

ВИНАХІДНИЦЬКА ДІЯЛЬНІСТЬ ВІДДІЛУ РЕГУЛЯЦІЇ ОБМІНУ РЕЧОВИН ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ІМ. О. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАЇНИ

В. М. ДАНИЛОВА, Р. П. ВІНОГРАДОВА, І. Г. ЧЕРНИШ, Т. М. ПЕТРЕНКО

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

Статтю присвячено винахідницькій діяльності відділу регуляції обміну речовин Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України в контексті історії його створення, розвитку, а також наукової діяльності його засновника, академіка НАН України М. Ф. Гулого, його учнів і послідовників. Побіжно йдеться про практичні здобутки М. Ф. Гулого, які виявилися такими самими вагомими, масштабними та різноманітними, як і наукові. Детальніше проаналізовано практичні результати наукових розробок його учнів і послідовників, які спрямовано на вирішення практичних завдань медицини, харчової промисловості, сільського господарства і які, по суті, є продовженням ідей і задумів М. Ф. Гулого.

Ключові слова: практичні здобутки, Мікроцид, Карбоксилін, Медихронал, Коректин, ацидоз, гелікотестер.

Відділ регуляції обміну речовин було створено у 1988 р. на базі лабораторії тканинних білків, перейменованої у 1964 р. на відділ біосинтезу й біологічних властивостей білків. Засновником і керівником цього структурного підрозділу майже впродовж сорока років (1950–1987 рр.) був один із фундаторів вітчизняної біохімічної науки академік НАН України **Максим Федотович Гулий**.

З 1988 р. цей підрозділ, вже під назвою **відділ регуляції обміну речовин**, очолювали учні і послідовники М. Ф. Гулого – академік НАН та НААН України **Дмитро Олексійович Мельничук** і канд. біол. наук, ст. наук. співр. **Володимир Олегович Михайловський**. У 2007–2011 роках відділом керував докт. біол. наук, проф. **Микола Петрович Дмитренко**. Від 2011 р. обов'язки зав. відділу виконує канд. біол. наук, ст. наук. співр. **Сергій Григорович Шандренко**.

Слід наголосити, що Максим Федотович був унікальним ученим, увага якого впродовж довгої наукової діяльності була прикута до результативного, глибоко обґрунтованого теоретичного вирішення практичних завдань медицини, харчової промисловості та сільського господарства, що підтверджується всім його науковим життям. Аналіз винахідницької



Академік НАН України М. Ф. Гулий

діяльності М. Ф. Гулого було зроблено нами в попередній роботі [1]. В цій статті ми ще раз коротко зупинимось на її основних моментах, але детальніше проаналізуємо практичні результати наукових розробок його учнів і послідовників, які, по суті, є продовженням ідей і задумів Максима Федотовича.



Академік НАН України
Д. О. Мельничук



Професор
М. П. Дмитренко



Канд. біол. наук
С. Г. Шандренко

Відділ біосинтезу і біологічних властивостей білка розпочинав свою діяльність із вивчення структури, функціональних властивостей та біосинтезу протеїнів, в основному *ензимів тваринного і мікробного походження*.

У зв'язку з цим колективом співробітників відділу під керівництвом М. Ф. Гулого було розроблено методи виділення, очищення і кристалізації низки індивідуальних протеїнів. Кристалізація протеїнів, яка на той час вважалась найвищим ступенем їхнього очищення, сприяла досконалішому дослідженню структури і властивостей багатьох ензимів. Співробітниками відділу було не тільки удосконалено методи кристалізації протеїнів, але й вивчено властивості багатьох індивідуальних ензимів, а саме: *АТФ-аргінінкінази, фосфофруктокінази, альдолази, дегідрогенази-3-фосфорної кислоти, α -гліцерофосфатдегідрогенази, енолази і гемоглобіну*. Роботи, що були пов'язані з одержанням і дослідженням кристалічних протеїнів, визнано біохіміками всього світу.

Результати цих робіт стали підґрунтям для створення промислових технологій виробництва таких ензимів, як *глюкозооксидаза і каталаза з *Penicillium vitale**. Дослідження цих ензимів, розроблення технологій їх одержання і практичного застосування було одним із важливих питань багаторічної роботи відділу.

Ще у 1949 р. вперше глюкозооксидазу з *P. vitale* одержала канд. біол. наук Р. Г. Дегтяр і

до кінця 70-х років ХХ ст. цей ензим залишався одним із пріоритетних об'єктів вивчення у відділі. Науковці запропонували низку ефективних і досить простих методів одержання *глюкозооксидази* різного ступеня чистоти за різних умов культивування *P. vitale*, що забезпечило надійну методичну базу для виробництва ензиму в широких масштабах. Ці розробки захищено авторськими свідоцтвами СРСР [2–6].

Результатом спільної роботи співробітників Інституту мікробіології АН УРСР під керівництвом членів-кореспондентів АН УРСР М. М. Підоплічко і В. Й. Білай та співробітників Інституту біохімії АН УРСР під керівництвом академіка М. Ф. Гулого було розроблено і налагоджено виробництво медичного препарату «МІКРОЦИД», який за хімічною будовою є *глюкозооксидозою*. За його створення М. М. Підоплічко, В. Й. Білай, Е. Т. Сорені і М. Ф. Гулий в 1952 р. одержали державну премію СРСР. Цей матеріал детальніше висвітлено в нашій попередній статті [1].

Препарат *глюкозооксидази* також було запропоновано для клінічного визначення вмісту *глюкози* в біологічних рідинах та як стабільний реактив для ензимного аналізатора моносахаридів безперервної дії, що також захищено авторськими свідоцтвами СРСР [7, 8].

Зважаючи на велике господарське значення *каталази*, її дослідження у відділі мали переважно прикладну спрямованість і проводились

із розрахунку на перспективу для подальшого її масштабного промислового виробництва та використання.

Ще у 1965 р. під керівництвом М. Ф. Гулого із гриба *P. vitale* було одержано ензим *каталазу* в кристалічному стані (**Р. Г. Дегтяр, Л. В. Гудкова**), а наступні роботи, пов'язані з дослідженням цього важливого із фізіологічної точки зору і перспективного для практичного використання ензиму, було проведено **Л. В. Гудковою** і **Н. В. Латишко**. З'ясування структурних і фізико-хімічних особливостей *глюкозооксидази* і *каталази* з грибів дозволило розробити і впровадити у виробництво сучасні методи промислового одержання ензимів у високоочищеному стані, на які одержано авторські свідоцтва [9–13].

На основі дослідження властивостей *каталази* у відділі розроблено *метод пероксидазно-каталазного знебарвлення крові тварин*, який було широко впроваджено в практику на м'ясокомбінатах СРСР для одержання високоякісного харчового протеїну як джерела цінної добавки в ковбаси [14–16]. А для широкомасштабного виробництва *глюкозооксидази* і *каталази* з *P. vitale* було побудовано цех на Косарському спиртовому заводі Черкаської області, роботу якого, на жаль, зараз припинено.

«*За розроблення теоретичних основ та технології промислового виробництва і застосування високоочищених ензимів глюकोоксидази і каталази та створення на їх основі технології пероксидазно-каталазного знебарвлення крові як додаткового джерела харчового протеїну*» **М. Ф. Гулого** і **Р. Г. Дегтяр** було відзначено Державною премією УРСР в галузі науки і техніки у 1978 р.

Трохи пізніше співробітниками відділу створено спеціальний автономний, технологічно і екологічно чистий апарат для одержання кисню із застосуванням *каталази* і *пероксиду водню* [17].

Слід наголосити, що від початку створення відділу його фундаментальні і прикладні дослідження охоплюють надзвичайно широке коло проблем функціональної біохімії.

Впродовж 1970–1980-х років під керівництвом акад. М. Ф. Гулого проводилися також дослідження з метою з'ясування ролі вуглекислоти в регуляції обміну речовин у гетеротрофних організмів. Було доведено, що

вона є важливим метаболічним регулятором, впливаючи значною мірою на спрямованість та інтенсивність обміну речовин у тварин. Завдяки реакціям карбоксилування–декарбоксилування вуглекислота безпосередньо пов'язана із процесами енергетичного та пластичного обміну. За певних умов CO_2 здатна модифікувати структуру деяких протеїнів і пептидів, змінюючи їхні фізико-хімічні та каталітичні властивості. Загальновідомою є також важлива роль бікарбонатної буферної системи для підтримки кислотно-лужної рівноваги.

Проведені дослідження свідчать про певну залежність між рівнем фіксації CO_2 та інтенсивністю біосинтетичних процесів. Стимуляція реакцій карбоксилування сприяє посиленому синтезу протеїнів, ліпідів та інших сполук клітини, стабілізує функціонування циклу трикарбонових кислот

Отже, одержані результати кардинально змінили погляд на роль і місце вуглекислоти в обміні речовин у тварин. На підставі визначених закономірностей було розроблено загальні принципи та конкретні методи діагностики, профілактики і лікування захворювань у тварин, патогенетично пов'язаних із порушеннями кислотно-лужного гомеостазу. Зокрема, з метою підвищення продуктивності тварин у відділі було створено препарат «КАРБОКСИЛІН» і декілька його модифікацій (МП-15, МП-30), які виявились дуже ефективними. У разі згодовування «КАРБОКСИЛІНУ» тваринам збільшуються надой молока в корів під час лактації, а також приріст живої маси під час відгодівлі великої рогатої худоби, овець, свиней, птиці.

Ці наукові розробки і результати втілення їх у практику тваринництва відзначено Державною премією УРСР в галузі науки і техніки в 1985 р. – «*За розробку і впровадження в практику препаратів, які підвищують продуктивність сільськогосподарських тварин і птиці*». Лауреатами Державної премії України стали **М. Ф. Гулий** і **Д. О. Мельничук**.

Для потреб медичної практики після деякої модифікації препарату «КАРБОКСИЛІН» було запропоновано лікувальний засіб «НАМАЦИТ», який сприяє регенерації уражених тканин, нормалізує і посилює окисно-відновні та біосинтетичні процеси, забезпечує високий рівень функціонування циклу трикарбонових кислот завдяки інтенсифікації карбоксилуван-

ня, характеризується антигіпоксичними і антицидними властивостями. «НАМАЦИТ» виявився адаптогенним препаратом; він пройшов клінічні випробування і був рекомендований під назвою «Адаптогенний препарат» [18, 19].

Деяко раніше з метою інтегральної корекції метаболічних ацидозу і алкалозу у відділі було запропоновано спосіб, завдяки якому нормалізується кислотно-лужний стан і обмінні процеси в тканинах [20, 21].

У 90-ті роки у відділі регуляції обміну речовин під керівництвом М. Ф. Гулого було одержано нові дані щодо обміну *форміату* (мурашиної кислоти) у тканинах тварин [22]. Так, було виявлено новий шлях перетворення *форміату*, який метаболічно пов'язаний з обміном *лактату* і *ацетальдегіду*. З'ясувалось, що в печінці тварин може мати місце ензимна альдольна конденсація *форміату* і *ацетальдегіду* з утворенням *лактату*. Із печінки щурів виділено в очищеному стані та охарактеризовано ензим, який було названо *лактатсинтетаза*. Виявилось, що реакція має оборотний характер, тобто лактат у тканинах може ензиматично розщеплюватись на *ацетальдегід* і *форміат*. *Ацетальдегід* може перетворюватись у тканинах інтактних здорових тварин на *ендогенний етанол*, що до того часу не знаходило вичерпного пояснення. Одержані експериментальні результати дозволили Максиму Федотовичу сформулювати оригінальні і теоретично обґрунтовані уявлення щодо механізму розвитку алкогольної залежності і запропонувати ефективні засоби боротьби із цією патологією. Зокрема, було показано коригувальний вплив *форміату* і деяких інших низькомолекулярних сполук на обмін речовин під час алкогольної інтоксикації тварин і людини [23].

М. Ф. Гулий вважав, що *алкоголізм* є хворобою обміну речовин. Оскільки *етанол* у живому організмі перетворюється на токсичний *ацетальдегід*, який і сприяє сп'янінню, то звідси він зробив висновок, що *хронічний алкоголізм* пов'язаний з високим рівнем *ацетальдегіду* в організмі. А останньому притаманний накопичувальний ефект внаслідок повільного виведення його з організму. Саме тому *алкоголікам* не потрібні високі дози *етанолу*, бо для сп'яніння достатньо лише трохи його додати до того, що накопичено в організмі.

З огляду на все вищевикладене і було запропоновано механізм дії розробленого у відділі про-



тиалкогольного препарату «МЕДИХРОНАЛ», який містить компоненти, здатні зв'язувати *ацетальдегід* і сприяти його окисленню, тобто знімати алкогольну інтоксикацію. Складові компоненти препарату (*гліцин*, *глюкоза*, *форміат*) є природними метаболітами, внаслідок чого нормалізується обмін речовин, порушений за умов алкогольної інтоксикації.

У 1990 р. на «Спосіб лікування хронічного алкоголізму» було одержано авторське свідоцтво СРСР [24], а «Спосіб одержання антиалкогольного препарату «МЕДИХРОНАЛ» захищено патентом України у 1997 р. [25, 26].

Отже, співробітниками відділу регуляції обміну речовин Інституту біохімії НАН України під керівництвом академіка М. Ф. Гулого створено і доведено до промислового виробництва новий за своєю дією на організм фармацевтичний препарат «МЕДИХРОНАЛ», подвійний ефект якого забезпечує патогенетичну терапію і вторинну профілактику хронічного алкоголізму, а також дезінтоксикацію і вихід організму з абстинентного стану. Фармацевтичне підприємство ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» впровадило «МЕДИХРОНАЛ» у виробництво (за ліцензійним договором з Інститутом біохімії ім. О. В. Палладіна) і успішно випускає його в промислових обсягах. Наразі цей препарат можна вільно придбати в аптеках України.

Дослідження механізмів виникнення і розвитку *алкоголізму* і *наркоманії* показали, що ці обидві хвороби є хворобами порушення обміну речовин. Подібність формування багатьох проявів *алкоголізму* і *наркоманії*,

взаємозамінність алкоголю та деяких наркотичних речовин, відсутність абстинентного синдрому в разі заміни одного з них іншим свідчать про наявність загальних біохімічних ланцюгів у механізмах алкогольної та наркотичної залежності. Як і у разі впливу алкоголю, в тварин внаслідок тривалого використання морфіну спостерігались значні порушення окисно-відновних і біосинтетичних процесів. Співробітники відділу виявили певну нормалізацію порушених ланок обміну речовин за участю деяких природних сполук. Тому на основі експериментальних даних сумісної дії «МЕДИХРОНАЛУ» і «НАМАЦИТУ» було розроблено і запропоновано антинаркотичний препарат «МЕДИЦИТ». Останній виявився ефективним для лікування наркотичної залежності, але запровадити його у виробництво (до речі, як і препарат «НАМАЦИТ») до цього часу не вдалося, тому що фармацевтичні фірми України в сучасних економічних умовах не наважуються на цей крок, побоюючись збитковості.

Впродовж багатьох років у центрі наукових інтересів науковців відділу – вивчення шляхів та механізмів контролю за перебігом основних біоенергетичних і біосинтетичних процесів, пошук можливостей їх корекції у разі порушень різного генезу природними низькомолекулярними метаболітами.

Багато років у відділі регуляції обміну речовин досліджується роль колагену в патологічних процесах. *Колаген – це основний компонент сполучнотканинного матриксу*, який створює мікрооточення клітин усіх типів. Виявилось, що молекула колагену дуже чутлива до впливу багатьох чинників і відповідає на їхню дію різноманітними структурними змінами. Увагу дослідників відділу привернули результати дослідження колагену кісток у разі *лейкозу* та *за дії низьких доз радіації*. Так, було встановлено, що інкорпоровані радіонукліди та низькі дози зовнішнього опромінення в разі їхньої спільної дії зумовлюють структурні модифікації колагену кісток і шкіри тварин, що виявляється на рівні гідроксилування залишків лізину та проліну. Характер структурних порушень обумовлений величиною дозового навантаження на тварин.

Із літератури було відомо, що *сполучнотканинний матрикс*, особливо його інтегральна частина *колаген*, причетні до патогенезу *лейкозу*. Структурні аномалії, які призводять до

ушкодження мінералізації кісток відбуваються вже на ранніх доклінічних етапах розвитку захворювання. Співробітники відділу під керівництвом акад. М. Ф. Гулого показали, що на стадії розгорнутого лейкозу синтезується колаген, відмінний від свого нормального аналога за амінокислотним і субодичним складом, молекулярною масою, поверхневим зарядом та вмістом вуглеводної компоненти. Виникнення структурних змін у позаклітинному матриксі супроводжується порушеннями обміну речовин і вмісту в клітинах багатьох метаболітів. З'ясувалось, що введення тваринам деяких природних низькомолекулярних сполук блокує утворення β -компоненти колагену. Додавання цих метаболітів до культури клітин кісткового мозку хворих на лейкоз стимулює процеси диференціювання фібробластів в остеобласти та остецити і тому позитивно впливає на метаболічний стан клітини.

Виходячи з результатів власних досліджень і даних літератури, **М. Ф. Гулий, Т. Т. Володіна, Т. М. Печенова** та ін. у 1988 р. запропонували «Спосіб лікування ураженої кісткової системи за гострого лейкозу в дітей» [27]. Метою винаходу було скорочення строків лікування. Для цього додатково до комплексу традиційної терапії захворювання включають амінокислоту гліцин (по 8 г тричі на добу протягом 30 днів). Лікування цим способом проведено на 29 хворих на *лейкоз*, який супроводжувався порушеннями різного ступеня опорно-рухового апарату (моно- і поліартрити, остеопороз, компресійні переломи хребта та інші). Встановлено скорочення часу больового синдрому (6–13 замість 18–20 днів), у 75% хворих зменшились ознаки остеопорозу; на 50% знизилась кількість ускладнень хвороби; в усіх хворих спостерігалась часткова або повна клінічна реабілітація компресійних переломів хребта.

Отже, було підтверджено, що запропонований авторами спосіб лікування сприяє скороченню строку лікування, знижує процент інвалідизації з боку опорно-рухового апарату та підвищує ефективність терапії гострого лейкозу.

Враховуючи функції колагену як центру мінералізації кісткової тканини і зважаючи на його роль в лейкогенезі, співробітниками відділу під керівництвом акад. М. Ф. Гулого було створено лікувальний препарат «КОРЕКТИН» [28]. Це препарат комплексної дії, який містить гліцин

і полівінілпіролідон низькомолекулярний у співвідношенні 49 : 1. Препарат можна використовувати для лікування кісткових ушкоджень і гепатитів різного генезу як самостійно, так і в комплексній терапії у разі онкозахворювань, зокрема лейкозах.

«КОРЕКТИН» не є гормоном, він має високу фізіологічну активність щодо процесів остеогенезу і внутрішньоклітинного метаболізму, впливає на мінералізацію кісткової тканини та синтез колагену *de novo*, який становить органічну компоненту кісткової тканини, активує анаболічні процеси, нормалізує кислотно-лужну рівновагу, сприяє усуненню остеопорозу, початкових стадій деформуючого артрозу, нормалізує стан печінкової тканини за гепатитів, індукованих агресивною хіміотерапією під час лікування онкозахворювань, не спричинює алергічних реакцій, легко та швидко метаболізується, добре переноситься організмом людини у великих кількостях.

Препарат «КОРЕКТИН» пройшов клінічні випробування, які показали, що у 90% хворих висока ефективність препарату виявилась позитивною динамікою рентгенологічних ознак остеопорозу, відсутністю осалгій, арталгій, відновленням порушень рухових функцій, відсутністю суб'єктивних скарг. У жодного із хворих не було зареєстровано важких або побічних явищ, чи значного погіршення загального стану.

Застосування препарату «КОРЕКТИН» у комплексній хіміотерапії лейкозії забезпечує скорочення часу відновлення опорно-рухового апарату, сприяє скороченню строків виходу в ремісію і запобігає розвитку кісткових ушкоджень у процесі досягнення ремісії. Крім того, препарат «КОРЕКТИН» зменшує кровоточивість завдяки зниженню проникності судинної стінки та покращенню адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, забезпечує антибактеріальний захист організму, збільшуючи абсолютний вміст гранулоцитів в крові. Останнє особливо значимо в умовах лікування лейкозії цитостатиками.

Разом з Інститутом клінічної радіології Національного центру радіаційної медицини АМН України за дозволом Фармкомітету МОЗ України проведено другу стадію клінічних досліджень препарату «КОРЕКТИН – гранули» і встановлено ефективність препарату

для лікування й інших захворювань, зокрема печінки. Отже, препарат «КОРЕКТИН – гранули» виявляє не тільки самостійний ефект лікування, але й сприяє захисту організму від руйнівного впливу агресивних методів лікування онкохворих, про що свідчить нормалізація печінкових тестів (*активність трансаміназ, лужної фосфатази, тимолової проби* тощо). Препарат «КОРЕКТИН» отримав свідоцтво на товарний знак, дію якого продовжено до 2021 р. [29].

Таким чином, експериментально доведено, що в умовах онкогематології препарат «КОРЕКТИН» сприяє оптимізації гемопоезу, підвищує проліферативний потенціал і диференціацію стромальних фібробластів кісткового мозку хворих на лейкозії в бік остеобластної лінії. Із позитивним ефектом проведено доклінічні та дві стадії клінічних випробувань препарату. Показано, що «КОРЕКТИН» сприяє нормалізації стану кісткової та сполучнотканинної систем.

У 2013 р. на основі препарату «КОРЕКТИН» співробітники відділу розробили його модифікацію – «КОРЕКТИН-2», який, крім амінокислоти *гліцину*, містить також *лізин* і *N-ацетилцистеїн*. Експериментально доведено його ефективність щодо зменшення наслідків оксидативного і карбонільного стресів. Подано заявку на патентування препарату «КОРЕКТИН-2».

Від свого фундатора і вчителя академіка М. Ф. Гулого відділ регуляції обміну речовин успадкував ті напрями досліджень, які охоплюють широке коло проблем сучасної функціональної біохімії та молекулярної біології, що пов'язані з питаннями метаболічної регуляції фізіологічного стану тварин і людини. Це, передусім, дослідження шляхів і механізмів контролю за перебігом основних біоенергетичних і біосинтетичних процесів, пошук можливостей їх корекції в разі різних порушень природними низькомолекулярними метаболітами, такими як *вуглекислота, форміат, поліаміни, оксид азоту, активні форми кисню*, що є універсальними регуляторами метаболізму живого організму. Крім того, значна увага приділяється з'ясуванню ролі *ендогенних альдегідів, як регуляторів метаболізму*, а саме тих, що пов'язані зі змінами структури позаклітинного матриксу; з'ясовується роль цих низькомолекулярних сполук в життєзабезпеченні та функціонуванні різних протеїнів, апоптозу, канцерогенезу

тощо. Здійснюється пошук нових регуляторних механізмів обміну, які здатні посилювати захисні можливості організму.

Продовження робіт зі з'ясування ролі вуглекислоти, розпочаті під керівництвом М. Ф. Гулого, дали можливість його учневі і послідовникові **Д. О. Мельничуку** сформулювати *оригінальну концепцію метаболічної системи кислотно-лужного гомеостазу*, згідно з якою в підтриманні його рівня в нормі беруть участь широко відомі фізіологічні буфери. Істотну роль у цих процесах відіграють окремі ланки обміну речовин, під час яких у клітинах продукуються і утилізуються органічні сполуки, що характеризуються наявністю кислотних і лужних еквівалентів. У відповідь на порушення кислотно-лужної рівноваги в організмі змінюється напрям інтенсивності реакцій проміжного обміну. Фізіологічний сенс зазначених змін метаболізму полягає в регулюванні взаємоперетворень сильних органічних кислот і основ на слабші (або на нейтральні сполуки) і навпаки. Це забезпечує стабільність кислотно-лужного стану всередині клітини, що за значних коливань у середовищі вмісту H^+ , CO_2 і HCO_3^- , позитивно впливає на їхню життєздатність. Запропонована концепція забезпечення кислотно-лужного гомеостазу в клітинах дозволяє точніше оцінити реальний метаболічний статус організму та, в разі потреби, обрати найадекватніші шляхи його корекції.

На підставі встановлених закономірностей було розроблено загальні принципи та конкретні методи діагностики, профілактики і лікування захворювань у тварин, патогенетично пов'язаних із порушенням кислотно-лужного гомеостазу. Так, співробітники відділу під керівництвом Д. О. Мельничука розробили *способи діагностики, профілактики і корекції фізіологічного стану організму і ацидозу в курей* [30–33] та у великої рогатої худоби [34]. У відділі також було розроблено *кормову добавку для курей* [35] для лікування канібалізму (роздзьобування). Вона містить цитрат натрію, фосфат натрію однозаміщений, магній сірчанокислий, цинк сірчанокислий, амінооцтову кислоту. Раніше було запатентовано *спосіб одержання розчину бікарбонату натрію для лікування ацидозу* [36], який відрізняється тим, що з метою попередження виникнення побічних явищ за лікування додатково через стерильний водний розчин бікарбонату натрію пропускають CO_2 .

Співробітниками відділу регуляції обміну речовин Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України під керівництвом Д. О. Мельничука разом зі співробітниками кафедри біохімії Київського державного Інституту фізичної культури (зараз Національний університет фізичного виховання і спорту України, НУФВСУ) було проведено низку досліджень з метою покращення *фізичної підготовки і контролю фізичного стану спортсменів*. Результати цієї експериментальної роботи, яка стосується спортивної медицини, захищено авторськими свідоцтвами СРСР: «*Способ прогнозирования эффективности профилактики некомпенсированного молочнокислого ацидоза при физической нагрузке*» [37]; «*Способ определения режима тренировки пловцов*» [38]; «*Способ адаптации к физическим нагрузкам*» [39]; «*Способ оптимизации режима тренировки спортсмена*» [40]. Всі наведені винаходи призначено для підвищення витривалості організму спортсменів до довготривалого фізичного навантаження. Для цього автори вищезазначених розробок рекомендують проводити тренування спортсменів у поєднанні з прийомами *бікарбонатвмісної сольової суміші такого складу: гідрокарбонат натрію, цитрат натрію, сульфат магнію, сульфат марганцю, сульфат цинку*. Саме такі рекомендації було запропоновано тренерам при підготовці до змагань спортсменів різного рівня.

У подальшому вже під керівництвом д-ра біол. наук, проф. **М. П. Дмитренка** і канд. біол. наук, ст. наук. співр. **С. Г. Шандренка** співробітниками відділу розроблено композиції для *оздоровчого схуднення, профілактики і лікування наслідків нітрозативного стресу та нітрит/нітратної інтоксикації, лікування гелікобактеріозу шлунка*. Запропоновано також *новий метод і засіб для зменшення алкогольного с'яніння, інтоксикації, похмільного синдрому і наркотичної залежності за зловживання алкоголем*. На ці розробки одержано патенти на корисну модель [41 – 43].

Наразі в межах комплексної науково-технічної програми НАН України «**Сенсорні прилади для медико-екологічних та промислово-технологічних потреб: метрологічне забезпечення та дослідна експлуатація**» у відділі ведеться робота над проектом «*Впровадження в практику комплексу сенсорних пристроїв для діагностики*



гелікобактеріозу шлунка, непереносимості лактози та бронхіальної астми». Співробітниками відділу розроблено серію сенсорних приладів: «ГЕЛІКОТЕСТЕР» для діагностики гелікобактеріозу шлунка, «ЛАКТОЗОТЕСТЕР» – для визначення непереносимості лактози, «АСТМАТЕСТЕР» – для визначення ступеня важкості протікання бронхіальної астми, «ЕЛЕКТРОННА НЯНЯ» – індикатор вологи.

Успішно завершено сертифікацію виробу медичного призначення: «Апарат для неінвазивної експрес-діагностики гелікобактеріозу шлунка «Гелікотестер», ТУ У 26.5-05417288-010: 2014. Згідно з наказом Державної служби України з лікарських засобів від 22.01.2014 № 111 апарат «ГЕЛІКОТЕСТЕР» внесено до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення і дозволено для застосування на території України. Свідоцтво про Державну реєстрацію № 13543/2014. Налагоджується виробництво апарата «ГЕЛІКОТЕСТЕР» на профільному підприємстві та його впровадження в медичну діагностичну практику, що дозволить проведення профілактичних обстежень та ранньої діагностики гелікобактеріозу, зменшити частоту захворювання населення України на такі патології шлунка як гастрит, виразка, злоякісні новоутворення [44].

Завершуючи цей короткий огляд винахідницької діяльності відділу регуляції обміну речовин, доречно згадати вислів патріарха вітчизняної біохімічної науки, академіка НАН України М. Ф. Гулого: «Справжні фундаментальні дослідження, як правило, рано чи пізно приведуть до вирішення тих чи інших практичних завдань, які ставить перед людством життя». Ці слова повною мірою відповідають тій науково-практичній діяльності, яку гідно продовжують учні і послідовники Максима Федотовича.

ИЗОБРЕТАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОТДЕЛА РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ИНСТИТУТА БИОХИМИИ ИМ. А. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ

*В. М. Данилова, Р. П. Виноградова,
І. Г. Черныш, Т. Н. Петренко*

Института биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Статья посвящена изобретательской деятельности отдела регуляции обмена веществ Института биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины в контексте истории его создания, развития, а также научной деятельности его основателя, академика НАН Украины М. Ф. Гулого, его учеников и последователей. Кратко речь идет о практических достижениях М. Ф. Гулого, которые оказались такими же важными, масштабными и разнообразными, как и научные. Подробнее проанализированы практические результаты научных разработок его учеников и последователей, направленные на решение практических задач медицины, пищевой промышленности, сельского хозяйства и которые, по сути, является продолжением идей и замыслов Максима Федотовича.

Ключевые слова: практические достижения, Микроцид, Карбоксилин, Медихронал, Корректин, ацидоз, геликотестер.

**INVENTIVE ACTIVITY OF THE
DEPARTMENT OF METABOLISM
REGULATION OF THE PALLADIN
INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY OF
NAS OF UKRAINE**

V. M. Danilova, R. P. Vynogradova,
I. G. Chernysh, T. M. Petrenko

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

The article is devoted to the inventive activity of the Department of Metabolism Regulation of the Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine in the context of the history of its inception, development and the research activities of its founder, academician of NAS of Ukraine M. F. Guly as well as his students and followers. It briefly tells about practical achievements of M. F. Guly which were as significant, immense and diverse as his scientific accomplishments. The paper analyses in detail the practical results of scientific research of his students and followers aimed to solve practical problems of medicine, food-processing, agriculture, and which are essentially a continuation of the ideas and projects of M. F. Guly.

Key words: practical achievements, Microcidum, Carboxylin, Medikhranal, Korectin, acidosis, helicotester.

References

1. Danilova VM, Vynogradova RP, Komisarenko SV. Inventive activity of Maksym Fedotovych Guly, Academician of NAS of Ukraine. *Ukr Biochem J.* 2015; 87(3): 124-131.
2. A.C. 132017 SU, IPC 47h, 7 (132.017). Method for obtaining glucose oxidase. Pidoplichko NM, Bilay VI, Nikolskaya EA, Guly MF, Dehtyar RG., appl. 13.10.60, Bul. No 18.
3. A.C. 13216 SU, IPC HO 2k. Strain *Penicillium vitale* 1312/140, which produces glucose oxidase. Pidoplichko NM, Bilay VI, Nikolskaya EA, Guly MF, Dehtyar RG., publ. 10.11.62, Bul. No 23.
4. A.C. 2016 SU, IPC A 61k 30h, 6. Strain *P. vitale* Pidopl. et Bilai 1312/140, which produces glucose oxidase. Dehtyar RG, Pidoplichko NM, Bilay VI, Nikolskaya EA, Guly MF., appl. 13.07.63.
5. A.C. B 2017 SU, IPC C 12c 6a, 22/04. Method for obtaining glucose oxidase. Dehtyar RG, Pidoplichko NM, Bilay VI, Nikolskaya EA, Guly MF., appl. 13.07.63.
6. A.C. 1074137 SU, IPC³ C 12 N 9/04. Method for obtaining glucose oxidase. Guly MF, Dehtyar RG, Gudkova LV, Latyshko NV, Knopov VE, Sokolovsky VK, Krivchun AN, Belous GK, Belov NI. No 3345206/28-13; appl. 27.07.81; publ. 15.10.83.
7. A.C. 160618 SU, IPC G 01n, 42/3. Method for enzyme assessment of glucose in biological fluids. Guly MF, Dehtyar RG. No 808745/31-16; appl. 17.12.62; publ. 1964, Bul. No 4.
8. A.C. 1333712 A1 SU, IPC4 C 12 Q 1/26, 1/30. Method for preparation of reagent used in quantity test of glucose. Guly MF, Gudkova LV, Latyshko NV, Dehtyar RG, Khalyutkin AN, Biryukov VV, Itsygin CB.; applicant: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, Scientific and Production Company "Promavtomatika", No 4037230/31-13; appl. 17.03.86, publ. 30.08.87, Bul. No 32.
9. A.C. 204962 SU, IPC C 12k; 6a 22/04. Method for obtaining catalase and glucose oxidase enzyme preparations. Guly MF, Dehtyar RG, Chumachenko YV, Lototskaya LS, Pidoplichko NM, Nikolskaya EA, Bilay VI.; applicant: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, No 1098225/18-13; appl. 20.08.66; publ. 13.11.67, Bul. No 23, description publ. 15.01.68.
10. A.C. 353956 SU, IPC C 12d 13/10; C 07g 7/028. Method for isolation of purified catalase preparation. Dehtyar RG, Guly MF, Gudkova LB, Vakulenko VA.; applicant: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, No 1634957/28-13; appl. 19.03.1971; publ. 09.10.72, Bul. No 30, discription publ. 09.11.72.
11. A.C. 594172 SU (UA), IPC C 12 D 13/10. Method for obtaining catalase preparation. Guly MF, Dehtyar RG, Gudkova LV, Mironenko NI, Latyshko NV, Krivchun AN, Knopov VG.; applicants: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, Kosarsky spirtovyi zavod; No 2384104/28-13; appl. 21.07.76; publ. 25.02.78, Bul. No 7, description publ. 03.02.78.
12. A.C. 631530 SU, IPC C 12 D 13/10. Method for obtaining catalase glucose oxidase preparations. Guly MF, Dehtyar RG,

- Dolgiy NL, Nikolskaya EA, Yasinchuk NA, Say TF, Nadezhdina NG, Balagurak LM. No 2496287/28-13; appl. 14.06.77; publ. 05.11.78, Bul. No 41, description publ. 25.11.78.
13. A.C. 1450372 SU, IPC⁴ C 12 N 9/08, 9/00. Method for obtaining the fungal catalase. Guly MF, Dehtyar RG, Gudkova LV, Latyshko NV, Knopov VG, Sokolovsky VK, Krivchun AN, Belous GK., No 4164981/31-13; appl. 19.12.86; publ. 08.09.88.
 14. A.C. 580675 SU, IPC A 23J 1/106. Method for blood discoloration. Dehtyar RG, Bryzgin MI, Guly MF.; appl. 15.03.76.
 15. A.C. 506380 SU, IPC² A 23 J 1/06. A method of producing discolored blood. Mitsyk VE, Guly MF, Pokrovsky AA, Rudnitsky PV, Bilay VI, Osadchaya IF, Kostyuk EA, Levina LSh, Dehtyar RG, Levachev MI, Nikolskaya EA. No 2030547/28-13; appl. 31.05.74; publ. 15.03.76, Bul. No 10.
 16. A.C. 1387225 SU, IPC⁴ A 23 J 1/06. A method of producing discolored blood. Guly MF, Gudkova LV, Dehtyar RG, Eresko GA, Osadchaya IF, Timoschuk II, Kostyuk EA, Berezhnaya VI, Pavlenko VI.; No 3981551/30-13; appl. 10.12.85.
 17. Pat. 2022016 RU, IPC (1990.01) C 12 P 3/00, C 12 N 9/08. Method of producing oxygen. Gudkova LV, Latyshko NV, Dehtyar RG.; applicant and patent owner: Gudkova LV. (UA). No 4953470/13; appl. 11.06.91; publ. 30.10.94.
 18. Pat. 2070044 RU, IPC⁵ A 61 K 33/06, A 61 K 33/10, A 61 K 33/30, A 61 K 33/32. Method for obtaining the preparation that stimulates metabolic processes. Guly MF, Melnichuk DA, Stogniy NA, Shevtsova NF, Tischenko GN, Zagoriy VA, Denisov MD, Zabarskiy OSh, Tarakhovskiy ML, Tsyapkun AG, Denisova MF.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA); No 925064547; appl. 16.06.92; publ. 10.12.96, Bul. No 34.
 19. Pat. 13788 A UA, IPC⁵ A 61 K 33/06, A 61 K 33/10, A 61 K 33/30, A 61 K 33/32. Adaptogenic preparation and method of its obtaining. Guly MF, Melnichuk DA, Stogniy NA, Shevtsova NF, Tischenko GN, Zagoriy VA, Denisov MD, Zabarskiy OSh, Tarakhovskiy ML, Tsyapkun AG, Denisova MF.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA), Pharmaceutical Firm Darnitsa (UA); Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine (UA). No 93070757; appl. 10.03.93; publ. 25.04.97, Bul. No 2.
 20. Pat. 2014077 RU, IPC⁵ A 61 K 33/00. Preparation for the integral correction of metabolic acidosis and alkalosis. Melnichuk DA, Guly MF, Pakhomova VA, Skorik LV, Stogniy NA, Kryukova GN, Pakhomova OO, Gruzova IL, Verchenko II.; applicant and patent owner: Odessa Stomatology Research Institute, Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA). No 4338297/14; appl. 26.10.87; publ. 15.06.94, Bul. No 11.
 21. Pat. 3041 UA, IPC⁵ A 61 K 33/00. Preparation for the integral correction of metabolic acidosis and alkalosis. Melnichuk DA, Guly MF, Skorik LV, Pakhomova VA, Stogniy NA, Kryukova GN, Pakhomova OO, Gruzova IL, Verchenko II.; applicant and patent owner: Odessa Stomatology Research Institute, Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA). No 93300912; appl. 23.03.93; publ. 26.12.94, Bul. 5.
 22. Guly MF, Silonova NV. Various metabolic reactions of formate in animal tissues. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1987; 59(4): 29-35. (In Russian).
 23. Guly MF, Stogniy NA, Silonova NV, Shevtsova NF, Solodova EV. Correction with formate of metabolic disorders in alcoholic intoxication. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1990; 62(3): 107-111. (In Russian).
 24. A.C. 1591983 SU, IPC⁵ A 61 K 31/195, 33/00. Method of treatment of chronic alcoholism. Guly MF, Sinitskiy VN, Melnichuk DA, Stogniy NA, Revenok AD, Usherenko LS, Pechenova TN, Volodina TT, Sushkova VV, Shevtsova NV.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine. No 4365825/30-14; appl. 18.01.88; publ. 15.09.90, Bul. No 34.
 25. Pat. 13788 UA, IPC⁵ A 61 K 33/06, A 61 K 33/10, A 61 K 33/30, A 61 K 33/32. Adaptogenic preparation and method of its obtaining. Guly MF, Melnichuk DA, Stogniy NA, Shevtsova NF, Tischenko GN, Zagoriy VA, Denisov MD, Zabarskiy OSh, Tarakhovskiy ML, Tsyapkun AG, Denisova MF.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA), Pharmaceutical Firm Darnitsa (UA); Institute of Pediatrics, Obstetrics

- and Gynecology of NAMS of Ukraine (UA). No 3070757; appl. 10.03.93; publ. 30.06.98, Bul. No 3.
26. Pat. 15136 UA, IPC⁵ A 61 K 31/185, 31/195, 31/79. Method for producing of anti-alcohol drug Medikhronal. Guly MF, Melnichuk DA, Sinitskiy VM, Stogniy NA, Kovtun TV, Sionova NV, Shevtsova NF, Sushkova VV, Kasyanova NM, Zagoriy VA, Denisov MD, Zabarskiy OSh.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA), Pharmaceutical Firm Darnitsa. No 93007398; appl. 26.10.93; publ. 30.08.99, Bul. No 5.
27. A.C. 1621938 SU, IPC⁵ A 1 A 61 K 31/195. Method for treating bone diseases upon acute leukemia in children. Guly MF, Babeshko VG, Drozdova VD, Volodina TT, Pechenova TN, Sushkova VV, Dzvonkevich ND. No 4433137/14; appl. 30.05.88; publ. 23.01.91, Bul. No 3.
28. Pat. 74751 UA. IPC⁶ A 61 K 31/785; A 61 P 7/00; A 61 P 19/00; A 61 35/00; A 61 K 31/79. Pharmaceutical complex formulation Korectin and method for its obtaining. Guly MF, Komisarenko SV, Babeshko VG, Volodina TT, Bruslova KM, Drozdova VD, Petrun LM, Dzvonkevich ND, Pechenova TM, Chernyaev SV, Goncharuk PG, Marchenko LV.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine. No 2004 1210708; appl. 27.12.2004; publ. 16.01.2006, Bul. No 1.
29. Certificate of Ukraine for a trademark or service mark for Korectin No 37343; applicant and owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine. No 2001053247; appl. 29.05.2001; publ. 16.02.2004, Bul. No 2.
30. A.C. 1722465 SU, IPC⁵ A 61 B 10/00. Method for diagnosing of physiological state in chickens. Melnichuk DA, Petrun LM, Tishchenko GN. No 4775178/15; appl. 26.12.89; publ. 30.03.92, Bul. No 12.
31. A.C. 1722468 SU, IPC⁵ A 61 B 10/00. Method for diagnosing of physiological state in chickens. Melnichuk DA, Petrun LM, Tishchenko GN. No 4801508/15; appl. 27.12.89; publ. 30.03.92, Bul. № 12.
32. A.C. 1722500 SU, IPC⁵ A 61 K 33/10. Method of correction of acidosis in chickens. Petrun LM, Melnichuk DA, Tishchenko GN. No 4775355/15; appl. 27.12.89; publ. 30.03.92, Bul. No 12.
33. A.C. 1722467 SU, IPC⁵ A 61 B 10/10, A 61 K 33/10. Method for correction of acidosis in chickens. Petrun LM, Melnichuk DA, Tishchenko GN. No 4801461/15; appl. 26.12.89; publ. 30.03.92, Bul. No 12.
34. A.C. 1517906 SU. IPC⁴ A 23 K 1/175. The buffer nutritional supplement for cattle. Kebko VG, Kandyba VN, Mamayenko AM, Melnichuk DA, Guly MF, Molchanov AI, Chemolosova LF; No 4256847/30-15; appl. 04.06.87; publ. 30.10.89, Bul. No 40.
35. Pat. 74077 UA, IPC⁷ A 23 K 1/175, A 23 K 1/22. Feed supplement for chickens Minekol. Petrun LM, Guly MF, Krysiuk IP; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine. No 2004010276; appl. 14.01.2004; publ. 17.10.2005, Bul. No 10.
36. A.C. 1017335 SU, IPC⁵ A 61 K 33/10. Method for the preparation of sodium bicarbonate solution for treatment of acidosis. Melnichuk DA, Skorik LV, Dubitskiy AYe. No 3320478/28-13; appl. 25.05.81; publ. 15.05.83, Bul. No 18.
37. A.C. 1697816 SU, IPC⁵ A 61 K 33/10. Method for the prognosis of the effectiveness of prevention of uncompensated lactic acidosis upon physical exercise. Verbitskiy ON, Melnichuk DA, Kalinskiy MI, Skorik LV. No 4484482/14; appl. 20.09.88; publ. 15.12.91, Bul. No 46.
38. A.C. 1690671 SU, IPC⁵ A 61 B 5/00. Method for determining of training conditions for swimmers. Verbitskiy ON., MI/Kalinskiy, LV.Skorik, AA.Osipenko, AA.Vinogradov, OV.Kamenetskaya, SG.Pushkar. No 4750371/14; appl. 20.09.89; publ. 15.11.91, Bul. No 42.
39. A.C. 1741172 SU, IPC⁵ G 09 B 23/28. Method for adaptation to physical stress. Verbitskiy ON, Melnichuk DA, Kalinskiy MI, Skorik LV, Osipenko AA. No 4732536/14; appl. 24.08.89; publ. 15.06.92, Bul. No 22.
40. A.C. 1779326 SU, IPC⁵ A 61 B 5/00, G 01 N 33/48. Method for the optimization of athlete's training process. Verbitskiy ON, Melnichuk DA, Kalinskiy MI, Skorik LV, Polskaya TI, Pushkar SG. No 4912913/14; appl. 20.02.91; publ. 07.12.92, Bul. No 45.
41. Pat. 47703 UA, IPC⁹ A61K 31/375, A61K 31/19, A61K 31/194, A61K 9/20, A61P 25/32. Preparation for reducing of alcohol intoxication, hangover syndrome and drug addiction upon alcohol abuse. Dmytrenko MP, Komisarenko SV, Kishko TO, Shandrenko SG.; applicant and

- patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA). No u200906868; appl. 01.07.2009; publ. 25.02.2010, Bul. No 4.
42. Pat. 93589 UA, IPC⁶ C07C 45/75. Quantitative determination of formaldehyde in animals under conditions close to *in vivo*. Shandrenko SG, Krysiuk IP, Tokarchuk KO, Savchuk MM.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA). No u201404024; appl.15.04.2014; publ. 10.10.2014, Bul. No 19.
43. Pat. 94397 UA, IPC⁶ G01N 33/50. Test-system for quantitative determination of the total and labile iron in blood plasma. Chumachenko IM, Shandrenko SG.; applicant and patent owner: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine (UA). No u201406137; appl. 04.06.2014; publ. 10.11.2014, Bul. No 21.
44. Bury OM, Dmitrenko MP, Shandrenko SG. Modern diagnostic methods for helicobacteriosis. *Ukr J Minimally Invasive Endosc Sur.* 2011; 15(2): 31-33.

Received 21.11.2016