі співробітниками цього інституту І. П. Метелициною та М. Ф. Леусом співробітниками відділу біохімії вітамінів і коферментів І. В. Кузьменко, Г. І. Дрожжиною під керівництвом Г. В. Донченка було розроблено спосіб профілактики і лікування катаракти, який дозволяє шляхом перорального введення біологічно активного похідного вітаміну Е – α -ТАС₆ запобігти розвитку катаракти на початкових стадіях та знизити вартість лікування [39]. Було доведено більш виражений захисний ефект у разі введення відповідного аналога вітаміну Е порівняно з вітаміном Е фармакопейним.

Новий спосіб має суттєві переваги, які забезпечують поліпшення стану кришталика на самому початку катарактогенезу, тобто на етапі прекатаракти. Це особливо важливо, оскільки катаракта розвивається дуже повільно, а уповільнення дегенерації протеїну кришталика на самому ранньому етапі цього захворювання визначає успіх його профілактики та подальшого лікування. Відзначено пролонговану антикатарактогенну дію препарату після закінчення курсу лікування. Окрім того, спосіб відрізняється простотою розробленого курсу лікування та малими лікарськими дозами порівняно з існуючими способами.

Враховуючи той факт, що саме стресіндуковане підсилення вільнорадикальних

процесів окислення відіграє провідну роль у виникненні і прогресуванні *серцево-судинних захворювань*, у відділі було проведено дослідження впливу аналога вітаміну Е на структурно-функціональний стан кардіоміоцитів тварин з експериментальною гіперхолестеринемією. На основі результатів таких досліджень було запропоновано використовувати препарат α -ТАС₆ як адаптоген і ефективний засіб для профілактики та лікування стресових станів [40], який виявляє більш виражену активність порівняно з вітаміном Е (α -ТФА) під час стресів, зумовлених гіпоксією, гіповітамінозом, інтоксикацією і холестеринозом.

Препарат «МЕТОВІТАН». Розробка була запатентована як «Препарат для підвищення життєстійкості організму» [29]. Вже пізніше, коли перспектива втілення препарату в життя стала реальнішою, було зареєстровано свідоцтво на товарний знак «МЕТОВІТАН» [41]. Кількісне співвідношення компонентів препарату (вітамін Е – α -токоферолацетат, вітамін РР – нікотинамід, нікотинова кислота або інше його похідне, вітамін В₁ – тіамінхлорид або тіамінбромід, сіль цинку – цинк хлористий, оцтовокислий або сульфат, метіонін) обґрунтовано фундаментальними дослідженнями. Завдяки синергічній дії компонентів препарату на вузькі ланки клітинного метаболізму (має місце ефективніше перетворення метіоніну шляхом транссульфування і трансметилування) в тканинах відбувається підвищення синтезу глутатіону, дуже важливого компонента системи антиоксидантного захисту, що обумовлює виражену детоксикуючу та гепатопротекторну дію препарату. Додатковий ефект дії препарату – активація синтезу біологічно активних форм вітамінів як тих, що входять до його складу, так і ендогенних вітамінів, а також підвищується засвоєння екзогенних вітамінів із шлунка завдяки активації транспортувальних систем. Крім того препарат сприяє зниженню синтезу і накопичення жиру в тканинах.

На підставі результатів проведеного доклінічного вивчення препарату «Метовітан» було зроблено висновки щодо напрямку його використання:

1. Препарат «Метовітан» виявляє виражену детоксикуючу та гепатопротекторну дію і може бути рекомендований для лікування та профілактики захворювань і токсичних ура-

жень печінки (хронічний гепатит, ураження токсичними речовинами, зокрема токсичними лікарськими засобами), гепатитів різного походження, для використання в період реабілітації хворих на алкогольну та наркотичну залежність, у післяопераційний період, за опіків, після важких захворювань, а також у схемі лікування цукрового діабету.

2. Препарат «Метовітан» сприяє активації тканинного обміну в усіх органах за ішемії і може бути рекомендований як додатковий засіб для профілактики та лікування метаболічних порушень у них. У процесі доклінічного випробування виявлено здатність препарату активувати в серцевому м'язі синтез біологічно активної форми вітаміну B_1 -тіаміндифосфату (кокарбоксілази) і убіхінону, що разом з активацією реакцій енергетичного обміну вказує на перспективу використання його для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

3. Препарат «Метовітан» активує біохімічну систему антиоксидантного захисту організму, стимулює біосинтез протеїнів, позитивно впливає на імунну систему організму, що, в цілому, веде до підвищення життєстійкості організму до несприятливих умов. Він може успішно використовуватись як профілактичний засіб під час епідемій інфекційних захворювань, зокрема грипу, а також у разі нервових розладів.

4. Препарат «Метовітан» здатен значно підвищувати працездатність організму та його захисні властивості і може бути рекомендований до використання в практиці підготовки спортсменів, у разі роботи людей в несприятливих умовах (підвищена температура, розряджена атмосфера, загазованість та ін.), за підвищених фізичних і розумових навантажень, для лікування дистрофії, що розвивається за нестачі в їжі протеїнів.

Аналогів препарату немає ні в нашій країні, ні серед вітамінних препаратів, які імпортуються в Україну.

Показана нетоксична дія препарату та послаблення побічної дії токсичних лікарських препаратів.

Препарат «КАРДІОВІТ». Про передумови створення препарату «Кардіовіт» для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань» вже згадувалось раніше [30].

У складі препарату «Кардіовіт» є *вітамін B_1* (тіамінхлорид або – бромід), *вітамін E*

(α -токоферолацетат), *хлорид, сульфат* або *ацетат цинку і метіонін*. Сприяє активації ендogenous синтезу тіаміндифосфату (кокарбоксілази) в тканинах завдяки синергічній активуючій дії α -токоферолу (вітаміну E), метіоніну і цинку на обмін у тканинах сірковмісних сполук, до яких належить і тіамін (вітамін B_1). Також як і «Метовітан» препарат «Кардіовіт» активує клітинний обмін, завдяки чому підвищується ефективність використання не тільки вітаміну B_1 , який входить до складу запатентованого препарату, але й інших ендogenous вітамінів, а також підвищується засвоєння вітамінів із продуктів харчування активацією транспортувальних систем. Ефективність препарату «Кардіовіт» в експерименті перевіряли на двох модельних патологіях: *гіпоксична гіпоксія* та *інфаркт міокарда* із застосуванням п'ятьох композицій препарату. Проведені дослідження підтвердили те, що заявлений препарат, інтенсифікуючи ендogenous синтез тіаміндифосфату, значно покращує стан серцево-судинної системи. Також показано його нешкідливість і позитивну дію на виживання тварин у несприятливих умовах.

Новий препарат має певні переваги перед «Кокарбоксілазою». По-перше, якщо основною складовою субстанції «Кокарбоксілази» є *тіаміндифосфат*, транспорт якого крізь клітинні мембрани є проблематичним і відбувається тільки після його дефосфорилування, то до складу нового препарату входить вільний *тіамін* (тіамінхлорид, тіамінбромід або інша форма вітаміну B_1), який легко проникає крізь клітинні мембрани і негайно фосфорилується. По-друге, композиція препарату «Кардіовіт» підібрана таким чином, що він *стимулює ендogenous синтез тіаміндифосфату* і, взагалі, *активує обмін тіаміну*. Вищенаведені принципові переваги нового препарату щодо прототипу показано під час доклінічного вивчення його специфічної дії. Крім того, на відміну від «Кокарбоксілази», препарат вводиться в організм не внутрішньом'язово, а *per os* у вигляді таблеток або капсул. Тобто вартість готової форми нового препарату може бути значно (на порядок) нижчою, ніж ампульованого препарату «Кокарбоксілаза».

Торговельну марку препарату «Кардіовіт» зареєстровано [42]. Аналогів препарату в світі немає. Свого часу разом з Київським вітамінним заводом проводилась підготовча робота для за-

провадження цього препарату у виробництво. Маркетингові дослідження, проведені відповідною службою заводу, виявили величезну потребу населення в такому препараті. Але подальша приватизація заводу і перепродаж його декілька разів зруйнували всі домовленості і плани.

Препарат «ОКОВІТАМ». На основі препарату «Метовітан» у відділі було запатентовано ще один «Спосіб лікування катаракти» [43] у вигляді очних крапель. Це певним чином виготовлений розчин препарату «Метовітан», сукупність компонентного складу якого виявляє синергічну дію за активації внутрішньоклітинного обміну і перетворенні вітамінів у біологічно активні форми, чим попереджає розлади енергетичного обміну камери ока та тканин кришталіка, що призводить до погіршення його прозорості. Препарат захищено торговельною маркою «ОКОВІТАМ» [44].

Спосіб відрізняється простотою розробленого курсу лікування і малими лікувальними дозами. Крім того, використання в заявленому препараті складових вітчизняного виробництва знижує як його собівартість, так і вартість лікування в цілому, а менша концентрація препарату порівняно з тим, що застосовується в способі – прототипі («Офтан катахром»), знижує витрату вихідних компонентів для його виготовлення. Доклінічні випробування, а також дослідження, проведені на добровольцях на базі клініки Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України (м. Одеса), виявили високу ефективність препарату і його нетоксичність. Встановлено, що на стадії ранніх помутнінь запропонований спосіб є ефективнішим порівняно із застосуванням широко відомого «Офтан катахрому». Використання препарату «ОКОВІТАМ» не лише стабілізує патологічний процес, але й зменшує наявні катарактальні зміни на стадії прекатаракти та початкової катаракти.

Препарат «ЕНЕРГОВІТАМ». Ефективність дії препарату [33] показано на моделях вітамін *E-гіповітамінозу* (модель дефіциту коензиму Q₁₀) та *адриаміциніндукованої кардіоміопатії*. За дії препарату збільшується скорочувальна активність міокарда, зменшується величина діастолічного тиску, зростає величина коронарного потоку в старих тварин.

Препарат «Енерговітам» може бути рекомендований для попередження вікових по-

рушень біоенергетичних процесів, надмірної інтенсифікації процесів окислення ліпідів і протейнів та як регулятор стану мітохондріальної пори змінної проникності.

Порівняно з існуючими препаратами-аналогами екзогенного фармакопейного убихінону (Q₁₀) препарат «Енерговітам» є значно дешевшим, простішим у виробництві; на відміну від препаратів Q₁₀, він не спричиняє пригнічення систем ендogenous синтезу убихінону після припинення введення препарату, яке спостерігається за введення фармакопейного убихінону і яке призводить до необхідності подальших курсів убихінонової терапії.

Препарат «Енерговітам» захищено свідоцтвом на товарний знак [34]. Завершено його доклінічні випробування та планується впровадження на підприємствах України.

Спосіб лікування і профілактики демієлінізаційних захворювань центральної і периферичної нервової системи

Останнім часом у відділі на основі багаторічних фундаментальних досліджень розроблено композицію вітамінів і мінеральних речовин, яка виявляє антиоксидантний та цитопротекторний ефект на клітини головного мозку шурів в умовах експериментального алергічного енцефаломієліту. До складу композиції увійшли біологічно активні речовини: *вітаміни D₃, E, B₁, B₂, B₆* та *нікотинамід*; *ліпоева та ліноленова кислоти*; *мінерали Mg, Zn та Se*, які є компонентами обміну речовин в організмі і які виявляють синергічні й нейропротекторні властивості.

Розроблений засіб для лікування й профілактики та спосіб лікування й профілактики аутоімунних демієлінізаційних та нейродегенеративних захворювань центральної і периферичної нервової системи (розсіяного склерозу) після клінічних випробувань може бути використаний для профілактики та уповільнення розвитку імунного дисбалансу та нейродегенеративних змін у хворих на демієлінізаційні та нейродегенеративні захворювання, зокрема розсіяного склерозу [45].

Окрім вищезазначених досягнень у царині фундаментальних досліджень і практичних розробок невід'ємною частиною роботи відділу біохімії вітамінів і коензимів завжди було створення нових методів. Так, результатом ранніх

розробок групи співробітників відділу під керівництвом Г. В. Донченка є створення низки нових оригінальних методів кількісного аналізу вітамінів А, Е, каротину, холестеролу, 7-дегідрохолестеролу, сквалену, убіхінону та його циклічного ізомеру – убіхроменолу; метод виділення мітохондрій із клітин мозку й печінки; метод кількісної авторадіографії, технологія одночасного одержання препаратів убіхінону, холестеролу та фосфоліпідів із морських організмів і продуктів їх переробки тощо. Ці наукові розробки захищено авторськими свідоцтвами, патентами [4, 5]. Використання розроблених методів значно знизило трудомісткість і підвищило ефективність та точність досліджень компонентів неомілюваної фракції тканин тварин, дозволило проводити одночасне комплексне вивчення досліджуваних сполук.

У відділі було також розроблено методи з визначення біологічно активних форм водорозчинних вітамінів [46, 47].

Всі ці методи вже стали класичними; вони широко використовуються у відповідних профільних науково-дослідних інститутах України та за її межами, в тому числі і в роботі Випробувального біологічного центру (ВБЦ ІБХ), який було створено в Інституті біохімії у 90-ті роки.

Перспективи практичного використання розробок відділу

Харчова добавка «**Карателька**» вже виготовляється ТОВ НВП «Бровари» в рамках національної програми «Діти України» в готовій жиророзчинній формі та дозволена для масового використання в дитячих установах і колективах, санаторно-курортному харчуванні дітей і дорослих, для вітамінізації харчування спортсменів.

Втілення в життя препаратів (кормових добавок і медичних засобів) на основі α -ТАС₆ гальмується відсутністю в Україні і, взагалі, в світі промислового виробництва цієї речовини. Розроблена співробітниками відділу технологія одержання препарату [8] наразі готова для впровадження у виробництво. Складено і затверджено лабораторний регламент синтезу субстанції препарату та розроблено як масляну, так і суху (сипучу) форму препарату. Затверджено методику застосування препарату, технологічні умови (ТУ) на препарат та розроблено проект фармакопейної статті.

Актуальним залишається проведення клінічних випробовувань препарату.

Для впровадження у виробництво цього препарату досягнуто попередні домовленості з потенційними фірмами – виробниками: ПрАТ «Технолог» (м. Умань) і АТ «Лекхім» (м. Київ). Консолідація зусиль науковців Інституту біохімії та використання матеріальних і технологічних ресурсів виробників лікарських засобів могла би прискорити практичне впровадження у виробництво нового лікарського препарату на основі похідного вітаміну Е для потреб сучасної медицини, ветеринарії, сільського господарства та фармацевтичної промисловості. У перспективі можливий вихід на багатотоннажне його виробництво (350–400 т діючої речовини) для потреб не тільки України, але й інших країн.

Комплексні вітамінні препарати. Із описаних вище комплексних вітамінних препаратів найреальнішою є перспектива впровадження у виробництво препарату «**МЕТОВІТАН**». Наразі укладено ліцензійний договір між Інститутом біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України та ПрАТ «Технолог» (м. Умань) про надання виключної ліцензії на використання винаходу, захищеного патентом України № 39228 з метою його серійного виробництва та продажу. В травні 2015 р. закінчено другу фазу клінічного випробування препарату, який готується до виробництва на ПрАТ «Технолог». Подано заяву на офіційну реєстрацію препарату «**МЕТОВІТАН**» і зараз очікується видача дозволу на його виробництво та продаж. Але тільки після початку цього процесу розробку препарату можна вважати втіленою у виробництво.

Стосовно препаратів «**КАРДІОВІТ**», «**ОКОВІТ**», «**ЕНЕРГОВІТАМ**» та деяких інших слід зазначити, що за відповідної зацікавленості виробників та сприянні держави ці препарати можуть бути впроваджені на підприємствах України і зайняти гідне місце на ринку фармацевтичної продукції. Звичайно, вищезазначене стосується і кормових добавок, більшість з яких є закінченими розробками, готовими до втілення у життя. Але для цього в країні має бути зацікавленість виробників і керівників профільних міністерств країни.

Узагальнюючи наведену в цій статті інформацію, слід відмітити, що сьогодні відділ біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України фактич-

но залишається єдиним науковим центром із вітамінології в Україні. На основі одержаних експериментальних даних із вивчення біохімії водо- і жиророзчинних вітамінів вченими відділу було розроблено інноваційні технології і створено нові засоби для медицини, сільського господарства, харчової і хімічної промисловості.

Ці пропозиції захищено майже 40 патентами і авторськими свідоцтвами СРСР та України на відкриття, більшу частину з яких отримано після 1991 р., тобто після набуття незалежності України. Але реалії теперішнього часу в нашій країні складаються таким чином, що надбання науки дуже важко впроваджувати у виробництво як через повну відсутність зацікавленості з боку виробників, так і за рахунок відсутності державної підтримки в цілому.

References

1. Khalmuradov A. G. On metabolism of nicotinic acid and 3-methylpyridine in animal tissues and its regulation. 1974. Avtoref. dis. ... doct. biol. nauk. Kiev, 44 p. (In Russian).
2. Khalmuradov A. G., Chagovets R. V., Chumakov Yu. I. On the use of β -picelene and its complex salts as the substitute of nicotinic acid in fodder diet of animals. Registration Certificate of State Committee on Inventions and Discoveries of the USSR No 40988 of October 11, 1963. (In Russian).
3. Danilova V. M., Vynogradova R. P., Komisarenko S. V. Inventive activities of the Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine in 1925-1990. Brief historical essay. *Ukr. Biochem. J.* 2015; 87(2): 163-175. (In Ukrainian).
4. Application for invention, 950393 USSR, M. Cl.³ A 61 K 35/56. Method of cholesterol production / Donchenko G.V., Akulin V.N., Epshtein L.M., Polishchuk I.L., Boguslavsky V.A., Mishulin I.F. (USSR); No 3213673/28-13; appl. 01.12.80; publ. 15.08.82, Bull. No 30. (In Russian).
5. Application for Invention, 950394 USSR, M. Cl.³ A 61 K 35/60, C 07 G 7/026. Method of ubiquinone production / Donchenko G.V., Epshtein L.M., Akulin V.N., Polishchuk I.L., Mishulin I.F., Boguslavsky V.A. (USSR); No 3212982/28-13; appl. 05.12.80; publ. 15.08.82, Bull. No 30. (In Russian).
6. Donchenko G. V., Metalnikova N. P., Kruglikova G. O., Chagovets R. V. Study of vitamin E interrelation with ubiquinone biosynthesis. *Dopov. AN Ukr. SSR.* 1980; (9): 68-70. (In Ukrainian).
7. Application for Invention, 1014556 USSR, M. Cl.³ A 23 K 1/16. Vitamin E fodder additive / Donchenko G.V., Svishchuk A.A., Kovalenko V.N., Kuzmenko I.V., Makovetsky V.P., Yaremenko V.V., Sivachek T.E., Payenok S.M. (USSR); No 3262095/30-15; appl. 12.03.81; publ. 30.04.83. Bull. No 16. (In Russian).
8. Pat. 21527 Ukraine, ICP⁶ A 61 K 31/355, C 07 D 311/72. Method of production of 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4'-methyl-3-pantenyl)-6-acetoxychroman / Svishchuk O.A., Donchenko G.V., Danevich O.I., Borutska Z.P., Kuzmenko I.V., Kosenko M.V., Kirei Z.M., Klimenko K.P., Borodina L.O., Makovetsky V.P., Andriychuk P.Ye., declarants and patent owners SC "Kyiv Vitamin plant", Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 950731894; appl. 07.07.95; publ. 28.02.00. Bull. No 1. (In Ukrainian).
9. Parkhomenko Yu. M., Donchenko G. V. Vitamins in human health. Kyiv: Naukova dumka, 2012. 124 p. (In Ukrainian).
10. Pat. 21107 Ukraine, ICP⁶ A 23 L 1/212. Method of carrot processing / Donchenko G.V., Chernukhina L.O., Kostenko Yu.V., Chetyrkin S.V., Yefimenko I.R., Yarotsinsky A.B.; declarants and patent owners Donchenko G.V., Chernukhina L.O., No 97031178; appl. 17.03.97; publ. 31.10.98. Bull. No 5. (In Ukrainian).
11. Pat. 10035 A Ukraine, ICP⁶: A 23 L 1/302, A 23 K 1/14, C 09 B 61/00. Method of processing of carotene-including raw material / Donchenko G.V., Chernukhina L.O., Boguslavsky V.A.; declarant and patent owner Donchenko G.V. No 93090861; appl. 30.12.92; publ. 15.08.00. Bull. No 3. (In Ukrainian).
12. Khalmuradov A. G., Gulyamova T. G., Suprun S. M. On the methods of NAD biosynthesis in cells of fungus *Fusarium sambucinum*. *Dopov. AN USSR.* 1991; 312(6): 1483-1486. (In Russian).
13. Suprun S. M., Parkhomenko Yu. M. Micromycetes – promising producers of some coenzymes. *Microbiol. Zhurn.* 1994; 56(4): 89-90. (In Russian).
14. Application for Invention, No 1091557A USSR, ICP⁶C12N7/20,9/20. Strain of fungus – *Fusarium sambucinum* Fuck var minus Wr, F-199 – pro-

- ducer of coenzyme A with constitutive synthesis of pectinases / Khalmuradov A.G., Parkhomets P.K., Klimenko A.P., Chichkovskaya G.V., Bilay V.Y., Suprun S.M., Kopelevich V.M., Pomortseva N.I., Tsibulskaya M.I. (USSR) declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine and Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of NAS of Ukraine, No 3504184/28-13; appl.10.09.82, regist. 08.01.1984, DSP. (In Russian).
15. Pat. 15475 Ukraine, ICP⁶ A 01 K 67/04, A 01 K 61/00. Vitamin-coenzyme preparation / Parkhomenko Yu.M., Suprun S.M., Aleksenitser M.L., Isaeva N.M., Kyrychenko I.O., Zhdanova N.M., Donchenko G.V.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 93070707; appl. 05.04.93; publ. 26.02.99. Bull. No 1. (In Ukrainian).
 16. Pat. 90403 Ukraine, ICP⁹ C12P 39/00, C12N 1/06. Method of production of protein-vitamin product on the basis of fungi *Fusarium sambucinum* IMB F-100011 and *Mycelia sterilia* (white) IMB F 100014⁷ / Donchenko G.V., Parkhomenko Yu.M., Suprun S.M., Kuchmerovska T.M., Kharkevych O.S., Kurchenko I.M., Aretynska T.B.; declarants and patent owners Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of NAS of Ukraine. No a200814529; appl. 17.12.2008; publ. 26.04.2010. Bull. No 10. (In Ukrainian).
 17. Shtutman Ts. M., Chagovets R. V., Artiukh V.P. . Role of vitamin E in methionine metabolism in the rat liver *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 1971; 43(2): 210-214. (In Ukrainian).
 18. Vitamins: Biochemistry of vitamin E and selen. Coll.8 / Ed R. V. Chagovets; Kiev: Naukova Dumka, 1975. 168 p. (In Russian).
 19. Parkhomenko Yu. M., Chernysh I. Yu., Donchenko G. V., Khalmuradov A. G. Introduction of vitamin premix into the diet of animals with intensified lypogenesis. *Vestnyk Sel'skochozjajstvennoj Nauki.* 1988; 388(2): 63-67. (In Russian).
 20. Parkhomenko Yu. M., Chernysh I. Yu., Protasova Z. S., Donchenko G. V. Increase of efficiency of thiamine use under its introduction into organism jointly with methionine and vitamin E. *Probl. Nutrition.* 1992; 1: 45-48. (In Russian).
 21. Application for Invention, No 1053811 A USSR, ICP⁵ A 23K 1/16; A 01K 61/00. Addition to fodder for fish / Parkhomenko Yu.M., Khalmuradov A.G. No 42; appl. 08.10.81, regist. 15.11.1983. Bull. 42. (In Russian).
 22. Pat. 1439760 USSR, ICP⁴ A 01 K 61/00. Addition to fodder for fish / Yakovenko EYa., Parkhomenko Yu.M., Farberov V.T., Donchenko G.V., Shatunovsky M.I., Chernysh IYu., Beskrovny A.M., Protasova Z.S. (USSR); declarants and patent owners Palladin Institute of Biochemistry and Scientific-Research Sector of S.Ya. Zhuk All-Union Design-Prospecting and Scientific-Research Institute Hidroproect. No 4205486/28-13; appl. 03.03.87, regist. 22.07.88. DSP. (In Russian).
 23. Application for Invention, 1669099 USSR, ICP⁵ A 23 K 1/16, 1/175. Fodder additive for cattle / Parkhomenko Yu.M., Yakovenko E.Ya., Donchenko G.V., Farberov V.T., Vyshivanik M.V., Slobodyan V.M., Chernysh I.Yu., Beskrovny A.M. No 4635558/15; appl. 14.12.88, regist. 08.04.91. DSP. (In Russian).
 24. Pat. 29868U Ukraine, ICP⁶ A23 K 1/18. Method of feeding laying quails / Ibatullin I.I., Otchenashko V.V., Aretynska T.B., Trokoz V.O., Donchenko G.V., Suprun S.M.; declarants and patent owners National Agrarian University. No u200711883; appl. 29.10.2007; publ. 25.01.2008. Bull. No 2. (In Ukrainian).
 25. Pat. 107127 Ukraine, ICP (2014.01) A23K 1/00, A01K 67/04 (2006.01), C12P 39/00, C12R 1/77 (2006.01). Vitamin-protein fodder additive / Melnychuk M.D., Donchenko G.V., Suprun S.M., Aretynska T.B., Trokoz V.O., Maksin V.I., Chernysh O.A., Kravchenko O.O., Kaplunencko V.G., Kosinov M.V.; declarant and patent owner National University of Life and Environmental Science of Ukraine. No a201303078; appl. 12.03.2013; publ. 25.11.2014. Bull. No 22. (In Ukrainian).
 26. Application for Invention, 1748782 USSR, ICP⁵ A23K1/16. Fodder additive for poultry / Kuzmenko I.V., Shemet R.S., Martynenko G.N., Klimenko V.P., Donchenko G.V. (USSR). No 4867953/15; appl. 27.07.90; publ. 23.07.92. Bull. No 27. (In Russian).
 27. Pat. 13349 Ukraine, ICP⁵ A 23 K 1/16. Fodder additive for poultry / Kuzmenko I.V., Shemet R.S., Martynenko G.N., Klimenko K.P., Donchenko G.V.; declarants and patent owners

- Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Dnepropetrovsk Research Veterinary Station of Poultry Diseases of the Institute of Experimental and Clinical Medicine, National Academy of Agrarian Sciences. No 4867953/SU; appl. 27.07.90; publ. 28.02.97. Bull. No 1. (In Ukrainian).
28. Pat. 20605 Ukraine, ICP⁶: A23K 1/16. Fodder additive for poultry MINERDIMS / Shamet R.S., Donchenko G.V., Kuzmenko I.V., Martynenko G.N.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine.- No 97031023; appl. 07.03.1997; publ. 15.06.2001. Bull. No 5. (In Ukrainian).
 29. Pat. 39228 Ukraine, ICP⁷ A 61 K 33/30, A 61 K 31/197, A 61 K 31/355, A 61 K 31/455, A 61 K 31/51, A 61 P 3/02. Drug for increasing organism viability / Donchenko G.V., Parkhomenko Yu.M., Protasova Z.S., Kovalenko V.M., Danevich O.I., Kozhakina I.P., Chernysh I.Yu., Fedoseyeva-Borodina L.O.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 98073888; appl. 17.07.98; publ. 15.06.01. Bull. No 5. (In Ukrainian).
 30. Pat. 20877 A Ukraine, ICP⁷ A 61 K 31/51, A 61 K 31/255, A 61 K 31/315, A 61 K 31/355, A 61 P 9/00. Drug CARDIOVIT for therapy and prophylaxis of cardiovascular diseases / Donchenko G.V., Parkhomenko Yu.M., Protasova Z.S., Kirei M., Danevich O.I.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 96062506; appl. 25.06.96; publ. 07.10.1997, expounding. (In Ukrainian).
 31. Donchenko G. V. Biochemistry of ubiquinone (Q); AS of Ukr.SSR, Institute of Biochemistry. Kiev: Naukova Dumka, 1988. 240 p. (In Russian).
 32. Pat. 73433 Ukraine, ICP⁷ A 61 K 31/192, A 61 K 31/355, A 61 P 3/00. Method of restoration and activation of endogenic systems of ubiquinone biosynthesis and function in the organism / Donchenko G.V., Kuzmenko I.V., Petukhov D.M., Klimenko K.P.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 2004010275; appl. 14.01.04; publ. 15.07.2005. Bull. No 7. (In Ukrainian).
 33. Pat. 82639 Ukraine, ICP⁶ A61K 31/355, A61K 31/10; ICP⁸ A61K 31/133, A61P 39/00. Complex drug for increasing intracellular energy metabolism in the organism / Donchenko G.V., Kuzmenko I.V., Kuchmenko O.B., Petukhov D.M.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No a200610264; appl. 26.09.2006; publ. 25.04.2008. Bull. No 8. (In Ukrainian).
 34. Trademark certificate for commodities and services of» No 206395; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No m2014094814; appl. 10.07.2014, publ. 10.12.2015. Bull. No 23. (In Ukrainian).
 35. Pat. 1706625 USSR, A61K31/595. Method for predicting efficiency of retinoltherapy / Myasoedov D.V., Vyunitskaya L.V., Chernukhina L.A., Donchenko G.V.; declarant and patent owner Kyiv State Institute for Advanced Medical Studies. No 4674785/4; appl. 05.04.90; publ. 23.01.1992. Bull. No3. (In Russian).
 36. Pat. 24682 A Ukraine, ICP⁶ A 61 K 31/355. Antioxidant / Donchenko G.V., Kuzmenko I.V., Kovalenko V.M., Klimenko K.P., Voloshina O.S., Shayakhmetova G.M.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 97073579; appl. 16.10.97; publ. 15.05.02. Bull. No 5. (In Russian).
 37. Pat. 3493 Ukraine, ICP⁶ A61K 31/355. Method for lung tuberculosis therapy / Kuzmenko I.V., Suslov Ye.I., Penenko O.R., Klimenko K.P., Makovetsky V.P., Panasik V.O., Donchenko G.V.; declarants and patent owners Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Acad. Yanovsky Ukrainian Institute of Phthisiology and Pulmonology. No 4944114/SU; appl. 13.06.91; publ. 27.12.94. Bull. No 6-1. (In Ukrainian).
 38. Pat. 23977 A Ukraine, ICP⁶ A61K 31/00, A61K31/355. Growth inhibitor of malignant tumors / Donchenko G.V., Kholodova Yu.D., Kuzmenko I.V., Klimenko K.P.; declarant and patent owner Donchenko G.V. No 96104083; appl. 29.10.1996; publ. 31.08.98. Bull. No 4. (In Ukrainian).
 39. Pat. 20026 Ukraine, ICP⁶ A61F 9/00, A61K 31/355, A61P 27/12. Method for cataract prophylaxis and therapy / Metelitsyna I.P., Kuzmenko I.V., Drozhzhina G.I., Leus M.F., Donchenko G.V.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 97031023; appl. 07.03.1997; publ. 15.06.2001. Bull. No 5. (In Ukrainian).
 40. Pat. 59010 A Ukraine, ICP⁶ A61K 31/355; ICP⁷ A 61 K 31/355. Method for organism protection from the influence of stress effects / Donchenko G.V., Mkhitaryan L.S.,

- Kuzmenko I.V., Kuchmenko O.B., Zvaid F.R.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 2002129731; appl. 05.12.02; publ. 15.08.03. Bull. No 8. (In Ukrainian).
41. Trademark certificate for commodities and services of METOVITAN No 103914; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No m200708746; appl. 31.05.2007; publ. 10.03.2009. Bull. No 5. (In Ukrainian).
42. Trademark certificate for commodities and services of KARDIOVIT No 28679; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No m2000073045; appl. 17.07.2000; publ. 11.02.2008. Bull. No 3. (In Ukrainian).
43. Pat. 51723 Ukraine, ICP⁶ A 61 F 9/00. Method for cataract therapy / Metelitsyna I.P., Parkhomenko Yu.M., Kuzmenko I.V., Donchenko G.V.; Leus M.F.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No 99031455; appl. 16.03.99; publ. 16.12.02. Bull. No 12. (In Ukrainian).
44. Trademark certificate for commodities and services of OKOVITAM No 203597; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No m201409480 appl. 10.07.2014; publ. 10.09.2015. Bull. No 17. (In Ukrainian).
45. Pat. 109948 Ukraine, ICP (2014.01) A61P 25/28, 3/02, K33/04, 33/06, 33/30. Drug for therapy and prophylaxis and method for therapy and prophylaxis of autoimmune demyelination and neurodegenerative diseases of the central and peripheral nervous system (multiple sclerosis) / Pasichna E.P., Donchenko G.V.; declarant and patent owner Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. No a201400618; appl. 22.01.14; publ. 26.10.15. Bull. No 20. (In Ukrainian).
46. Parkhomenko J. M., Rybina A. A., Khalmuradov A. G. Separation of thiamine phosphoric esters on sephadex cation exchanger. *Methods in Enzymology*, Vol. 62, *Vitamins and Coenzymes*, p. D/ ed. by D. B. McCormic & L.D. Wright. N.Y.: Acad. Press, 1979. P. 59-62.
47. Khalmuradov A. G. Niacin (vitamin PP): *Experimental vitaminology*. Ed by Yu. M. Ostrovsky. Minsk: Science and Technology, 1979. P. 411-437. (In Russian).

Отримано 20.01.2016

Колектив авторів висловлює щире подяку провідному науковому співробітнику відділу біохімії вітамінів і коензимів, докт. біол. наук Ю. М. Пархоменко за уважне прочитання цієї статті, слушні зауваження і поради.