

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

**Кузьма Микитович Веремеєнко —
один із засновників біотехнології ензимів
у медицині та ензимотерапії
(до 90-річчя від дня народження)**

Людина з унікальною долею, лікар — за освітою, допитливий дослідник — за покликанням, доктор біологічних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України і премії імені О. В. Палладіна Академії наук України, Кузьма Микитович Веремеєнко народився в селі Любечанинів Чернігівської області.



Після закінчення школи у 1939 р. вступив до Київського медичного інституту, але вже з жовтня 1939 був призваний до лав Червоної (Радянської) армії, в якій перебував до 1947 р. З 1942 р. і до кінця Великої Вітчизняної війни був командиром артилерійської батареї у діючій армії, дійшовши до Берліна, де був тяжко поранений. За бойові заслуги К. М. Веремеєнко нагороджений орденами: Червоного прапора, Червоної зірки, Богдана Хмельницького III ступеня, Вітчизняної війни I ступеня, а також 20 медалями.

У 1947 р. Кузьма Микитович продовжив навчання вже в Київському стоматологічному інституті, після закінчення якого (1951 р.) обрав шлях до науки. На запрошення академіка Володимира Олександровича Беліцера, який знав К. М. Веремеєнка як талановитого студента, він вступив до аспірантури Інституту біохімії АН УРСР, яку закінчив у 1954 р.

На пропозицію В. О. Беліцера обрати один з двох напрямів досліджень, присвячених або імунології протеїнів, або отриманню та вивченню ензимних препаратів, К. М. Веремеєнко обрав другий, який і став для нього доленосним. У січні 1955 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «*Получение и исследование свойств высокоочищенного препарата пепсина*».

З 1954 до 1961 р. за рекомендацією академіка В. О. Беліцера К. М. Веремеєнко працював на кафедрі біохімії Київського медичного інституту (нині — Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця). Кузьма Микитович читав лекції з усіх розділів статичної і динамічної біохімії, але особливе зацікавлення у нього викликала біохімія ензимів. Упродовж багатьох років К. М. Веремеєнко, за згодою директора Інституту академіка О. В. Палладіна, співпрацював з відділом структури і функції білка Інституту біохімії АН УРСР, яким керував академік В. О. Беліцер.

У 1957 р. Кузьма Микитович звернувся до академіка В. О. Беліцера з проханням надати йому можливість продовжити дослідження з вивчення ензимів, на що Володимир Олександрович запропонував своєму учневі розробити методи одержання лікувальних препаратів протеолітичних ензимів трипсину та хімотрипсину в чистому вигляді з метою подальшого їх використання у клінічній практиці, що було на той час піонерським напрямом.

Першу оглядову статтю його із цієї тематики під назвою «*Протеолитические ферменты в медицине*» було опубліковано в журналі «Врачебное дело» (№ 12, 1959 р., с. 1269–1275).

У 1961 р. К. М. Веремеєнко створив і очолив лабораторію біохімії науково-дослідного Інституту отоларингології МОЗ України, керівником якої залишався фактично до кінця свого життя. Основним науковим напрямом лабораторії було дослідження ролі ензимних систем у діагностиці та патогенезі ЛОР-захворювань, а також обґрунтування практичного використання ензимів з лікувальною метою. Саме на базі цієї лабораторії та лабораторії структури і функції білка Інституту біохімії АН УРСР ним було виконано докторську дисертацію.

Дисертацію на тему «*Протеиназы поджелудочной железы и их ингибиторы*».

(*Изучение взаимодействия протеиназ с ингибиторами крови. Биохимические исследования механизма противовоспалительного действия. Применение в клинике*)» Кузьма Микитович захистив у 1965 р. і здобув учений ступінь доктора біологічних наук. У 1967 р. йому було присвоєно наукове звання «професор».

Результати експериментальних досліджень дисертації К. М. Веремеєнка увійшли в його монографію «*Протеолитические ферменты поджелудочной железы и их применение в клинике*» (К.: Здоров'я, 1967. — 160 с.). У цій монографії на сучасному на той час рівні знань викладено основні питання стосовно хімії та біохімії протеолітичних ензимів підшлункової залози — трипсину і хімо-трипсину, розглянуто можливості їх використання в різних галузях медицини. В ній також наведено дані про терапевтичну ефективність протеїназ за різних способів їх уведення в організм людини.

У 1971 р. К. М. Веремеєнко видав другу монографію «*Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике*» (К.: Здоров'я, 1971. — 216 с.), в якій на основі великої кількості даних літератури і власних досліджень було обґрунтовано можливість використання протеолітичних ензимів та їх інгібіторів з лікувальною метою в різних галузях медицини: хірургії, отоларингології, офтальмології, стоматології, акушерстві й гінекології, урології, за бронхолегеневої патології. Також у монографії висвітлено питання про можливість використання інгібіторів ензимів протеолізу в діагностиці низки захворювань (гострі панкреатити, злоякісні новоутворення, запальні процеси). Крім того, наведено дані стосовно використання інгібіторів у лікуванні крововтрат різного ґенезу і травм та механізмів їхньої терапевтичної дії. Розглянуто питання біохімії протеолітичних ензимів, їхніх природних і синтетичних інгібіторів, а також викладено сучасні методи визначення активності ензимів й інгібіторів у біологічних рідинах.

Саме за ці дві монографії, або цикл робіт під загальною назвою «*Биохимичні дослідження та впровадження в медичну практику протеолітичних ферментів*» Кузьма Микитович Веремеєнко у 1975 р. був удостоєний премії ім. О. В. Палладіна Академії наук України. Слід зазначити, що це була друга премія імені Олександра Володимировича Палладіна, яку засновано Постановою Ради Міністрів УРСР 29 січня 1973 р. і названо на честь фундатора української

школи біохіміків, видатного вітчизняного вченого, академіка АН УРСР та АН СРСР. Першу премію імені О. В. Палладіна було присуджено Президією АН УРСР у 1974 р. академіку Максиму Федотовичу Гулому.

Окрім теоретичного значення, роботи К. М. Веремеєнка мають вкрай важливий прикладний аспект. Так, на основі великої кількості клінічних спостережень Кузьма Микитович розробив інструкцію з використання кристалічного трипсину. Разом з Інститутом біохімії АН УРСР і Всесоюзним НДІ м'ясної промисловості було складено технічні умови на одержання препарату «кристалічний трипсин» і затверджено Фармакопейним комітетом МОЗ СРСР.

К. М. Веремеєнко вважав, що дослідження ензиматичних процесів в організмі як у нормі, так і за патології є необхідними для розшифрування метаболізму речовин з метою навчитися керувати ними під час лікування. Його погляди і наукові спрямування виявилися на той час дуже актуальними. Саме тоді виникає нова самостійна галузь — **медична ензимологія**, до якої входили такі розділи, як використання ензимів з діагностичною, патогенетичною і лікувальною метою.

Для клініцистів особливо важливим було з'ясування можливості терапевтичного використання ензимів, коензимів та інгібіторів ензимів. Цей напрям клінічної ензимології одержав назву **ензимотерапія**; за сучасним станом це не що інше, як **використання біотехнологічних підходів у медицині**.

Оскільки саме цим питанням, тобто з'ясуванню ролі протеолітичних ензимів і механізмів регуляції їх дії в нормі та за патології, і були присвячені обидві монографії К. М. Веремеєнка, можна з упевненістю стверджувати, що з його ім'ям пов'язано становлення в Україні нового напрямку біохімічної науки — **біотехнології ензимів у медицині**, а разом з нею і **ензимотерапії**. Уперше в колишньому СРСР із підшлункової залози великої рогатої худоби ним було одержано кристалічний трипсин і α -хімо-трипсин, досліджено їхні фармакологічні та біологічні властивості, виявлено притаманну їм протизапальну, некролітичну та протинабрякову дію, що й стало передумовою для широкого впровадження цих препаратів в отоларингологію, хірургію, урологію, стоматологію, ортопедію, пульмонологію. Ним також було доведено можливість комбінованого використання цих протеїназ з антибіотиками та імуноактивними речовинами.

У 1998 р. в одній із оглядових статей, яку було присвячено аналізу робіт останніх кількох десятиліть, К. М. Веремеєнко писав: «Исзучена возможность комбинированного использования протеиназ в сочетании с антибиотиками и иммуноактивными веществами, разработаны эффективные лекарственные смеси препаратов, совместно с клиницистами установлены лекарственные формы комбинаций ферментов. Показана эффективность энзимов в терапии гнойно-воспалительных процессов околоносовых пазух, отитов, спаечных процессов в среднем ухе, стенозирующих ларинготрахеобронхитов при операциях на стремени, а также лечения ран и лучевых осложнений при терапии новообразований ЛОР-органов» (Биохимические основы системной энзимотерапии // Материалы симпозиума по системной энзимотерапии. — 1998. — С. 10–29).

К. М. Веремеєнко також запропонував використовувати активатор фібринолізу при лікуванні хворих на гострий судинний неврит; розробив схему використання стрептокінази шляхом локального введення її методом електрофорезу. Ефективність запропонованої терапії становила майже 90%.

Поряд із практичними розробками не менш важливе значення мають і фундаментальні роботи К. М. Веремеєнка щодо розшифрування складних механізмів взаємодії протеолітичних ензимів із сироватковими інгібіторами крові. Так, разом зі своїм учителем академіком В. О. Беліцером він уперше виявив у сироватці крові два інгібітори, один з яких (α_1 -інгібітор) повністю знімав активність протеїназ, а другий, котрий виявився α_2 -макроглобуліном (α_2M), лише обмежував їхні функції. У результаті зв'язування з α_2M (який одержав назву «рестриктор ензиматичних функцій») протеолітичні ензими не розщеплювали високомолекулярні протеїни, однак зберігали здатність гідролізувати низькомолекулярні протеїни і пептиди. Крім того, в комплексі з α_2M протеїнази ставали більш стабільними і недосяжними для дії інших інгібіторів крові, що сприяло більш тривалому циркулюванню їх в організмі. Саме цей унікальний інгібітор серинових протеїназ α_2 -макроглобулін (α_2M) було відкрито незалежно один від одного з використанням різних методичних підходів В. Haverback зі співавт. (1962 р.) та К. М. Веремеєнком і В. О. Беліцером (1963 р.).

Значення цієї роботи згодом (2000 р.) К. М. Веремеєнко охарактеризував так:

«Важливою групою білків плазми крові є глікопротеїди, які регулюють активність протеолітичних ферментів, котрі відіграють ключову роль у функціонуванні основних гомеостатичних систем організму. Інгібітори протеїназ за вмістом серед функціонально активних білків займають третє місце після альбумінів та імуноглобулінів — близько 10% від загального вмісту білків плазми. Відомі і детально вивчені 10 білків інгібіторів протеїназ плазми крові, серед яких особливий інтерес становить високомолекулярний глікопротеїд — α_2 -макроглобулін (α_2M), котрий бере участь у контролі активності протеолітичних ферментів широкого спектра дії шляхом специфічного комплексоутворення. В останні роки показано, що поряд з регуляцією активності всіх чотирьох класів протеїназ α_2M відіграє важливу роль в імунологічних реакціях, клітинному рості, диференціації, метаболізмі сполучної тканини, модуляції активності різних цитокінів, регуляції синтезу оксиду азоту макрофагами та ін.» (Лабораторна діагностика. — 2000. — С. 3).

Не менш важливе значення мали дослідження активності протеолітичних ензимів та їх інгібіторів у біологічних рідинах і тканинах із діагностичною метою, а також для оцінки перебігу патологічного процесу та ефективності терапії при ЛОР-захворюваннях. Тому в 1980 р. при НДІ отоларингології було створено Республіканський науково-методичний центр з медичної ензимології на чолі з К. М. Веремеєнком, який став координатором таких досліджень. У центрі підвищували свою кваліфікацію наукові співробітники, лікарі-лаборанти не тільки з різних міст України, але й із Росії та інших республік колишнього СРСР.

Пріоритетне значення мають і наукові праці К. М. Веремеєнка з вивчення протеїназ калікреїн-кінінової системи та фібринолізу. Дослідження в цій галузі сприяли застосуванню нових методів патогенетичної терапії.

Велику увагу Кузьма Микитович приділяв також розробці нових біохімічних методів ранньої діагностики злоякісних новоутворень та їх метастазів у хворих на рак верхніх дихальних шляхів. У результаті цієї роботи він запропонував метод корекції підвищеного протеолізу поліпептидним інгібітором контрикалом, що істотно знижує частоту метастазів та рецидивів пухлини гортані.

Ним було виявлено прогностичне значення методу дослідження сироваткових інгібі-

торів протеїназ (α_1 П), а також вмісту фібриногену, рівень яких збільшується в плазмі крові хворих із III–IV стадіями злоякісних пухлин гортані: небезпека рецидиву пухлини була більша у пацієнтів із високим вмістом α_1 П і фібриногену.

Результати досліджень цього періоду було узагальнено в монографіях: «*Кининовая система*» (К.: Здоров'я, 1977. — 184 с.); «*Ферменты в отоларингологии*» (К.: Здоров'я, 1980. — 183 с.); «*Клинические проблемы фибринолиза*» (К.: Здоров'я, 1993. — 343 с.); «*Протеолиз в норме и при патологии*» (К.: Здоров'я, 1988. — 200 с.).

У 1987 р. К. М. Веремеєнко з групою вчених був удостоєний Державної премії в галузі науки і техніки УРСР за «*Розробку теоретичних основ медичної ензимології та впровадження її методів у клініку*». Звання Заслужений діяч науки і техніки України було присвоєно йому в 1989 р.

Новим напрямом у використанні ензимів у 90-ті роки ХХ ст. був метод *системної ензимотерапії* (СЕТ), який ґрунтується на комплексній дії на гомеостаз спеціально підібраних комбінацій гідролітичних ензимів тваринного і рослинного походження. Поліензимні препарати виявились більш ефективними порівняно з моноензимними. Для СЕТ використовують такі препарати: *Вобензим*, *Флогензим*, *Вобе-Мугос Е*. До складу цих препаратів у різних співвідношеннях входять ензими тваринного походження — панкреатин, трипсин, хімотрипсин, амілаза і ліпаза, рослинні ензими — *бромелайн* (з плодів ананасу) і *папайн* (з плодів папайї), а також рутин.

До базового складу лікарського препарату *Вобензим* входять ензими протеолітичної, амілолітичної та ліполітичної дії, а препарати нового покоління (*Флогензим*, *Вобе Мугос*) мають у своєму складі тільки протеолітичні ензими.

Слід зазначити, що саме К. М. Веремеєнком уперше в СРСР (1959–1971 рр.) було одержано лікувальні препарати протеїназ із підшлункової залози — *кристалічний трипсин* і *α -хімотрипсин* для внутрішньом'язового введення, було обґрунтовано використання їх у медичній практиці як протизапальних, муколітичних і некролітичних засобів. Водночас молекулярні механізми взаємодії перорально введених протеїназ з протеїновими інгібіторами крові було зовсім не вивчено.

У 1990–2003 рр. К. М. Веремеєнко з'ясував механізм дії ензимних препаратів за системної ензимотерапії (СЕТ), яка полягає

в ентеральному (пероральному) використанні поліензимних препаратів тваринного і рослинного походження з лікувальною метою.

Аналіз результатів багаторічних досліджень із цього питання дозволив К. М. Веремеєнкові обґрунтувати основні механізми дії цих комбінованих ензимних препаратів відповідно до послідовності їх реалізації:

1. Активація рецепторів на поверхні ентероцитів з наступною дією як на травний тракт, так і на інші системи організму.

2. Утворення активованого α_2 -макроглобуліну (α_2 М) під дією протеїназ, які надійшли із травного тракту в кров, і виявлення специфічної каталітичної активності ензиму в складі цього рестриктора протеїназ.

3. Модуляція клітинної активності комплексу α_2 М–протеїназа опосередковано через рецептор до активованої форми α_2 М. Це дає підстави стверджувати, що саме цей комплекс є основною діючою сполукою СЕТ.

4. Активація системи мононуклеарних фагоцитів і підвищення специфічної та неспецифічної реактивності фагоцитів.

5. Вплив на баланс ендогенних протеолітичних систем організму (зсідання крові, фібриноліз, кініногенез, еластоліз тощо).

Таким чином, К. М. Веремеєнко визначив шляхи реалізації лікувальної дії введених перорально препаратів *Вобензим*, *Флогензим*, *Вобе Мугос* та оцінив їхню ефективність при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів. Одержані результати було підсумовано в монографії під редакцією К. М. Веремеєнка та В. М. Коваленка «*Системная энзимотерапия: Теоретические основы, опыт клинического применения*». — К.: Морион, 2000. — 319 с.

Надзвичайно тонкі розробки К. М. Веремеєнка та його найближчих співробітників і учнів А. Й. Кизим і В. Г. Досенко стосовно з'ясування біохімічних механізмів системної ензимотерапії, які не мають у світі аналогів, стали стратегічним обґрунтуванням для інтенсивного впровадження цього методу в такі галузі медицини, як ревматологія, гематологія, нефрологія, отоларингологія, кардіологія, онкологія, офтальмологія, ортопедія і травматологія для конкретного лікування та діагностики захворювань, що зумовлено імуномодуючими, фібринолітичними, протизапальними і протинабряковими властивостями цих препаратів.

За безпосередньою участю К. М. Веремеєнка створено новий лікувальний засіб — *Біоадгезив* — біологічний клей на основі

фібриногену, якому притаманна висока ефективність як адгезивного та гемостатичного засобу для безшовного з'єднання тканин і прискорення загоєння ран. Біoadгезив пройшов клінічне випробування в Інституті отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка АМН України, на кафедрах факультетської та госпітальної хірургії Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

К. М. Веремеєнко є автором близько 300 статей, 7 монографій, 21 патента на винахід, 14 методичних рекомендацій. Упродовж багатьох років він був членом редколегії «Українського біохімічного журналу», «Лабораторної діагностики», «Клинической лабораторной диагностики» (Росія), «Журналу вушних, носових і горлових хвороб», членом спеціалізованих вчених рад Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України та Інституту отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка АМН України із присудження вчених ступенів доктора і кандидата наук. За великі наукові досягнення його нагороджено орденом Жовтневої революції.

Протягом багатьох років Кузьма Микитович був членом наукової ради Державного комітету при Міністерстві охорони здоров'я СРСР «Ферменти і їх застосування в медицині, народному господарстві», організатором і учасником п'яти всесоюзних симпозіумів з медичної ензимології та двох українських наукових конференцій «Ферменти в медицині».

Достойний учень академіків В. О. Беліцера, О. В. Палладіна і М. Ф. Гулого, професор Кузьма Микитович Веремеєнко перший в Україні створив наукову школу з **медичної ензимології** (а точніше **біотехнології ензимів у медицині**), добре знану і поціновану не тільки на теренах колишнього СРСР, але й далеко за його межами. Під його керівництвом підготовлено 48 кандидатів і 3 доктори наук біологічного та медичного профілів. Ця галузь науки, яка є не чим іншим, як сплавом біохімії, біотехнології та практичної медицини, зараз бурхливо розвивається, у тому числі й учнями К. М. Веремеєнка.

Про життя цієї непересічної особистості Ю. Г. Віленський написав чудову книжку «Огонь на себя. Повесть о Кузьме Веремеєнко» (К.: АОЗТ «Телеоптик», 2002. — 159 с.).

Цитатою із цієї книги хочеться завершити розповідь про професора Кузьму Микитовичу Веремеєнка: *«Нравственное кредо и интеллектуальная сущность Веремеєнко — добираться до самой глубины исследованных явлений и феноменов, начисто отменяя научный конформизм, вторичность, поверхностность, приблизительность. Явление Веремеєнко — это явление самобытного, яркого, неподдельного, а поэтому не кричащего дарования».*

Р. П. Виноградова
В. М. Данилова