

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

**Ніна Костянтинівна Бердинських –
відомий спеціаліст у галузі медичної
біотехнології
(до 80-річчя від дня народження)**

НІНА КОСТЯНТИНІВНА БЕРДИНСЬКИХ, доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреат премії НАН України імені О. В. Палладіна, відомий спеціаліст із біохімії пухлин та біотехнології, народилася 17 серпня 1932 р. в м. Данков Липецької області (Росія). Після закінчення школи із золотою медаллю (1949 р.) вступила до 2-го Московського державного медичного інституту, який закінчила у 1955 р., отримавши диплом з відзнакою. Це дало їй можливість вступити до аспірантури Московського Інституту біологічної і медичної хімії АМН СРСР, де вона навчалась у 1955–1958 рр.

Дисертацію *«Электрофоретическое и иммунохимическое изучение белков почек, сыворотки крови и мочи при экспериментальном нефрите и нефрозе у животных и при некоторых заболеваниях почек у людей»* на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук Н. К. Бердинських захистила в 1959 р. У 1958–1963 рр. працювала молодшим науковим співробітником у Московському інституті ревматизму МОЗ РСФСР; з 1960 р. – викладачем на кафедрі загальної і органічної хімії Кіровського (зараз Пермського) філіалу Всесоюзного енергетичного інституту, а потім – керівником лабораторії біофізики і хімії у Кіровському філіалі Ленінградського (тепер Санкт-Петербурзького) науково-дослідного інституту переливання крові.

Багато років плідного творчого життя (1964–2008) Ніна Костянтинівна присвятила роботі в Інституті проблем онкології (нині Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України). Спочатку була керівником лабораторії біохімії пухлин, а в 1977–2000 рр. – завідувачкою відділу біохімії пухлин цього інституту. Згодом працювала провідним науковим співробітником цього відділу (2000–2008 рр.). Учене звання старшого наукового співробітника їй було присвоєно у 1964 р., професора — у 1984 р.

Дисертацію *«Особенности белоксинтезирующего аппарата клеток при опухолевом росте»* на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук Н. К. Бердинських



захистила в 1974 р. У дисертації розглянуто важливі закономірності перебудови протеїн-синтезуючого апарату (полірибосом, мРНК), а також порушення біосинтезу фосфоліпідів і протеїнів внутрішніх та зовнішніх мембран клітин за їх злоякісної трансформації у людей і тварин.

Із 1972 р. Ніна Костянтинівна у своїх дослідженнях починає розробку нового наукового напрямку, присвяченого з'ясуванню ролі поліамінів та особливостей їхнього метаболізму в пухлинному процесі. Ця проблема зацікавила її тому, що в 1971 р. американський біохімік Діан Рассел уперше виявив у хворих з поширеними формами злоякісних пухлин підвищений вміст поліамінів і припустив, що визначення їх вмісту могло би слугувати «маркером раку».

Поліаміни – це низькомолекулярні органічні полікатіони, які утворюються в організмі внаслідок обміну протеїнів. Найбільш поширеними є спермін (має 4 групи NH₂), спермідин (3 групи NH₂), путресцин і кадаверин, які є діамінами. Різні поліаміни виявлено у тканинах тварин, рослин, водоростях, грибах, бактеріях і навіть у вірусах. Кількість поліамінів у тканинах тварин залежить від виду походження тканини, віку, швидкості росту, а також від умов існування тварин. У евкаріотів у невеликих кількостях виявлено похідні цих чотирьох поліамінів, а саме: 2-гідроксиспермін, 2-гідроксипутресцин, калдин, гомоспермідин, спермінова кислота, норспермін або термін, термоспермін.

Поліаміни відіграють важливу роль в організмі під час росту, поділу та диференціювання клітин. Вони беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот і протеїнів, у процесі експресії генів, у транспортуванні різних речовин крізь мембрани та в інших функціях мембран.

Експериментальні та клінічні дослідження, проведені у відділі біохімії пухлин Інституту онкології під керівництвом Н. К. Бердинських, показали, що розвиток пухлин призводить, як правило, до накопичення поліамінів у різних тканинах організму, а також у сечі та крові. Звідси випливає висновок, що накопичення поліамінів є характерною, хоча й не специфічною ознакою пухлинного росту, що дає підстави рекомендувати визначення вмісту поліамінів у крові та сечі як тест (у комплексі з іншими тестами) для діагностування онкологічних захворювань.

Було також встановлено, що за зляклого росту відбуваються суттєві зміни в обміні поліамінів як безпосередньо у пухлинах, так і в інших тканинах. Такі висновки зроблено після обстеження на екскрецію поліамінів із сечею великої кількості онкологічних хворих (майже 1 200 осіб), які перебували на лікуванні в клініках Інституту онкології, Київському рентген-радіологічному та онкологічному інституті МОЗ УРСР і Київському міському онкологічному диспансері.

Результати аналізу спостережень і даних літератури покладено в основу методичних рекомендацій «*Определение экскреции полиаминов в диагностике злокачественных опухолей и для оценки эффективности лечения онкологических больных*» (Н. К. Бердинських. — Київ, 1980 р.; Москва, 1985 р.), які, водночас із іншими тестами, успішно використовують у спеціалізованих онкологічних клініках.

Важливим виявилось і те, що екскреція поліамінів із сечею корелює з ефективністю лікування, тому доцільно застосовувати «поліамінний статус» також для вибору найефективнішого способу лікування онкологічних хворих. Н. К. Бердинських рекомендувала визначати «поліамінний статус» і в разі довготривалого спостереження хворих, тобто на початку хвороби, під час лікування і в подальшому, у процесі ремісії.

Результати експериментальних досліджень показали, що поліаміни у великих концентраціях інгібують різні біохімічні процеси, тобто можна вважати, що інтоксикація онкологічних хворих може бути

також зумовлена постійним надходженням поліамінів та їхніх метаболітів із пухлини у кров. Метаболітами поліамінів є ацетильовані форми сперміну, путресцину, нестабільні сильнодіючі альдегіди, а також пептиди, до складу яких входить спермін або путресцин. Вони, так само як і поліаміни, є біологічно активними речовинами, які в організмі хворих людей впливають на метаболічні процеси.

Ще одним із важливих напрямів у дослідженні ролі поліамінів є вивчення інгібіторів їхнього синтезу і використання цих інгібіторів з лікувальною метою. Оскільки поліаміни, беручи участь у протеїновому синтезі, є необхідними для росту і проліферації клітин, то препарати, які гальмують їх синтез і знижують внутрішньоклітинний вміст, мають припиняти і ріст пухлинних клітин. До найбільш досліджених інгібіторів синтезу поліамінів належать метилглюксаль-біс (гуанілгідрозон), або МГБГ, а також α -дифторметилорнітин (ДФМО). МГБГ, який за будовою подібний до сперміну, використовують як протипухлинний препарат для лікування гострих мієломних лейкозів і деяких видів пухлин. Одночасне застосування МГБГ і ДФМО значно підсилює їхню дію. Недоліком цих інгібіторів є те, що вони токсичні, й далеко не всі пухлини чутливі до їхньої дії.

Інгібітори синтезу поліамінів застосовують і під час лікування деяких неонкологічних захворювань з підвищеною проліферативною активністю (псоріаз, хронічний простатит тощо).

Аналізуючи науковий доробок професора Н. К. Бердинських цього періоду (1970–1980 рр.), слід відзначити, що вона зробила вагомий внесок у дослідження обміну поліамінів при онкологічних захворюваннях і розробила методичні рекомендації контролю вмісту поліамінів під час діагностування та лікування таких хворих. Результати цієї наукової роботи було опубліковано в монографії «*Полиамины и опухолевый рост*» (Бердинських Н. К., Залеток С. П. — К.: Наук. думка, 1987. — 140 с.). За цю монографію у 1989 р. авторів було відзначено премією ім. О. В. Палладіна Академії наук України.

У період з 1980 до 2002 рр. Н. К. Бердинських працювала над розробленням біотехнологічного вітчизняного препарату «Церулоплазмін» з метою використання його у практичній медицині. Цей препарат, як і всі подібні біотехнологічні розробки, пройшов довгий і складний шлях — від ідеї

до клінічного впровадження. Успішне завершення цієї роботи відбулося завдяки співробітництву з Київським фармацевтичним підприємством «Біофарма».

Протеїн церулоплазмін – це один із компонентів крові людини, який уперше було виділено в 1944 р. Оскільки розчин цього протеїну має яскраво-блакитний колір, то він отримав назву «церулоплазмін», що означає «небесно-блакитний з плазми крові». Таке незвичайне забарвлення протеїну зумовлено наявністю в його молекулі шести атомів міді. Церулоплазмін — це глікопротеїн з мол. масою 132 кДа, який складається з одного поліпептидного ланцюга (1 046 амінокислотних залишків) і згорнутий у глобулу; вуглеводний компонент становить 7–8% молекули протеїну. У нормі вміст церулоплазміну 20–40 мг у 100 мл крові.

Функціонально церулоплазмін — це мультиензим, неспецифічна оксидаза, здатна окиснювати багато різних субстратів. Так, він окиснює залізо, як фероксидаза, переводячи тривалентне залізо, що надходить у кишковий тракт із їжею, у двовалентне, яке може бути використано для синтезу гемоглобіну. Ця властивість церулоплазміну визначає його необхідність для кровотворення. Крім того, ензим окиснює біогенні аміни. Церулоплазмін є джерелом міді для всіх органів і тканин, а мідь є важливим компонентом багатьох дихальних та деяких інших ензимів. Згодом було виявлено його здатність знешкоджувати вільні радикали — реакційно-активні компоненти метаболічного кисню, які накопичуються в організмі за багатьох патологічних станів, таких як травми, онкологічні захворювання, серцево-судинні патології тощо. Знешкоджуючи вільні радикали та інші отруйні продукти метаболізму, церулоплазмін захищає мембрани клітин від ушкоджень, що запобігає розвитку поліорганної недостатності за різних патологічних процесів в організмі людей.

Вміст церулоплазміну в крові може змінюватись. Наприклад, за вагітності його вміст збільшується, що зумовлено необхідністю знешкоджувати продукти метаболізму плоду. Водночас унаслідок травм, операцій, розвитку злоякісних утворень, гестозу вагітних та інших патологічних процесів рівень ендogenous церулоплазміну в крові різко падає. Тому його доцільно вводити пацієнтам при лікуванні багатьох захворювань. У зв'язку з цим у Н. К. Бердинських виникла ідея виділити церулоплазмін з крові і створити лікарський препарат. Для

реалізації цієї ідеї було створено творчий колектив, до складу якого увійшли співробітники Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького АН України, де працювала Ніна Костянтинівна, та наукової лабораторії підприємства «Біофарма».

Перед науковцями постало завдання – винайти простий метод виділення церулоплазміну з крові, який можна було б використати у промисловому виробництві. Важливість і водночас проблематичність завдання полягали ще й у тому, що церулоплазмін потрібно було виділяти не з нативної крові (ці методи складні і їх використовували для одержання невеликої кількості протеїну), а добувати з відходів, які залишаються після вилучення імуноглобулінів і альбуміну з крові на виробництві. Розробляючи технологію одержання церулоплазміну, обов'язково враховували те, що протеїновий препарат крові, який вводять в організм людини, має відповідати вимогам стерильності, апірогенності, безпеки і зберігати свої корисні властивості впродовж двох років. І таку технологію отримання церулоплазміну в промислових умовах було дійсно авторами розроблено. Слід зазначити, що ця технологія не має аналогів у світі.

Після одержання препарату «Церулоплазмін» було проведено всебічне дослідження його біологічних і фармакологічних властивостей. Так, дію церулоплазміну досліджували в різних експериментальних моделях: при канцерогенезі, за дії токсичних речовин у складі протипухлинних препаратів, при вірусних захворюваннях (грипозна інфекція), іонізуючому випромінюванні різного виду (рентгенівському, нейтронному). Усі стадії доклінічного дослідження препарату показали не тільки нешкідливість і нетоксичність його за введення навіть великих доз, але й те, що він ефективний при різних патологічних процесах, тобто мультифункціональний.

Тоді ж уперше було встановлено, що «Церулоплазмін» має унікальні фармакологічні властивості: антиоксидантні, мембрано-протекторні, імуномодуляторні; знижує інтоксикацію, спричинену хімічними речовинами, радіацією або інфекційними агентами, сприяє виживанню тварин, запобігає розвитку поліорганної недостатності. Крім того, препарат позитивно впливає на кровотворення, поліпшує роботу серцево-судинної системи, регулює кисневий гомеостаз загалом. Отже, його можна вважати центром неспецифічного захисту організму, що

є вкрай важливим за будь-яких патологічних процесів. Саме тому препарат може бути використаний у різних галузях медицини: кардіології, хірургії, онкології, реаніматології, гематології, неврології, радіології, хірургії та інших.

Таким чином, ідеї, запропоновані Н. К. Бердинських, сприяли розробленню нового вітчизняного біотехнологічного препарату «Церулоплазмін» – мідьвмісного ензиму α_2 -глобулінової фракції сироватки крові з донорської плазми людини. Препарат створено у двох лікарських формах — сухий ліофілізований порошок та рідинна форма блакитного кольору.

«Церулоплазмін» рекомендовано використовувати в комплексній терапії онкологічних хворих, при інтоксикації, анемії різного генезу, лейкопенії, кахексії, крововтратах під час хірургічних операцій, остеомієліті та за деяких інших патологій. Особливо слід наголосити на ефективному застосуванні його при лікуванні залізодефіцитних анемії у людей, які постраждали в результаті катастрофи на Чорнобильській АЕС у 1986 р.

За результатами досліджень біологічних і фармакологічних властивостей препарату «Церулоплазмін» та способу його виробництва Н. К. Бердинських зі співавторами отримала 5 авторських свідоцтв і 9 патентів України. Результати цих досліджень оформлено у двох монографіях.

За роботу «Розробка технології отримання церулоплазміну і дослідження його біологічних та фармакологічних властивостей» науковий колектив на чолі з Н. К. Бердинських було удостоєно Державної премії України в галузі науки і техніки в 2007 році.

Н. К. Бердинських — автор понад 200 наукових публікацій, у тому числі 4 монографій, створила новий напрям досліджень,

а відповідно і свою наукову школу: підготувала 14 кандидатів і 1 доктора наук.

Окрім наукової роботи, професор Н. К. Бердинських проводила велику громадську і науково-організаційну роботу як член проблемної комісії «Біологія і біохімія пухлинної клітини» АМН СРСР, Наукової ради з молекулярної біології АН України, член спеціалізованих учених рад із захисту докторських і кандидатських дисертацій при Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України та при Національному медичному університеті ім. О. О. Богомольця.

Н. К. Бердинських пішла із життя 28 січня 2008 р., похована у Києві на кладовищі «Берковці».

Скромна, працелюбна людина, талановитий дослідник, професор Ніна Костянтинівна Бердинських встигла зробити багато доброго за своє життя. Її наукові дослідження поліамінів і їхньої ролі в розвитку та лікуванні пухлин, а особливо розроблення і впровадження нового вітчизняного біотехнологічного препарату «Церулоплазмін» дали можливість подовжити життя багатьом хворим. І вкрай важливим є те, що наукові ідеї та розробки продовжують реалізовуватись її учнями у відділі біохімії пухлинного росту в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Академії наук України.

Р. П. Виноградова
В. М. Данилова

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України

E-mail: valdan@biochem.kiev.ua