

# ІСТОРІЯ БІОХІМІЇ

## ЛАУРЕАТИ ПРЕМІЇ НАН УКРАЇНИ ІМЕНІ ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРОВИЧА ПАЛЛАДІНА 1995–1996 рр.

**У** 1995 р. премію ім. О. В. Палладіна НАН України присуджено **Анатолію Йосиповичу Бикорізу**, доктору медичних наук, заступникові директора з наукової роботи Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, та **Олексію Олексійовичу Фільченкову**, кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітникові цього самого Інституту – за монографію «*Трансформуючі фактори росту*» (А. А. Фільченков, Р. С. Стойка, А. М. Быкорез. – К.: Наукова думка, 1994. – 292 с.). У монографії узагальнено експериментальні дані, які характеризують трансформувальні фактори росту (ТФР), їхні специфічні рецептори та особливості біологічної дії на різні типи клітин–мішеней. Проведено аналіз результатів досліджень молекулярних механізмів регуляторної дії ТФР, їхньої можливої участі в патогенезі деяких захворювань і ролі в забезпеченні нормальних процесів життєдіяльності, зокрема в період ембріонального розвитку організму.

Аналізуючи детальніше представлений в монографії матеріал, слід підкреслити, що велику увагу в ній приділено участі трансформувальних факторів росту (ТФР) в процесах клітинного перетворення *in vitro* і в умовах канцерогенезу *in vivo*. Розглядаються також можливості включення ТФР у патогенез низки захворювань непухлинної природи. Велику увагу приділено з'ясуванню ролі ТФР у забезпеченні процесів життєдіяльності в організмі людини і тварин у нормі. Обговорюються можливі перспективи використання ТФР і сполук, які одержано на їх основі, в практичній медицині. У монографії також узагальнено результати досліджень поліпептидних біорегуляторних клітинних процесів.

Автори підкреслюють, що однією з найфундаментальніших властивостей живих організмів є здатність їх рости і відтворювати собі подібні. Якщо найпростішим

одноклітинним організмом для реалізації цієї здатності достатньо наявності поживних речовин у навколоклітинному середовищі, то у вищих організмів, а саме у хребетних, і, ймовірно, у високоорганізованих безхребетних тварин, ріст і проліферація клітин можливі тільки за дії на них спеціальних стимуляторів, у першу чергу, поліпептидних факторів росту. На відміну від гормонів, які також регулюють процеси росту в організмі, ці стимулятори утворюються в клітинах багатьох тканин, що не належать до ендокринної системи. Фактори росту впливають на проліферацію або диференціювання через високоспецифічні рецептори в плазматичній мембрані клітин – мішеней. При цьому вони діють, головним чином, за принципом автокринної регуляції.

Автори також звертають увагу на те, що провідними в механізмі злоякісної трансформації є зміни в регуляції проліферації клітин, основними з яких є:

1) клітини, які в нормі здатні реагувати тільки на дію факторів росту, починають самі їх секретувати;

2) клітини, які продукують фактори росту, але нечутливі до їхньої дії завдяки відсутності специфічних рецепторів, експресують ці рецептори;

3) у клітинах, навіть за відсутності дії на них факторів росту, конститутивно генеруються регуляторні сигнали, які беруть участь у запуску процесів біосинтезу ДНК і мітозів.

Існує припущення, що пухлинна клітина того чи іншого типу може індукувати одну з перерахованих ознак трансформації або декілька одночасно. У більшості випадків вони відрізняються від своїх нормальних аналогів і деякими фенотиповими властивостями, завдяки чому мають перевагу перед клітинами нормальних тканин під час їх росту в однакових умовах *in vitro*.

Слід зазначити, що трансформувальні фактори росту (ТФР) як поліпептидні речовини було

вперше виявлено й ідентифіковано наприкінці 70-х років ХХ ст. в пухлинних клітинах. Пізніше їх було знайдено і в клітинах різних нормальних органів і тканин (1985 р.).

Описано два основні типи ТФР: один – ТФР $\alpha$  за своєю будовою та функцією дуже близький до епідермального фактора росту (ЕФР) і конкурує з ним за його специфічні рецептори. Високий рівень синтезу ТФР $\alpha$  є одним з основних показників злякисності клітин. Другий – ТФР $\beta$  – не має структурної подібності до ТФР $\alpha$  і для виявлення трансформувальної активності потребує одночасної з ним дії на клітини ТФР $\alpha$  і ЕФР.

З'ясовано, що мРНК ТФР $\beta$  і його специфічні рецептори знаходяться в клітинах більшості досліджених тканин ссавців. Первинна структура окремих ізоформ ТФР $\beta$  у ссавців характеризується високим ступенем консерватизму. Крім того вплив ТФР $\beta$  на проліферацію, диференціювання і на окремі біохімічні процеси може бути не тільки стимулювальним, але й інгібувальним. Наведені вище і деякі інші особливості ТФР $\beta$  та його рецепторів свідчать про дуже важливу роль цього фактора в регуляції клітинних процесів.

У монографії дано загальну характеристику ТФР типів  $\alpha$  і  $\beta$ , їхніх специфічних рецепторів, а також особливості їх біологічної дії на різні типи клітин–мішеней, особливо за патологічних процесів, перш за все, за канцерогенезу.

Виявилось, що ТФР $\alpha$  і ТФР $\beta$  принципово різняться не тільки за структурою, але й за біологічною функцією. Так ТФР $\alpha$ , в основному, є стимулятором проліферації клітин, тоді як ТФР $\beta$  частіше інгібуює цей процес. Але іноді вони діють синергічно. Загальною властивістю для ТФР $\alpha$  і ТФР $\beta$  є їх експресія в клітинах на початкових етапах ембріонального розвитку, причому рівень цієї експресії подібний до такого в пухлинних клітинах і клітинах, які трансформуються.

За своєю розповсюдженістю і вмістом ТФР $\beta$  (особливо в клітинах тканин і органів тварин та

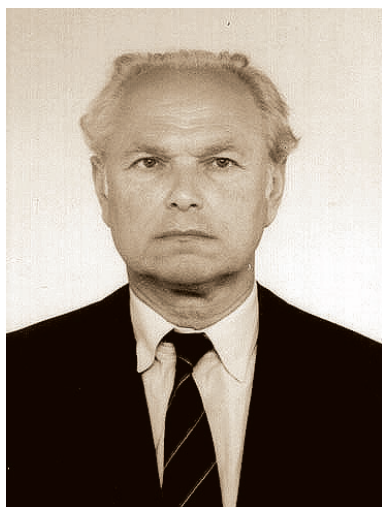
людини) його кількість істотно є більшою, ніж ТФР $\alpha$ . Так, практично не виявлено нормальних клітин, в яких був би відсутній ТФР $\beta$  та його специфічні рецептори. Більшість дослідників на той час вважали, що основними функціями ТФР $\beta$  і його ізоформ в організмі ссавців є інгібування проліферації клітин і модуляція регуляторної дії інших поліпептидних факторів росту та гормонів.

Відомо, що в основі патогенезу злякисних пухлин лежать зміни на генетичному рівні, а саме точкові мутації, транслокації та ампліфікації протоонкогенів, мутації антионкогенів або зміни нормального функціонування генів внаслідок інтеграції вірусних елементів у геном клітини. Підвищена проліферативна активність клітин, яка має місце внаслідок дії ТФР, сприяє, по-перше, фіксації вищенаведених генетичних змін і, по-друге, підвищеному виникненню цих і нових генетичних змін. Крім того, трансформувальна активність ТФР, головним чином індукція ними субстратнезалежної проліферації клітин, зменшує негативну дію контактного інгібування клітинного росту. Мабуть, ТФР виконують функцію факторів, що сприяють канцерогенезу, за наявності яких краще виражена дія справжніх канцерогенів.

Слід підкреслити особливо високу наукову і практичну значущість монографії «*Трансформуючі фактори росту*».

В останній час з'ясовується питання про використання ТФР і (або) сполук на їх основі в медицині. Оскільки експресія ТФР $\alpha$  часто корелює з розвитком злякисного процесу, то перспективним є можливість його використання в діагностиці як маркера пухлинного росту. У майбутньому в онкології можуть знайти використання різні сполуки, одержані на основі ТФР $\alpha$ , які виявляють протипухлинну дію. Перспективним є можливість використання ТФР у таких галузях практичної медицини як травматологія, хірургія, офтальмологія, опікова терапія й імуномодуляція.

## АНАТОЛІЙ ЙОСИПОВИЧ БИКОРІЗ



**Анатолій Йосипович Бикоріз** (29.10.1934 р.), доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, народився в м. Ізюм, Харківської області. Закінчив Київський медичний інститут (тепер Національний університет ім. О. О. Богомольця) у 1957 р.

Все наукове життя А. Й. Бикоріза пов'язано з Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, де він працював молодшим науковим співробітником (1960–1968 рр.), старшим науковим співробітником (1968–1974 рр.), водночас вченим секретарем Інституту (1969–1971 рр.), завідувачем відділу механізмів канцерогенезу (1974–1999 рр.), заступником директора інституту з наукової роботи за сумісництвом (1974–1996 рр.). З 1999 р. А. Й. Бикоріз – на пенсії.

У становленні і розвитку Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України є велика заслуга А. Й. Бикоріза. Виконуючи обов'язки вченого секретаря і заступника директора з наукової роботи протягом майже 30 років, він зробив вагомий внесок у розвиток наукового потенціалу Інституту, організації його структури та іміджу.

У 1964 р. А. Й. Бикоріз захистив кандидатську дисертацію *«Значение воспалительных изменений печени при развитии индуцированных опухолей этого органа»* (науковий керівник доктор медичних наук, професор Г. Ф. Дядюша), а у 1973 р. – докторську – *«Моделирование и морфогенез экспериментальных опухолей печени»*

за спеціальністю онкологія. Від 1979 р. він професор зі спеціальності онкологія.

Основні напрями наукової діяльності А. Й. Бикоріза: експериментальна онкологія, екологія, молекулярна біологія. В колі його наукових інтересів знаходиться дослідження механізмів дії хімічних канцерогенних речовин у різних модельних системах; ідентифікація клітин–мішеней в травних органах для канцерогенних нітрозосполук; дослідження умов і механізмів утворення канцерогенних і мутагенних нітрозосполук з азотовмісних попередників; дослідження ролі поліпептидних факторів росту за канцерогенезу.

А. Й. Бикоріз – провідний вчений в галузі експериментальної онкології, який багато зробив для розвитку такого наукового напрямку, як хімічний канцерогенез. Наукові дослідження Анатолія Йосиповича і його співробітників присвячені дослідженню механізмів перетворення нормальних клітин у пухлинні. Узагальнення і обґрунтування досліджень, виконаних у 60–70-і роки ХХ ст., дозволили йому сформулювати концепцію загальних морфологічних виявів канцерогенезу, індукованих різними за своєю природою факторами – хімічними сполуками та іонізуючим випромінюванням. Результати цих робіт узагальнено в монографіях *«Экспериментальные опухоли печени»* (А. И. Быкорез, В. Г. Пинчук. – К.: Наукова думка, 1976. – 279 с.); *«Экспериментальные опухоли желудка: Факты и гипотезы»* (А. И. Быкорез, Ю. Д. Иващенко. – К.: Наукова думка, 1982. – 315 с.), які фактично стали посібниками для багатьох поколінь онкологів.

А. Й. Бикоріза можна вважати одним із засновників нового наукового напрямку – екологічної онкології. В цьому сенсі принагідно нагадати про такі його монографії з цього напрямку: *«Экология и рак»* (А. И. Быкорез, Б. Л. Рубенчик, Э. И. Слепян и др. – К.: Наукова думка, 1985. – 256 с.) та *«Причины рака: факты и гипотезы»* (А. И. Быкорез, Б. Л. Рубенчик. – К.: Наукова думка, 1987. – 115 с.).

В цих монографіях і наступних роботах було сформульовано концепцію екологічного моніторингу канцерогенів. Пізніше вийшла ще одна монографія – *«Полипептидные факторы роста и канцерогенез»* (Ю. Д. Иващенко, А. И. Быкорез. – К.: Наукова думка, 1990. – 191 с.).

Результати наукової роботи А. Й. Бикоріза опубліковано майже в 160 наукових працях, у тому числі 6 монографіях; під його керівництвом захищено 12 кандидатських дисертацій.

А. Й. Бикоріз створив одну з кращих в Україні шкіл у галузі експериментальної онкології. Його учні, які працюють не тільки в Україні, але і в США, Великій Британії та в інших державах, вдячні своєму вчителю за підтримку, ділові і дружні поради. Від часу створення в Інституті спеціалізованої ради із захисту докторських дисертацій за спеціальністю «онкологія» А. Й. Бикоріз працював заступником її голови.

Багато років А. Й. Бикоріз був науковим редактором міжнародного журналу «Експериментальная онкология».

Висока працездатність, внутрішня дисципліна і відданість науковій справі Анатолія Йосиповича, а також його виключна скромність, культура і ерудиція високо оцінені науковою громадськістю.

У 1979 р. А. Й. Бикоріза було відзначено премією ім. О. О. Богомольця АН УРСР за монографію «Экспериментальные опухоли печени (моделирование, морфогенез, ультраструктура)» (А. И. Быкорез, В. Г. Пинчук. – К.: Наукова думка, 1976. – 279 с.). У 1981 р. у складі авторського колективу А. Й. Бикоріз одержав Державну премію України в галузі науки і техніки за цикл досліджень механізмів канцерогенезу, а у 1995 р. – премію ім. О. В. Палладіна НАН України.



## ОЛЕКСІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ ФІЛЬЧЕНКОВ



**Олексій Олексійович Фільченков** (2.07.1960 р.), кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, народився у Тернополі. У 1977 р. вступив до Московського технологічного інституту (нині Московський державний університет прикладної біотехнології), який закінчив у 1982 р. з відзнакою. Науковою роботою він зацікавився ще в студентські роки. За порадою професора В. М. Макарова О. О. Фільченков

дипломну роботу присвятив проблемам лікування злоякісних новоутворень. Це стало темою і його першої публікації (1983 р.). Відтоді юнацьке захоплення онкологією – основний предмет майбутнього професійного інтересу О. О. Фільченкова. Після закінчення інституту він служив у лавах збройних сил СРСР, а починаючи з 1984 року розпочав наукову діяльність в Науково-дослідному інституті ветеринарної медицини (м. Київ).

У 1986 році О. О. Фільченков вступив до аспірантури у відділ хімічного канцерогенезу Інституту проблем онкології ім. Р. С. Кавецького Академії наук УРСР, яким керував доктор медичних наук, професор Анатолій Йосипович Бикоріз. Саме А. Й. Бикоріз став вчителем і порадником Олексія Олексійовича. Одним із наукових напрямів роботи відділу було дослідження проліферативної активності пухлинних клітин і механізмів її регуляції авто- та паракринними факторами росту. До вирішення цієї проблеми й було залучено аспіранта О. О. Фільченкова. Зокрема, у коло його наукових інтересів потрапили епідермальний фактор росту (ЕФР), трансформувальний фактор росту (ТФР) типу альфа й їхній рецептор (ЕФР-Р), інсулін і його рецептор, а також бомбезин і його рецептор. За участю О. О. Фільченкова було розроблено метод, що дозволив одержати в міліграмовій кількості



високоочищений препарат ЕФР із тканин миші і метод виділення ЕФР-Р людини, одержано препарат поліклональних антитіл проти ЕФР-Р.

Після закінчення аспірантури у 1989 р. О. О. Фільченкова було прийнято на роботу молодшим науковим співробітником відділу хімічного канцерогенезу Інституту проблем онкології ім. Р. Є. Кавецького, де він продовжив дослідження ролі поліпептидних факторів росту в гепатоканцерогенезі. У 1990 р. він захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук: «*Исследование содержания полипептидных факторов роста и их рецепторов в слизистой оболочке кишечника крыс при химическом канцерогенезе*» (науковий керівник – доктор медичних наук, проф. А. Й. Бикоріз), а в 1993 р. одержав вчене звання старшого наукового співробітника за фахом «онкологія».

Тематика наукових досліджень вченого з 1990 по 1999 рр. була присвячена вивченню біологічної дії ЕФР, ТФР- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , інсуліну, трансферину, фактору некрозу пухлин (ФНП) на різні типи клітин-мішеней. Використовуючи метод проточної цитометрії та власно одержані молекулярні зонди, О. О. Фільченков отримав важливий інструмент для вивчення різноманітних поверхневих клітинних антигенів, включаючи прижиттєву оцінку рівня експресії рецепторів цитокінів. Крім того, метод проточної цитометрії дав змогу аналізувати зміни мітотичного циклу та загибель клітин за дії певних чинників. Зокрема, було досліджено цитотоксичну дію антитіл проти ЕФР-Р на гепатоцити щурів та ФНП-індукований апоптоз лімфоїдних клітин людини.

Після переходу у 1999 році до відділу механізмів лейкозогенезу, який очолювала академік НАН України Зоя Андріївна Бутенко, Олексій Олексійович продовжив вивчення молекулярних механізмів запрограмованої загибелі клітин, використовуючи нові експериментальні моделі (злоякісні лімфоїдні клітини людини) та нові індуктори апоптозу (протипухлинні лікарські засоби з різним механізмом дії).

У березні 2004 року О. О. Фільченкова було призначено завідувачем лабораторії механізмів лейкозогенезу, де під його керівництвом і за безпосередньою участю було створено декілька моделей *in vitro* для аналізу проапоптотичної дії окремих протипухлинних препаратів, ретиноїдів, алкалоїдів та біологічно актив-

них вуглецевмісних речовин із морських водоростей. Було розроблено модельні системи для дослідження механізмів негайного та відстроченого апоптозу з використанням різноманітних інгібіторів реплікації та синтезу ДНК. Знайдено природні модулятори апоптозіндукуючої дії етопозиду, ретиноевої кислоти, фукоїдану, флавоноїдів, бетулінової кислоти, фукоксантину. Розроблено експрес-методи раннього виявлення апоптотичних клітин та ідентифікації активної форми каспази-3 в клітинах на різних фазах мітотичного циклу. Використання індукторів та модуляторів апоптозу з різним механізмом дії дало змогу розкрити деякі ланки передачі проапоптотичного регуляторного сигналу в клітинах злоякісних лімфом та лейкозних клітинах.

За матеріалами цих і деяких інших досліджень у 2006 р. О. О. Фільченковим у співавторстві з докт. біол. наук, проф. Р. С. Стойкою було опубліковано монографію «*Апоптоз і рак: від теорії до практики*» (Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига». – 524 с.). Це перша в Україні монографія, яка детально висвітлює існуючі на сьогодні уявлення про клітинні і молекулярні механізми регуляції програмованої смерті клітин, а також про порушення апоптотичних регуляторних шляхів під час виникнення та росту пухлин. У 2007 р. авторів монографії було відзначено премією НАН України імені Р. Є. Кавецького.

У наступні роки О. О. Фільченковим було з'ясовано роль каспазозалежних шляхів реалізації апоптозу у відповіді лейкозних клітин різного генезу на бензофенантридини з різним ступенем спорідненості до ДНК і флавоноїди різної структури. Розпочато дослідження нових інгібіторів полімеризації тубуліну (ІПТ), а саме арилзаміщених хіназолонів і аналогів природного антимітотика комбретастатину з метою виявлення їхньої антипроліферативної активності та здатності індукувати апоптоз в культурах клітин *Jurkat* (гострий лімфобластний лейкоз людини) та їхньому резистентному варіанті *Jurkat/A4*. Це дозволяє, з одного боку, випробувати нові синтезовані сполуки на клітинах із множинною резистентністю, а з іншого – вивчити внесок змін компонентів системи апоптозу у формування такого фенотипу.

Іншим напрямом наукових інтересів О. О. Фільченкова є дослідження механізмів

ангіогенезу (з 1998 р.) та лімфангіогенезу (з 2006 р.), а також їх ролі в процесі метастазування злоякісних новоутворень. Про надзвичайну актуальність цього напрямку експериментальної і клінічної онкології свідчить той факт, що один із відомих інгібіторів ангіогенезу бевацизумаб вже активно використовується для лікування онкологічних хвороб, а інгібітор лімфангіогенезу проходить клінічні випробування.

Творчий доробок О. О. Фільченкова загалом складає понад 230 наукових праць, серед яких 6 монографій та 4 авторські свідоцтва. Наразі ним підготовлено до захисту дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук на

тему: «*Регуляція проліферації і загибелі пухлинних клітин та підходи до модифікації апоптозу*».

Плідна багаторічна праця під керівництвом А. Й. Бикоріза і співпраця з доктором біологічних наук Р. С. Стойкою (відділення регуляторних систем клітин Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Львів) дали можливість викласти одержаний науковий доробок у монографії: «*Трансформуючі фактори росту*» (А. А. Фільченков, Р. С. Стойка, А. Й. Бикоріз. – К.: Наукова думка, 1994. – 292 с.), за яку у 1995 р. двом авторам було присуджено премію НАН України імені О. В. Палладіна (Р. С. Стойка на той час вже був лауреатом цієї премії).



У 1996 р. премію ім. О. В. Палладіна одержали **Анатолій Іванович Дворецький**, доктор біологічних наук, завідувач кафедри Дніпропетровського державного університету та **Євген Юхимович Чеботарьов**, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник Інституту експериментальної радіології Наукового центру радіаційної медицини АМН України – за серію праць «*Вивчення механізмів променевого порушення іонного гомеостазу в клітинах тваринного організму*», в яких висвітлено особливості транспортувальної функції біологічних мембран за опромінення організму, а також розглянуто механізми радіаційного пошкодження систем трансмембранного перенесення іонів та порушення гомеостатичної рівноваги одновалентних катіонів.

За цією тематикою, крім оригінальних статей, було видано учбовий посібник: «*Системи активного транспорту іонів при дії іонізуючої радіації на організм*» (А. И. Дворецкий. – Днепропетровск: ДГУ, 1986. – 84 с.), а також книгу «*Трансмембранный перенос ионов при действии ионизирующей радиации*» (А. И. Дворецкий, С. И. Айрапетян, А. М. Шаинская, Е. Е. Чеботарев. – К.: Наукова думка, 1990. – 136 с.).

В цих роботах представлено сучасне на той час уявлення про вплив іонізуючого випромінювання на основні трансмембранні функції біологічних мембран, які пов'язані з гомеостатичною рівновагою для одновалентних

катіонів, проведено оцінку внеску їх ураження в розвиток загальних радіобіологічних ефектів.

Справа в тому, що саме біологічні мембрани забезпечують виконання важливих для організму функцій: структурну, бар'єрну, пластичну, рецепторну, векторну тощо. Злагоджена робота мембранних механізмів дає можливість підтримувати клітинний гомеостаз, проводити тонку регуляцію функціональної активності клітин у відповідь на дію факторів зовнішнього середовища і різних змін у самому організмі. Численними дослідженнями продемонстровано дуже важливу, якщо не основну, роль мембран у перерозподілі іонів. Концентрація іонів у різних внутрішньоклітинних компартментах, як і градієнт їхньої концентрації між клітиною і позаклітинним простором, контролюється дуже тонкими механізмами. Чіткий контроль за концентрацією іонів забезпечує багато клітинних функцій: підтримку необхідної форми клітин, транспортування різних речовин, взаємодію між клітинами, біосинтез енергетичних сполук, протеїнів і нуклеїнових кислот, контроль клітинного циклу. Тому дослідження дії іонізуючої радіації на стан біологічних мембран є «гарячою і критичною точкою» в радіобіології.

У наведених роботах авторами узагальнено і проаналізовано результати власних досліджень і дані літератури стосовно основних ефектів радіаційної дії на проникність біологічних мембран і систем транспортування в різних тканинах і органах тварин. Маючи на увазі важливе значення взаємодії метаболізму з регуляторни-

ми системами клітин, автори обговорюють також експериментальні дані щодо порушення взаємодії  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насоса нервових клітин із системою циклічних нуклеотидів та хеморецепторними властивостями нейрональних мембран.

Логічним завершенням аналізу експериментальних даних є те, що автори сформулювали концепцію відносно можливої послідовності радіаційних порушень систем трансмембранного перенесення іонів у клітинах. Згідно з цією гіпотезою вирішальними процесами, що лежать в основі пострадіаційної перебудови систем перенесення і перерозподілу іонів, є зміни фізико-хімічних властивостей мембран, а саме її ліпідної компоненти завдяки активації пероксидного окислення ліпідів та ендогенного фосфоліпазного гідролізу. Закономірним наслідком останнього є зміна фосфоліпідного складу мембран і накопичення в них лізоформ окремих фосфоліпідів. Це безпосередньо веде до порушення ультраструктури та вибіркової проникності, а також підвищенню ензиматичної активності і зміни стабільності мембран.

Одночасно зі змінами фізико-хімічного стану ліпідів мембран ще однією причиною радіаційного ураження може бути зниження загального енергетичного рівня в клітинах, тобто порушення енергозабезпечення біохімічних процесів, що, в свою чергу, обумовлено змінами в структурі ліпідів мембран і пригніченням процесів окисного фосфорилування. Ці процеси призводять до зниження рівня клітинної АТФ, яка необхідна для активного транспортування іонів. Порушення цієї системи зумовлює зниження кількості клітинного  $\text{K}^+$ , підвищення рівня  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі, дисбаланс у роботі  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну та інших систем  $\text{Ca}$ -гомеостазу. Дефіцит АТФ і зміна іонного гомеостазу в клітині веде, в свою чергу, до порушення взаємозв'язаного функціонування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насоса і системи циклічних нуклеотидів, оскільки останні конкурують за АТФ, а  $\text{Ca}^{2+}$  інгібує активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази. Підвищення рівня  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозолі може спричинити одночасно з порушенням багатьох метаболічних реакцій модифікацію клітинного скелета, що веде до змін форми і об'єму клітини. Іони кальцію активують фосфоліпази клітини, це ще більше порушує ліпідну компоненту, підвищуючи її проникність. Внаслідок цього відбувається подальше підсилення перенесення іонів крізь мембрани, спостерігається дисфункція  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -

насосів, системи циклічних нуклеотидів, зміна хеморецепторних властивостей і, як наслідок, загибель клітин. Такий, на думку авторів, можливо, неповний перелік компонентів так званого «хибного кола» за радіаційного порушення перенесення і перерозподілу іонів. З'ясування деталей механізму цих змін має не тільки і не стільки наукове, скільки практичне значення, внаслідок того, що відкриває конкретні шляхи цілеспрямованого впливу на процеси променевого ураження з метою їх корекції.

Насамкінець, слід навести вже класичне визначення критичних органів або систем, критичних структур і критичних процесів за дії іонізуючої радіації: «Если поражение радиочувствительной системы причинно связано с гибелью биологического объекта, то такая система может быть отнесена к критической. К критическим органам относятся органы кроветворения, пищеварения и высшей нервной деятельности. К критическим структурам, помимо традиционной ДНК, относят сложные структурные комплексы – биологические мембраны, а к критическим процессам – активацию свободнорадикального перекисного окисления липидов, распад ДНК» («Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии». – А. М. Кузин. – М.: Наука, 1970. – 224 с.).

### АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ ДВОРЕЦЬКИЙ



**Анатолій Іванович Дворецький** (01.01.1937 р.) – доктор біологічних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, академік Української екологічної академії наук, народився в с. Дмухайлівка Магдалинівського району Дніпропетровської області.



Закінчивши Харківський інститут ветеринарної медицини (1959 р.), він працював на Дніпропетровській біофабриці завідувачем відділу, пізніше – завідувачем біохімічної лабораторії (1960–1964 рр.).

У 1964 р. на багато років доля привела Анатолія Івановича до Дніпропетровського університету, де спочатку він був аспірантом, потім працював старшим викладачем, доцентом, професором, завідувачем кафедри, заступником директора Науково-дослідного інституту біології при університеті. Від 1990 до 2003 р. він завідував кафедрою іхтіології, гідробіології та екології Дніпропетровського національного університету ім. О. Гончара (ДНУ). У подальшому (від 2003 р.) А. І. Дворецький був професором кафедри іхтіології, гідробіології та екології, а також науковим керівником відділу гідробіології, іхтіології.

З 2011 р. він обіймає посаду завідувача кафедри водних біоресурсів та аквакультури Дніпропетровського державного аграрного університету.

Кандидатську дисертацію на тему: «*Фосфорилірованіе, сопряженное с окислением различных субстратов в структурах спинного мозга нормальных и облученных животных*» за спеціальністю «біохімія» А.І. Дворецький захистив у 1969 р., а докторську – «*Системы трансмембранного переноса ионов при воздействии ионизирующей радиации на животный организм*» за спеціальністю «радіобіологія» захистив у 1988 р. Із 1989 р. – професор.

Основні наукові інтереси А. І. Дворецького пов'язані з дослідженням хіміко-радіоекологічного стану водойм середнього і нижнього Дніпра та його впливу на живі організми. Його цікавлять також молекулярні механізми дії іонізуючого випромінювання на системи іонного розподілу та на регуляцію метаболічних шляхів у клітинах тварин.

Разом зі співробітниками А. І. Дворецький розробив основи системного підходу до вивчення наслідків радіаційного і хімічного забруднення водних екосистем. Ним досліджено шляхи надходження радіонуклідів і хімічних поллютантів у живі організми і проведено оцінку їх внеску у формування радіаційно-хімічного навантаження. Він виявив радіобіологічні ефекти на клітинному рівні, а саме порушення фізико-хімічних особливостей мембран і систем

трансмембранного перенесення іонів у клітинах і запропонував оригінальні підходи до вивчення хеморецепторних властивостей мембран. Ним також показано можливість пострадіаційного відновлення рецепторних функцій мембран модуляцією енергетичних сполук клітини і запропоновано нові підходи до використання біологічно активних профілактичних і лікувальних препаратів.

А. І. Дворецький є автором понад 400 наукових праць: серед них 4 монографії, 2 довідники, 8 навчальних посібників, 3 винаходи, які захищено авторськими свідоцтвами. Під його безпосереднім керівництвом виконано і виконуються 12 кандидатських і 7 докторських дисертацій.

Продовжуючи працювати в галузі радіобіології, А. І. Дворецький у співавторстві опублікував важливі монографії: «*Клеточные мембраны при радиационном воздействии*» (А. И. Дворецкий, В. А. Барабой, Д. Кётелеш, Т. Кубасова, Т. В. Ананьева. – Днепропетровск, ДДУ, 1998. – 88 с.) і «*Нейротрансмиссивная модуляция ионного гомеостаза в клетках головного мозга при радиационном воздействии*» (А. И. Дворецкий, Т. В. Ананьева, И. А. Куликова и др. – К.: Изд-во Центр радиационной медицины и радиобиологии, 2002. – 151 с.).

Науковий доробок А. І. Дворецького добре відомий за межами України: ним опубліковано понад 100 наукових праць у міжнародних виданнях. Він є активним членом Європейського радіобіологічного товариства, Міжнародної радіоекологічної спілки, Європейської біоелектромагнітної асоціації, підтримує наукові контакти з колегами в Болгарії, Румунії, Словаччині, Угорщині, Китаї. Він був керівником обласних відділень біохімічного, радіобіологічного, а також гідробіологічного товариств і міжрегіональної неурядової екологічної організації «Світ води».

А. І. Дворецький є членом спеціалізованих вчених рад із захисту кандидатських і докторських дисертацій, зокрема Інституту гідробіології НАН України, Інституту рибного господарства УААН. Як віце-президент Радіобіологічного товариства України з 1991 р. він багато зробив для розвитку радіобіологічних досліджень в Україні. А. І. Дворецький входить до складу редколегій таких наукових журналів: «Рибне господарство України», «Рибогосподарська наука України»,



Вісники ДНУ (Біологія, Екологія), наукового збірника «Рибне господарство» Інституту рибного господарства УААН.

А. І. Дворецький багато зробив для удосконалення організаційного і методичного забезпечення навчального процесу у вищих навчальних закладах України як член науково-методичної комісії МОН України з напрямку «Водні біоресурси» та як член експертної ради із природничих наук Державної акредитаційної комісії України. Він є автором низки навчальних програм бакалаврських і магістерських курсів.

Наукову і педагогічну діяльність А. І. Дворецького відзначено премією Державного комітету СРСР з народної освіти за кращу наукову роботу (1988), премією НАНУ ім. О. В. Палладіна (1996), званням заслуженого діяча науки і техніки України (1999). У 1970 р. він нагороджений медаллю «За доблестный труд».

### ЄВГЕН ЮХИМОВИЧ ЧЕБОТАРЬОВ



**Євген Юхимович Чеботарьов** (24.12.1918–10.06.2005), доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії ім. О. В. Палладіна НАН України, відомий радіобіолог, народився в м. Азов.

Його шлях у медицину розпочався в 1938 р. в 2-му Київському медичному інституті, а диплом він отримав у 1942 р. після закінчення Дагестанського медичного інституту. З цього часу і до кінця війни (1945 р.) він був військовим хірургом, а згодом – завідував відділенням евакошпиталю.

У 1945–1948 рр. Є. Ю. Чеботарьов працював у клінічній ординатурі Інституту

експериментальної патології та біології (Київ), де під керівництвом чл.-кор. АН УРСР І. М. Іщенка і професора О. О. Городецького займався проблемою лікування пухлин молочної залози поєднанням хірургічних і радіотерапевтичних методів. Після захисту кандидатської дисертації (1952 р.) наукова діяльність Є. Ю. Чеботарьова спочатку була пов'язана з Інститутом молекулярної біології і генетики, потім – з Інститутом фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР. А наукову роботу, присвячену дослідженню біологічної дії іонізуючого випромінювання та розробці ефективних методів лікування променевих уражень, він проводив вже в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького (ІЕПОР) Академії наук УРСР, де завідував відділом радіобіології (1973–1985).

У 1961 р. Є. Ю. Чеботарьов в Інституті фізики АН УРСР створив наукову групу з вивчення біологічної дії швидких нейтронів на атомному реакторі та прискорювачі У–240 і протягом 25 років керував нею. Проведені ним фундаментальні дослідження щодо впливу швидких нейтронів на систему кровотворення, імунологічну реактивність, нуклеїновий та енергетичний обмін знайшли широке визнання наукового загалу.

Перша вітчизняна ґрунтова монографія, присвячена важливій проблемі радіобіології, була написана саме Є. Ю. Чеботарьовим: «Комплексное лечение острой лучевой болезни» (К.: Наукова думка, 1965. – 206 с.). У цій монографії наведено великий експериментальний матеріал із дослідження лікувальних властивостей кровозамінника БК-8, запропонованого в той час академіком АН УРСР В. О. Беліцером, та деяких стимуляторів кровотворення (вітамін В<sub>12</sub>), а також антибіотиків широкого спектра дії (пеніцилін, стрептоміцин і біцилін–3). З метою зменшення променевого ушкодження було впробувано захисні властивості деяких похідних монотіокарбонових кислот із наступною комплексною терапією. На основі одержаних даних про дію окремих хімічних речовин було розроблено лікувальні комплекси, у разі використання яких вдалося зменшити тяжкість променевих уражень і тим самим підвищити відсоток виживання тварин. Розроблені автором методи комплексного лікування гострої променевої хвороби і комбінування їх із хімічним захистом було

рекомендовано для лікування променевого ураження людей в клінічній практиці.

У 1966 р. Є. Ю. Чеботарьов захистив докторську дисертацію на тему: «*Экспериментальные исследования комплексных методов лечения острой лучевой болезни*» (науковий консультант чл.-кор. АН УРСР, професор О. О. Городецький). Роботу було виконано на базі Сектору біофізики і радіобіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР.

Важливість цієї тематики полягала в тому, що з початком «атомної ери» кожний рік збільшується кількість людей, що безпосередньо працюють із джерелами іонізуючої радіації. Зараз немає жодної галузі народного господарства, де б не застосовували радіоактивні ізотопи й іонізуюче випромінювання. У хімічній, біологічній, медичній галузях використовують різні опромінювачі, рентгенівські і гама-прилади, радіоактивні ізотопи йоду, сірки, фосфору, кобальту, цезію тощо. Значно збільшилася можливість ураження людей під час аварій, непередбачених випадків, порушеннях техніки безпеки тощо. Все це свідчить про важливість і актуальність робіт, спрямованих на винаходження та розробку нових препаратів, методів профілактики і лікування променевих уражень, особливо в умовах дії великих доз іонізуючого випромінювання.

Окремі уваги заслуговує розроблений Є. Ю. Чеботарьовим ефективний метод профілактики та лікування променевих уражень із використанням екзогенних нуклеїнових кислот. Важливість цього методу зумовлена тим, що за умови дії нейтронів та інших щільноіонізуючих випромінювачів біологічні системи неспроможні належним чином підтримувати свою життєдіяльність. Більшість дослідників вважають, що за дії іонізуючої радіації руйнуються саме нуклеїнові кислоти, передусім ДНК, в якій відбуваються глибокі фізичні і хімічні зміни; системи репарації пригнічуються або зовсім блокуються, з часом на всіх рівнях життєдіяльності виявляється детермінанта незворотності променевих уражень, а відомі до цього радіопротектори малоефективні. Тому на тлі стрімкого розвит-

ку ядерної енергетики ці роботи мають глибоке звучання.

За радіобіологічною тематикою вийшли в світ численні публікації Є. Ю. Чеботарьова. Під його керівництвом створено наукову школу радіобіологів, яка об'єднувала біологів, фізиків, техніків, фахівців із ветеринарії. Таке поєднання напрямів сприяло науковому взаємозбагаченню й виникненню ідей на перехресті різних наук. Євген Юхимович створив міцний, працездатний колектив на засадах довіри й відповідальності за спільну роботу. Ним було підготовлено велику когорту докторів і кандидатів наук.

У 1976 р. Є. Ю. Чеботарьов на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології організував і багато років очолював спеціалізовану вчену раду із захисту докторських дисертацій за спеціальністю «радіобіологія». Від 1967 р. він керував науковою радою з проблем радіобіології АН УРСР, тривалий час був членом редколегії журналу «Радиобиология» (СРСР), представляв Україну в науковій раді з проблем радіобіології та комісії «Людина і біосфера» АН СРСР; у 1963 р. був експертом МАГАТЕ від України, неодноразово брав участь у міжнародних конгресах і конференціях.

Є. Ю. Чеботарьов був скромною, простою, доброзичливою, завжди усміхненою і дещо іронічною людиною, він цінував красу й любив життя в кращому його виявленні, був справжнім інтелігентом, і саме це притягувало до нього людей.

Під час відзначення 80-річного ювілею Євгена Юхимовича Чеботарьова (1998) прозвучало віршоване привітання від його учнів:

*«Ген-ген колись в часи не нові з'явивсь на світ  
козак в Азові.*

*Батьки дали щасливі гени – недаром названий  
Євгеном.*

*Живий, дотепний і вродливий, не розкисав при  
сильних зливах.*

*А злив тих випало чимало: йому і випало й  
дісталося –*

*Війна, страждання, біль і муки (тоді було не до  
науки).*

*Лиш потім промені Рентгена прибилися до рук  
Євгена».*

Аналізуючи результати робіт українських радіобіологів (у тому числі професорів А. І. Дворецького і Є. Ю. Чеботарьова), можна пересвідчитись у тому, що українська медична

і біологічна наука неначе передбачувала страшну і болючу трагедію людства – Чорнобильську аварію на АЕС.

*Р. П. ВІНОГРАДОВА, В. М. ДАНИЛОВА*

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

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