

ІСТОРІЯ БІОХІМІЇ

РОЗВИТОК НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З НЕЙРОХІМІЇ В ІНСТИТУТІ БІОХІМІЇ АН УРСР У 1941–1972 РОКАХ. ДОСЛІДЖЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ

Велика Вітчизняна війна (1941–1945 рр.) зруйнувала так добре налагоджену наукову роботу Інституту біохімії та великі плани на майбутнє його співробітників. Одні з них пішли на фронт, аби зі зброєю в руках воювати з фашистськими загарбниками, інші – працювали в тилу, допомагаючи фронту і зберігаючи матеріальні, наукові та культурні надбання.

Згідно з постановою радянського керівництва Академію наук УРСР, а з нею і Інститут біохімії, було евакуйовано до Уфи – столиці Башкирської автономної республіки. У дуже важких матеріальних умовах О. В. Палладін спрямував зусилля зовсім малого колективу Інституту на виконання тих наукових завдань, які у найближчий час могли бути використані на фронті та в тилу. Гасло “Все для фронту, все для перемоги” було і завданням співробітників Інституту біохімії. Практично важливим завданням на той час було одержання водорозчинного препарату гемостатичної дії типу вітаміну К – речовини, яка б зменшувала кровотечу, підвищувала зсідання крові, була би доброю підмогою хірургам. І такий препарат було синтезовано на основі метилнафтохінона – синтетичного аналога природного вітаміну К, який отримав назву вітамін К₃ – **вікасол** (*Удостоверение о регистрации. Способ прекращения кровотечений и ускорения заживления ран/ А. В. Палладин. Заявл. 19.09.1942 г.; вид. 15.10.1946 г.*). Він активно використовувався в лікувальних закладах фронту і тилу, зберігши життя і здоров'я багатьох захисників Вітчизни.

Вирішуючи практичні завдання О. В. Палладін тримав у полі зору теоретичні аспекти: було досліджено деякі питання біохімічного механізму дії вітамінних факторів на гемостаз і це стало теоретичною основою для подальших досліджень у цьому напрямі.

У 1943 р. Академію наук УРСР з Уфи було переведено до Москви, а у квітні – травні 1944 р. Інститут біохімії реєвакуйовано до Києва. Будинок Інституту (*слід відмітити, що*

більш ґрунтовні пошуки автора проекту будинку Інституту біохімії виявили, що скоріше за все це був не В. Риков, як ми про це писали у попередній статті, і поки що це питання залишається відкритим) під час німецької окупації вцілів, але приміщення було спустошено: вибиті вікна, потрошені меблі й лабораторне устаткування. Все це довелося відновити і з 1944 р. в Інституті вже працювали такі лабораторії: біохімії нервової системи, м'язової тканини, окислювальних процесів, ферментів, вітамінів і бібліотека. Наукове життя Інституту поступово входило в нормальне русло. У 1945 р. виповнилось 20 років від дня створення Інституту біохімії АН УРСР. На цей час Інститут було вже повністю відновлено і його науковий колектив під керівництвом свого незмінного директора академіка О. В. Палладіна знову розгорнув дослідження з основних проблем біологічної хімії.

На початку організації Інституту біохімії у листопаді 1925 р. було створено лабораторію нервово-м'язової діяльності. У травні 1944 р. у зв'язку з організацією окремої лабораторії біохімії м'язової тканини лабораторію нервово-м'язової діяльності було реорганізовано в лабораторію біохімії нервової системи, а з 1966 р. на її основі було засновано відділ біохімії нервової системи.

Так трапилося, що частина співробітників лабораторії нервово-м'язової діяльності на чолі з Д. Л. Фердманом, яка відокремилася в лабораторію біохімії м'язової тканини, за традицією ще деякий час переймалася питаннями, які стосувалися і нервової тканини. Наразі ми дуже побіжно зупинимось тільки на деяких з них, аби не обійти увагою їхні наукові надбання, а потім перейдемо до аналізу досліджень суто лабораторії (відділу) біохімії нервової системи.

Загалом наукові дослідження цього періоду було спрямовано на розшифрування біохімічних основ нервової діяльності – процесів збудження й гальмування, сну, наркозу і перезбудження, деяких інших станів, що обумовлені фізичною

перенапругою, гіпоксією, гіпотермією та іншими факторами з урахуванням особливостей організму.

Однією з перших була робота **З. Ю. Нечипоренко** (1946 р.), присвячена дослідженню оксидативних процесів у тканинах тварин в період зимової сплячки. Використовуючи метод Варбурга, вона встановила, що в період сплячки в ховрахів інтенсивність спонтанного дихання тканини головного мозку, а також здатність її до споживання глюкози знижується, в той час як дихання м'язової тканини і печінки залишається без змін. Ці результати вказували на важливе значення оксидативних процесів в головному мозку - органі, який регулює процеси життєдіяльності всього організму.

Д. Л. Фердман, С. Р. Френкель і Г. І. Силакова ще у 1942 р. вперше ізолювали глутамін із головного мозку. За їхніми даними вміст глутаміну в головному мозку вищий, ніж у багатьох інших органах. Високий вміст глутаміну в нервовій тканині, збудження якої супроводжується утворенням аміаку, свідчить про можливу участь глутаміну в процесі його знешкодження. Але на той час до кінця не були з'ясовані питання про вміст і фізіологічне значення глутаміну в окремих органах тварин та залежність їх від функціонального стану цих органів. Тому **С. Ф. Епштейн** вже в повоєнні роки (1947 р.) розпочала дослідження вмісту глутаміну у тканинах ховрахів під час зимової сплячки і показала, що в першій період сплячки (січень) вміст глутаміну в мозку ховрахів майже такий, як і у несплячих тварин (квітень, травень). Із продовженням сплячки (лютий, березень) вміст глутаміну зменшується удвічі, що може бути обумовлено зниженням функції головного мозку у такому стані. Про це свідчать і дані про зниження дихання у головному мозку під час сплячки ховрахів, одержані **З. Ю. Нечипоренко**. Було також показано, що зимова сплячка ховрахів супроводжується значним зниженням вмісту глутаміну і в інших досліджених тканинах (печінці, нирках, легенях).

Експериментальне обґрунтування висловленого ще у 1942 р. **Д. Л. Фердманом** припущення про можливу участь глутаміну у процесах знешкодження аміаку було зроблено пізніше. Після війни **Д. Л. Фердман** і **С. Ф. Епштейн** докладно вивчали питання усунення аміаку, введеного в організм у вигляді амонійної солі, різними тканинами, в тому числі й мозком. Так у 1950 р. ними було показано, що введення хлориду амонію у кровообіг призводить до

збільшення вмісту як аміаку, так і глутаміну в мозку. Одночасне введення глутамінової кислоти і хлориду амонію також підвищує вміст цих сполук у мозку. Було зроблено висновок про те, що антитоксична дія полягає в тому, що вона захищає організм від судом.

Дослідження вуглеводного обміну мозку. З літератури того часу було відомо, що нервова тканина легко утилізує вуглеводи і що вони є основним субстратом дихання цієї тканини. В той же час у головному мозку було виявлено незначну кількість запасного вуглеводу — глікогену, на відміну від м'язів, де глікоген може накопичуватись у значній кількості. Було встановлено, що основним субстратом дихання мозкової тканини є глюкоза. Щодо шляхів гліколізу в головному мозку існували різні погляди. Тому в перші повоєнні роки в лабораторії біохімії нервової системи продовжили дослідження вуглеводного обміну, зосередивши увагу на ензимах, які беруть участь у процесах перетворення вуглеводів головного мозку.

До цієї роботи підключилась **О. Я. Рашба**, яка у 1945 р. після демобілізації з лав Радянської Армії повернулася до інституту і працювала старшим науковим співробітником лабораторії біохімії нервової системи. На початку нового етапу своїх наукових досліджень **О. Я. Рашба** спиралася на дані літератури того часу про те, що перетворення *глюкози* та *глікогену* в мозку відбувається з утворенням однієї й тієї самої сполуки — *глюкозо-6-фосфату* і що перетворення полісахариду відрізняється від перетворення глюкози тільки на початковій стадії. На той час у мозку було також виявлено *фосфорилазу* і *фосфатазу глюкозо-1-фосфату*, одночасна дія яких може призводити до утворення глюкози з глікогену. Але було невідомо, чи може глікоген мозку розщеплюватись гідролітичним шляхом за дії *амілази* і *мальтази*, і взагалі, чи є ці ензими в головному мозку.

З метою з'ясування питання про наявність *амілази* в мозку корів, кролів, свиней, собак були проведені досліди на гомогенатах мозку, які інкубували з крохмалем або глікогеном. Автолізований мозок використовували тому, що під час автолізу інактивується *фосфорилаза* і одночасно підвищується активність *амілази* (**О. Я. Рашба**, 1948 р.). Тим самим було доведено, що у мозку ссавців є *амілаза декстринового типу*, тобто глікоген мозку може гідролітично розщеплюватись з утворенням цукрів.

Досліди з вивчення властивостей очищеної *α-амілази* (**О. В. Палладін, О. Я. Рашба**, 1948 р.) показали, що *амілаза* головного мозку



Акад. О. В. Палладін зі своїми відомими в біохімії нервової діяльності учнями (1950 р.). Зліва направо: 1-й ряд – Б. Й. Хайкіна, О. В. Палладін, Е. Б. Сквирська, О. Я. Рашба; 2-й ряд – Л. А. Михайловська, К. О. Гончарова, Ц. М. Штутман, Н. М. Полякова

ку кролів, корів, собак адсорбується на різних структурних протеїнах мозку і вивільнюється під час автолізу або елюції буферними розчинами. У складі протеїнів мозку досліджених тварин виявлено альбумінову фракцію, яку автори назвали «нейроальбуміном», що має у своєму складі більшу частину активної амілази нервової тканини. Решта протеїнів мозку (нейроглобуліни, нейрокератин) також адсорбує незначну кількість амілази, яка може вивільнятися за автолізу та промивання розчинниками.

Запропонований метод очищення альбумінової фракції (нейроальбуміну) додаванням амонію сульфату до повного насичення підвищує активність препарату в кілька сотень разів. О. Я. Рашбою, (1952 р.) було вивчено деякі його фізико-хімічні властивості.

Дослідження О. Я. Рашби і **О. П. Готовцевої** (1949 р.) показали, що у тканині головного мозку тварин відсутній дезагрегуючий полісахариди ензим – *амілофосфатаза*. Амілаза мозку корів, кролів і собак розщеплює крохмаль і глікоген на 50–60% до високо- й низькомолекулярних декстринів, глюкози та мальтози. Співвідношення цих продуктів розщеплення залежить від активності препарату ензиму і часу його дії. Спорідненість

амілази мозку до полісахаридів і високомолекулярних декстринів вища, чим до низькомолекулярних декстринів. Амілаза мозку розщеплює у полісахаридах і декстринах як 1,4- так і 1,6-глікозидні зв'язки глікогену та амілопектину.

З метою з'ясування питання щодо наявності в головному мозку *мальтази* О. Я. Рашба в подальшому (1951 р.) провела відповідні дослідження і виявила в ньому ензим, який здатний розщеплювати мальтозу на 2 молекули глюкози і таким чином показала, що в мозку піддослідних тварин існують обидва ензими, які забезпечують повне розщеплення глікогену до глюкози гідролітичним шляхом – це *амілаза і мальтаза*.

Наявність у тканині мозку одночасно двох ензиматичних систем, які розщеплюють полісахариди – *амілази та фосфорилази*, – може бути обумовлена тим, що ні один з них не здатний розщеплювати полісахариди до вільних молекул глюкози. Питання про те, чи може *фосфорилаза* мозку розщеплювати 1,6-глікозидні зв'язки в молекулі полісахаридів, залишалося відкритим. У літературі подібних даних не було, а із проведених досліджень можна було припустити, що *фосфорилаза* мозку має або незначну спорідненість до 1,6-глікозидних

зв'язків у молекулах полісахаридів або не має її зовсім.

Виходячи з експериментальних даних, О. Я. Рашба (1952 р.) розробила схему взаємозв'язку двох ензиматичних систем і пояснила необхідність існування їх у мозку. Оскільки *фосфорилаза* нервової тканини нездатна розщеплювати всі 1,6-глікозидні зв'язки у полісахаридах, тому повне розщеплення останніх може відбуватися тільки за дії *амілази* або за участю специфічної ізомеразі, присутність якої було показано в досліджах Б. Й. Хайкіної та К. О. Гончарової (1947 р.). Завдяки глибокому розщепленню полісахаридів *амілазою* збільшується кількість кінцевих молекул глюкози, на які потім може діяти *фосфорилаза*, і тому ефект останньої підсилюється. Наявність у тканині або в організмі двох ензиматичних систем для будь-якого обмінного процесу забезпечує найкраще пристосування тканини до змін умов існування.

Таким чином, О. Я. Рашба розглядала *амілолітичні* (гідролітичні) і *фосфоролітичні* ензими мозку як єдину систему, яка здатна змінюватися за різних функціональних станів мозку. Одержані нею за п'ять років експериментальні результати було покладено в основу її докторської дисертації: «*Амілаза и ее роль в начальных этапах углеводного обмена в головном мозгу некоторых животных*», яку вона захистила у відділенні медико-біологічних наук Академії медичних наук СРСР 28 квітня 1951 р. (м. Москва).

У 1952 р. вона видала науково-популярний нарис (монографію): О. Я. Рашба. «*Біохімія нервової системи*», видавництво АН УРСР, м. Київ – 70 с.

Одночасно в лабораторії біохімії нервової системи дослідження гліколітичного процесу в мозку проводила також Б. Й. Хайкіна. На той час були дані, які свідчили про участь фосфору в цьому процесі, проте окремі етапи розщеплення вуглеводів у нервовій тканині ще не було остаточно вивчено. Саме дослідження певних хімічних реакцій і активності ензимів, що беруть участь у гліколізі, мали сприяти розшифруванню окремих етапів розщеплення вуглеводів у нервовій тканині. Тому Б. Й. Хайкіна і К. О. Гончарова (1947 р.) дослідили один із початкових етапів перетворення вуглеводів у нервовій тканині, а саме перетворення глюкозо-1-фосфату в глюкозо-6-фосфат, який каталізується *фосфоглюкомутазою*. Спираючись на попередні роботи (Б. Й. Хайкіна, 1940 р.), в яких було показано, що розщеплення вуглеводів в мозку тварин відбувається з



О. Я. Рашба під час проведення експерименту

неоднаковою швидкістю в процесі їх розвитку, автори провели дослідження активності ензиму в нервовій системі кролів у різні строки життя (віком від 1 до 30 днів та на дорослих особинах). Автори виявили високу активність *фосфоглюкомутази* в мозку кролів як на ранніх стадіях розвитку (1–30 днів), так і у дорослих тварин. Одержані дані не збігаються з результатами експериментів Shapiro та Wertheimer, які не виявили активності *фосфоглюкомутази* в мозку молодих щурів (до 10 днів), можливо тому, що останні використовували інгібітор гліколізу NaF, який за даними Б. Й. Хайкіної і К. О. Гончарової гальмує активність *фосфоглюкомутази*.

Іншим ензимом, який бере участь у перетворенні вуглеводів і який привернув увагу цієї групи дослідників, була *гексокіназа* (О. В. Палладін і Б. Й. Хайкіна, 1947 р.). Незважаючи на те, що вуглеводи є основним джерелом енергії в головному мозку, запасів глікогену і глюкози в ньому дуже мало. Більшість фактів свідчила про те, що первинним субстратом, який окислюється в головному мозку є тільки глюкоза, яка конче потрібна для нормального функціонування мозку. З одного боку, із глюкози синтезується глікоген, а з іншого – глюкоза розщеплюється з утворенням вуглекислого газу, води і енергії. Про шляхи перетворення глюкози, яку головний мозок одержує з крові, одностайної думки не було, але було відомо, що споживання глюкози, яка надходить в різні органи з крові, починається з процесу її *фосфорилювання* за участю *гексокінази*. Чи так само починається перетворення глюкози і в головному мозку? Це питання залишалося відкритим, оскільки прямих доказів наявності *гексокінази* в мозку на той час не було.

Зважаючи на важливість дослідження *гексокінази* для з'ясування ензиматичного механізму, який забезпечує утилізацію глюкози мозковою тканиною, автори розпочали вивчення активності цього ензиму в головному мозку не тільки дорослих, але й молодих тварин різного віку. Внаслідок проведеної роботи в головному мозку кролів, починаючи з першого дня народження до 13 днів, було виявлено *гексокіназу*, за участю якої відбувається фосфорилування глюкози фосфатною групою АТР і наявність якої, таким чином, забезпечує утилізацію глюкози тканиною головного мозку. Глюкозо-6-фосфат, який утворюється під впливом *гексокінази*, може перетворюватись в глюкозо-1-фосфат за участю *фосфоглюкомутази*, наявність якої в головному мозку виявлено у попередніх дослідях Б. Й. Хайкіної і К. О. Гончарової (1947 р.). Глюкозо-1-фосфат може бути використаний для біосинтезу глікогену, або зазнати подальшого розщеплення шляхом гліколізу.

Отже, виявлення *гексокінази* вказує на наявність гліколітичного механізму за участю АТР, який забезпечує використання в головному мозку глюкози, що надходить з крові. В перший період постнатального життя кролів у головному мозку виявлено більшу активність *гексокінази* і вищий вміст АТР, ніж у мозку дорослих тварин. Можливо, саме висока активність *гексокінази* обумовлює більшу гліколітичну активність мозку в молодих тварин. Останній факт було виявлено в лабораторії О. В. Палладіна раніше (1939, 1940 рр.).

Для з'ясування механізму гліколітичного процесу в нервовій тканині Б. Й. Хайкіна використовувала два підходи: перший — це детальне вивчення фосфорних сполук, які беруть участь в анаеробному розщепленні вуглеводів, другий — порушення нормального шляху розщеплення вуглеводів через вплив ряду гліколітичних отрут (*натрію фториду*, *моноіодацетату*, *флоридзину*, *гліцеринового альдегіду*), кожний з яких гальмує певний етап гліколізу і при цьому накопичуються різні його проміжні продукти. Оскільки на той час питання перетворення вуглеводів на початкових стадіях у нервовій тканині залишалось мало вивченим, Б.Й. Хайкіна поставила за мету дослідити процес фосфорилування з використанням інгібітору — *флоридзину* (1947 р.). Результати досліджень показали, що *флоридзин* гальмує спонтанне утворення молочної кислоти (лактату) в мозку дорослих кролів і кролят віком від 1 до 7 днів, причому інтенсивніше на ранніх стадіях розвитку, коли гліколіз в голов-

ному мозку протікає значно активніше. Додавання флоридзину не впливає на етерифікацію неорганічного фосфору і фосфорилування АТР з утворенням АТР та на *гексокіназну* реакцію. Скоріш за все флоридзин гальмує процес фосфоролізу, тобто розщеплення глікогену до глюкозо-1-фосфату.

Далі Б. Й. Хайкіна (1948 р.) зосередила увагу на перетворенні глюкозо-1-фосфату в головному мозку. Серед ензимів, які каталізують споживання вуглеводів головним мозком, особливе місце посідає *фосфорилаза*, що каталізує початковий етап розщеплення глікогену. Між тим *фосфорилазу* головного мозку не тільки не було ізольовано в чистому вигляді, але не було вивчено навіть умови її функціонування. Продуктом фосфоролізу глікогену в різних тканинах, в тому числі й в мозку, є глюкозо-1-фосфат, який може зазнавати подальшого розщеплення, або завдяки зворотній реакції, утворювати полісахарид. Так, у печінці існує ензим — *глюкозо-6-фосфатаза*, який відщеплює від глюкозо-6-фосфату фосфат, і вільна неетерифікована глюкоза переходить у кров.

Виходячи з особливостей обміну вуглеводів у мозковій тканині, Б. Й. Хайкіна поставила за мету вивчити умови перетворення глюкозо-1-фосфату в ній.

Вона дійшла висновку, що глюкозо-1-фосфат відіграє значну роль у синтезі і розщепленні полісахаридів за дії *фосфорилази*; під час синтезу утворюються різні полісахариди — декстрини та сполуки типу глікогену і крохмалю. Синтез цих різних полісахаридів залежить від рН реакційного середовища. Так за рН 6,2 синтезуються полісахариди типу глікогену, за більш кислого середовища (рН 5,7–5,0) спостерігається синтез полісахариду типу крохмалю. Наявність *натрію фториду (NaF)* в реакційній суміші також сприяє синтезу крохмалеподібного полісахариду.

Б. Й. Хайкіна вперше виявила в мозку *специфічну до глюкозо-1-фосфату фосфатазу*, яка не зв'язана з клітинними елементами, в той час як неспецифічна фосфатаза, яка розщеплює фосфорні ефіри гексоз і гліцерофосфат натрію, зв'язана зі структурними елементами нервової тканини. Утворення глюкозо-1-фосфату за участю неорганічного фосфору не відбувається. За участю *гексокінази* фосфатний залишок переноситься з АТР на глюкозу з утворенням глюкозо-6-фосфату, який перетворюється у глюкозо-1-фосфат *фосфоглюкомутазою*. Таким чином Б. Й. Хайкіна показала, що обмін глюкозо-

1-фосфату в нервовій системі зв'язаний з дією трьох ензимів: фосфорилази, фосфоглюкомутаси і фосфатази.

Вивчаючи ензиматичний синтез полісахаридів, **Б. Й. Хайкіна** і **К. О. Гончарова** (1949 р.) виділили два ензими з екстракту мозку кролів фракціонуванням сульфатом амонію. Один із них – *фосфорилаза* – синтезує полісахарид типу крохмалю, другий – *ізомераза* – перетворює крохмаль в полісахарид з розгалуженою структурою і, можливо, синтезує полісахарид типу глікогену. Препарат *фосфорилази* для синтезу полісахариду потребує затравки полісахариду (краще глікогену, ніж крохмалю) і додавання аденілової кислоти. Синтез полісахариду за участю *ізомерази* відбувається як в умовах затравки глікогеном, так і крохмалем за наявності аденілової кислоти. Автори вважають, що цей ензим краще назвати *крохмаль-глікоген-ізомераза*. Досліди, проведені із сумішшю цих двох ензимів, також підтверджують їхню різну дію: *фосфорилаза* бере участь у синтезі крохмалю, а *ізомераза* перетворює його в більш розгалужений полісахарид типу глікогену. У теперішній час ці ензими мають назви: перший – глікоген-

синтаза, другий – розгалужуючий ензим, або *1,4- α -глюкан-6- α -глюкозилтрансфераза*.

Б. Й. Хайкіна і **К. О. Гончарова** провели дослідження активності фосфорилази і специфічної фосфатази (що розщеплює глюкозо-1-фосфат) мозку за *інсулінової інтоксикації* (1950 р.). Питання механізму дії інсуліну на той час ще не було з'ясовано; складалось враження, що у сферу дії інсуліну залучено декілька тканин, а саме тканини печінки, мозку і м'язи. З експериментальних робіт виходило, що за інсулінової інтоксикації, з одного боку, спостерігається виснаження вуглеводних резервів у самій нервовій системі, а, з іншого, – має місце підвищене споживання глюкози із крові мозком, і лише у разі введення великих доз інсуліну мозок незначно зменшує поглинання цукру із крові.

Внаслідок проведених **Б. Й. Хайкіною** і **К. О. Гончаровою** досліджень (1950 р.) було показано, що за *інтоксикації тварин інсуліном*, яка супроводжується судомою, виключається (інгібується) дія специфічної фосфатази і дещо змінюється механізм синтезу полісахаридів: активність фосфорилази, спрямованої на синтез, залишається на високому рівні, а



Зліва направо: Б. Й. Хайкіна, Н. М. Полякова, Л. А. Михайловська, К. О. Гончарова (1950 р.)

активність фосфорилази, спрямованої на розщеплення, трохи підвищується. При додаванні інсуліну до ензиматичних препаратів мозку *in vitro* також спостерігається підвищення до деякої міри активності фосфорилази, спрямованої в бік синтезу полісахаридів, за незмінної активності фосфатази.

Оскільки і морфологи, і нейрологи, і біохіміки не завжди знаходили глікоген у центральній нервовій системі тварин у нормі, але виявляли його за патологічних станів, то довгий час серед дослідників панувало уявлення про те, що глікоген у головному мозку інертний і що роль полісахаридів у вуглеводному обміні нервової системи незначна.

Враховуючи наведене вище, а також важливе значення глікогену у тваринному організмі в цілому, в лабораторії біохімії нервової системи під керівництвом О. В. Палладіна розпочали більш глибоке дослідження як вмісту, так і обміну полісахаридів в різних відділах центральної нервової системи. Зокрема О. В. Палладін і Б. Й. Хайкіна у 1950 р. провели вивчення *активності фосфорилази і вмісту глікогену* в різних відділах нервової системи (півкулі, кора півкуль, мозочок, сіра і біла речовини головного мозку) у кролів і собак. У серії дослідів, проведених на собаках, авторам вдалося виявити активну ензиматичну систему, що зумовлює синтез полісахаридів як у сірій, так і в білій речовині головного мозку. *Активну фосфорилазу* було виявлено у зрізах кори великих півкуль головного мозку і в корі мозочка. Там само було виявлено і глікоген. У серії дослідів, проведених на кролях, було знайдено активні ензиматичні системи, що синтезують полісахариди типу глікогену як у корі головного мозку, так і в мозочку. *Внаслідок проведених експериментів у корі головного мозку і мозочку тварин виявлено значну активність фосфорилази, спрямованої в бік синтезу полісахаридів. У зазначених відділах головного мозку виявлено і велику кількість глікогену.*

У 50-і роки К. О. Гончарова також досліджувала активність фосфорилази, але в інших відділах ЦНС (*середній, довгастий і спинний мозок*). Виявилось, що у цих відділах активність фосфорилази була нижча, чим у півкулях головного мозку. Звертаючи увагу на те, що з'ясування ролі окремих компонентів обміну речовин є можливим тільки за вивчення взаємодії біохімічних процесів із функцією і з умовами існування організму, було проведено дослідження полісахаридів головного мозку за різних функціональних станів ЦНС (*різні види збудження, судоми, наркози і сон*).

Крім того досліджували обмін полісахаридів у порівняльно-біохімічному аспекті, а саме: в різних видів тварин, на різних стадіях їхнього розвитку і в різних відділах головного мозку, а також за патологічних станів таких, як гіпоксія та злоякісні новоутворення.

Обміну полісахаридів у головному мозку тварин за різних функціональних станів було присвячено дослідження Б. Й. Хайкіної, К. О. Гончарової та Л. А. Михайловської (1952 р.). Підставою для вивчення питання про полісахаридний, а не лише глікогенний обмін слугували проведені раніше дослідження, які давали можливість припустити наявність у мозку як глікогену, так і полісахариду типу крохмалю. Щоб мати уявлення про полісахаридний обмін, автори вивчали порядок з активністю ензиматичних систем, які синтезують і розщеплюють полісахариди, також загальний вміст полісахаридів і їхніх фракцій – *вільної та зв'язаної*. Дослідження перших етапів полісахаридного обміну в головному мозку собак у стані судом, спричинених електричним струмом, а також за наркозу показало, що у *стані судом, зумовленому електричним струмом або кардіазолом*, загальний вміст полісахариду в головному мозку знижується і при цьому має місце перерозподіл фракцій. Так, вміст вільної фракції полісахаридів знижується, а зв'язаної – збільшується; активність фосфорилази, спрямованої в бік синтезу полісахаридів, підвищується; при цьому спостерігається їхній синтез без додавання затравки. Активність ензимів розщеплення (*фосфорилази і амілази*) також зростає.

В умовах *ефірного і гексаналового* наркозу мають місце такі зміни: вміст полісахаридів збільшується, співвідношення фракцій залишається таким самим, як у нормі, тобто переважає фракція вільних полісахаридів; активність фосфорилази, спрямованої в бік синтезу полісахаридів, підвищується, в той час як розщеплююча активність фосфорилази і амілази дещо знижується.

О. В. Палладін, Б. Й. Хайкіна і Н. М. Полякова (1952 р.) підійшли до вивчення збудження головного мозку, використовуючи *первітин* (стимулятор нервової системи) і *кардіазол* (використовується в клінічній практиці з лікувальною метою). Як показник стану вуглеводного обміну за збудження центральної нервової системи досліджували вміст АТР, молочної кислоти і гліколіз в головному мозку кролів. Збудження, зумовлене первітином, веде до підвищення вмісту АТР. За дії *кардіазолу* цей ефект, як правило, відсутній. У тварин, які отримували *первітин*, вміст молочної кис-

лоти був нижчим, а гліколітична активність більш висока в порівнянні з контрольними тваринами і тими, яким вводили кардіазол. Ці дані свідчили про те, що за збудження нервової системи має місце підвищений синтез АТР, обумовлений інтенсифікацією обміну вуглеводів і більш повним їхнім використанням, а також вказували на те, що різні “збуджуючі” речовини по-різному впливають на обмінні процеси в мозку. І це обумовлює різницю їхнього фізіологічного ефекту.

Роботи Н. М. Полякової під керівництвом О. В. Палладіна з вивчення ензимів, які беруть участь в обміні вуглеводів у центральній нервовій системі, розпочалися у 1949 р. Увагу дослідників спочатку привернула альдолаза – ензим, який розщеплює фруктозо-1,6-бісфосфат на дві молекули тріоз: *дигідроксіацетонфосфат* і *гліцеральдегід-3-фосфат*. Дані літератури про альдолазу мозку на той час були дуже обмежені. Зокрема, було відомо, що вона менш активна в порівнянні з альдолазою м'язів. Отже, беручи до уваги важливість вивчення альдолази для з'ясування механізму, який забезпечує утилізацію вуглеводів мозковою тканиною, і обмеженість даних літератури з цього питання, автори вирішили досконало дослідити активність альдолази головного мозку.

Поряд з дослідженням активності альдолази в мозку різних тварин було вивчено активність цього ензиму в різних відділах центральної нервової системи, а також активність ензиматичних препаратів мозку кролів на різних стадіях їхнього розвитку. Результати роботи показали, що ензиматичні препарати, одержані з мозку різних тварин (*ховрахів, шурів, кролів, собак, корів*), мають високу активність альдолази. Найбільшу активність альдолази виявлено в мозочку і сірій речовині великих півкуль, меншу – у білій речовині та довгастому мозку собаки і великої рогатої худоби (корів). Активність альдолази в мозку кролів на ранніх стадіях розвитку (ембріони та новонароджені кролі на 1-10-й день постнатального життя) нижча порівняно з дорослими тваринами. Отже, під час вивчення тих чи інших біохімічних показників у тканинах тварин, що перебувають у стадії росту, треба зважати не тільки на особливості внутрішньоклітинного обміну, але й на морфологічні зміни, пов'язані з диференціацією тканин.

У 1953 р. робота О. В. Палладіна і Н. М. Полякової була зосереджена на вивченні активності *гексокінази* в різних відділах головного мозку за різних функціональних

станів тварин. Попередні дослідження О. В. Палладіна і Б. Й. Хайкіної (1947 р.) виявили *гексокіназу* в головному мозку вже з перших днів життя тварин і показали, що у молодих тварин вона активніша, ніж у дорослих. На важливу роль *гексокінази* вказує той факт, що саме глюкоза є тією енергетичною речовиною, яку використовує головний мозок для свого функціонування. Досліди Н. М. Полякової на головному мозку собак показали, що найвища активність *гексокінази* спостерігається у складі сірої речовини великих півкуль, потім у мозочку, довгастому мозку, білій речовині великих півкуль і, нарешті, – у спинному мозку. Тобто, функціонально складніші і філогенетично молодші відділи центральної нервової системи виявляють найвищу активність *гексокінази*. Можливо, саме тому гліколіз відбувається інтенсивніше в сірій речовині головного мозку порівняно з білою, що спостерігала Е. Б. Сквирська ще у 1938 р.

Далі О. В. Палладін і Н. М. Полякова досліджували активність *гексокінази* мозку за різних функціональних станів тварин. Раніше ними було показано (1952 р.), що активність *гексокінази* в мозку кролів знижується в умовах гіпоксії. Це свідчило про порушення першого етапу перетворення глюкози, а саме, її фосфорилування. В подальших експериментах (1953 р.) було показано, що сіра речовина великих півкуль і мозочок, які виявляють найвищу активність *гексокінази* в умовах норми, є найчутливішими до відсутності кисню. За збудження, спричиненого одноразовим введенням невеликих доз *первітину*, і за *гексаналового наркозу* активність *гексокінази* в мозку кролів не змінюється, тобто використання глюкози при цьому не порушується. В умовах амітального наркозу активність *гексокінази* дещо знижується.

Дослідження інших показників вуглеводного обміну за чотирьохгодинного наркотичного сну виявило зниження вмісту молочної кислоти, підвищення вмісту полісахаридів, в той самий час активність *амілази* і *фосфорилази* не змінювалася (О. В. Палладін, Б. Й. Хайкіна, Н. М. Полякова, 1952 р.; О. В. Палладін, 1952 р.).

Вивченню інтенсивності оновлення низки фосфорних сполук, які тісно пов'язані з енергетичними процесами (*АТР, неорганічний та кислоторозчинний фосфор*) за збудження та гальмування нервової системи, були присвячені роботи А. О. Рибіної. Використовуючи радіоактивний фосфор, вона показала, що інтенсивність оновлення АТР і неорганічного фосфору під час збудження

центральної нервової системи змінюється і залежить від природи фармакологічних речовин, які було використано для одержання цього стану (*первітин* чи *кардіазол*). Нездіяковий фізіологічний ефект *первітину* та малих доз *кардіазолу* може бути пов'язаний з їхнім різним впливом на обмінні процеси. Обмін досліджених фосфорних сполук залежить і від часу збудження, викликаного фармакологічними речовинами. Під час гальмування діяльності ЦНС снодійними речовинами (*амітал натрію*) спостерігалось накопичення АТР з незмінною інтенсивністю його оновлення. Дані експериментів свідчили про те, що вві сні відбуваються активні біохімічні процеси, в основному, процеси синтезу.

Результати цієї роботи були висвітлені в кандидатській дисертації А. О. Рибіної «*Інтенсивність обміну фосфорних сполук в головному мозку при різних функціональних станах*», яку вона захистила у 1954 р. — науковий керівник акад. О. В. Палладін.

Обмін полісахаридів головного мозку в умовах фізіологічного збудження, який не веде до виснаження нервових клітин, досліджували Б. Й. Хайкіна, К. О. Гончарова і Л. А. Михайловська (1954 р.). Речовинами, підвищуючими збудливість нервової системи, було обрано *кардіазол* (в дозах, що не зумовлюють судоми)

і *первітин*. На той час в медичній практиці *кардіазол* використовували як збудливу речовину, яка діє на ЦНС і серце. *Первітин* є стимулятором нервової системи, який знімає втому, що особливо важливо для підтримання тривалої бадьорості людини.

Проведені дослідження показали, що в умовах підвищеного збудження нервової системи, спричиненої як *кардіазолом*, так і *первітином*, загальний вміст глікогену збільшується, при цьому спостерігається підвищення вмісту «зв'язаного» глікогену. За попередніми даними цих самих авторів (1952 р.) у разі гальмування нервової системи у стані наркозу і сну в головному мозку збільшується вміст «вільної» форми глікогену. Звідси автори припускають, що існує взаємозв'язок між співвідношенням окремих фракцій глікогену і функціональним станом ЦНС. За чотирьохгодинного підвищеного збудження нервової системи, зумовленого введенням *первітину*, активність фосфорилази, що синтезує полісахарид, вища за контрольні показники, в той же час як активність *амілази* підвищується в незначній мірі.

В Інституті біохімії АН УРСР упродовж багатьох років досліджували *біохімічні зміни мозку залежно від віку тварин*. Одержані ще в довоєнні роки результати свідчать про глибокі зміни в хімічному складі і в процесах обміну



О. П. Готовцева, В. М. Шестопалова, Т. П. Бабій, Ц. М. Штутман, Н. М. Полякова, Е. Б. Сквирська, Я. В. Белік, О. В. Палладін, Л. А. Царюк, Н. А. Унітіна, Л. С. Смерчинська (1957 р.)

речовин в ЦНС на різних етапах онтогенезу. Зокрема, під час вивчення гліколізу в головному мозку тварин було показано, що цей процес відбувається інтенсивніше на ранніх етапах розвитку тварин порівняно з дорослими особинами. **Б. Й. Хайкіна** і **К. О. Гончарова** на початку 50-х досліджували активність *фосфорилази* та вміст *глікогену* і його фракцій (*вільна* і *зв'язана*) в головному мозку ембріонів та на ранніх стадіях постнатального життя кролів. Виявилось, що активність *фосфорилази*, спрямованої на синтез полісахаридів, у препаратах мозку ембріонів і молодих кролів досить висока, не нижча, ніж в препаратах мозку дорослих тварин. Активність *фосфорилази*, спрямованої на розщеплення полісахаридів, у препаратах ембріонів незначна, така сама, як і в препаратах дорослих тварин. Вміст глікогену в головному мозку кролів на ранніх етапах їх розвитку знаходиться в тих самих межах, що й у дорослих тварин. Проте спостерігаються зміни у співвідношенні між фракціями глікогену у процесі розвитку тварин: на ранніх стадіях переважає вільна фракція глікогену, вміст якої з розвитком зменшується і починається накопичення зв'язаної фракції. *Одержані результати свідчать про певну кореляцію між динамікою полісахаридного обміну і морфологічним та функціональним розвитком нервової системи.*

У цій серії експериментів було також показано, що активність *фосфорилази*, спрямованої в бік синтезу полісахаридів, залишається на високому рівні як у стані так званого спокою, так і при зміні функціонального стану нервової системи. *Автори висловлюють припущення про те, що висока активність фосфорилази, з одного боку, забезпечує утворення значної кількості глікогену, який і використовується тканиною мозку з енергетичною метою, а з іншого, враховуючи його здатність вступати у взаємодію із протеїнами, може виконувати пластичну функцію.*

У 1957 р. **Б. Й. Хайкіна** і **Л. С. Крачко** розробили метод екстракції і фракціонування глікогену із тканин мозку кроля, який дозволив визначити кілька фракцій глікогену, а саме: *вільний глікоген*, вміст якого становив близько 15% від загальної кількості глікогену; *глікоген, зв'язаний з ліпідами* (фосфатидами); *глікоген, зв'язаний з нуклеопротеїнами*, та *глікоген, зв'язаний з нерозчинними і розчинними у воді і у слабких розчинах солей протеїнами*. Останній становить 60% від загальної кількості глікогену. Використання радіоактивної глюкози дозволило виявити різну швидкість її включення в окремі фракції глікогену.

Порівняльні дослідження виділених у чистому вигляді форм глікогену мозку та печінки кролів і котів показали, що глікоген мозку має більш короткі зовнішні ланцюги і більш розгалужену структуру в порівнянні із глікогеном печінки. Про це свідчили і результати експериментів із використанням “затравки” глікогену мозку та печінки для синтезу глікогену: структура глікогену, синтезованого з різних “затравок” різна, а полісахарид, синтезований за участю глікогену мозку має більш розгалужену структуру (К. О. Гончарова, 1957 р.).

Отриманий **Б. Й. Хайкіною** та іншими науковцями лабораторії біохімії нервової системи експериментальний матеріал довів, що загальноприйняті на той час уявлення щодо інертності глікогену в ЦНС не є вірними. Подальші дослідження інших авторів із використанням радіоактивного вуглецю підтвердили ці висновки (М. Прохорова, 1954 р.).

Таким чином, на основі одержаних результатів із вивчення активності фосфорилази та амілази у тканині головного мозку зроблено висновок про те, що у ЦНС має місце інтенсивний обмін полісахаридів. Тканини мозку здатні синтезувати глікогеноподібні та крохмальоподібні полісахариди, але завдяки інтенсивному обміну глікогену він не може бути виявлений у ЦНС у великій кількості. Дослідження обміну полісахаридів за різних функціональних станів нервової системи показали, що їхній обмін в головному мозку дуже лабільний. Отже, експериментальні дані дали можливість встановити роль і місце, яке належить полісахаридам у вуглеводному обміні нервової системи.

Науковий матеріал із принципів питань вуглеводного обміну в головному мозку, був покладений в основу дисертації на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук **Б. Й. Хайкіної** «*Обмен полисахаридов в головном мозгу*» (захист якої відбувся 5 квітня 1955 р. у Раді медико-біологічного відділення Академії медичних наук СРСР, м. Москва) і кандидатської дисертації **К. О. Гончарової** на тему: «*О структуре гликогена мозга и его обмене при различных состояниях организма*» (науковий керівник академік **О. В. Палладін**), яку вона захистила у 1957 р.

Значення цих робіт підтверджено свідченнями:

«Удостоверение о регистрации № 8879SU. Изучение отдельных фракций гликогена в головном мозгу в нормальном состоянии и при возбуждении центральной нервной системы. / А. В. Пал-

ладин, Б. Й. Хайкіна. — Заявл. 13.01.1958; Вид. 11.03 1958».

«Удостоверение о регистрации № 8880SU. Влияние гормонов на обмен гликогена в головном мозгу животных, а также изучение свойств гликогена мозга / А. В. Палладин, Е. Е. Гончарова. — Заявл. 13.01.1958; Вид. 13.03.1958».

Після захисту дисертацій Б.Й. Хайкіна і К. О. Гончарова продовжували дослідження полісахаридів у нервовій системі. Зокрема К. О. Гончарова у 1959 р. вивчала структурні особливості полісахаридів, синтезованих *in vitro* ензимами мозку нормальних і збуджених кролів. У попередній роботі з мозку кролів було виділено два ензими, які беруть участь у синтезі глікогену: один забезпечує синтез лінійних нерозгалужених ланцюгів, другий здійснює розгалуження ланцюгів полісахаридів (Б. Й. Хайкіна і К. О. Гончарова, 1949 р.). За участю цих ензимів, змінюючи рН і склад інкубаційної суміші, вдалося *in vitro* синтезувати полісахариди, які відрізняються один від одного деякими властивостями. Проте структура полісахаридів, синтезованих *in vitro* за участю ензимів мозку, на той час ще не була з'ясована. Не було також даних про те, чи впливає функціональний стан організму на цю структуру. Тому автори дослідили деякі властивості полісахаридів, синтезованих *in vitro* ензимами мозку нормальних кролів та кролів, збуджених введенням судомних доз *кардіазолу* (100 мг на 1 кг ваги). Виявилось, що одержані у такий спосіб полісахариди мають розгалужену структуру і за своєю будовою займають проміжне положення між глікогеном і амілопектинами. Молекулярна маса обох синтезованих полісахаридів однакова (73–78 кДа). Ступінь розгалуження полісахариду, синтезованого за додавання ензиму з мозку збуджених кролів, дещо більший, чим під час синтезу додаванням ензиму з мозку кролів контрольних (норма).

За продовження досліджень зі з'ясування шляхів і умов синтезу складних вуглеводів у тканині головного мозку було виявлено ще один важливий ензим — *трансглюкозилазу*, яка каталізує перенесення глюкозидних груп з α -декстринів і мальтози (Б. Й. Хайкіна і В. Є. Якушко, 1962 р.).

Цього ж року Б. Й. Хайкіною було виявлено, що в усіх досліджених відділах центральної нервової системи котів (*півкулі головного мозку, мозочок, середній, довгастий і спинний мозок*) існує три фракції глікогену: вільного, зв'язаного з протеїнами та зв'язаного з ліпідами. Встановлено, що у складніших

у функціональному відношенні відділах (півкулі, мозочок) рівень всіх досліджених фракцій вище, ніж у середньому, довгастому, спинному мозку. Співвідношення між окремими фракціями в різних відділах ЦНС неоднакове: в півкулях і мозочку співвідношення вільного та зв'язаного з протеїнами глікогену 1 : 1 та 8 : 1,7 відповідно, а в середньому і довгастому мозку — 1 : 1 та 5 : 1,3 відповідно.

Крім того Б. Й. Хайкіною (1962, 1963 рр.) в дослідях *in vitro* було виявлено значний синтез вільного глікогену із глюкози у тканині мозку в аеробних умовах. В анаеробних умовах його синтез відбувається за наявності глюкозо-1-фосфату. Утворення зв'язаного із протеїнами глікогену спостерігали і в аеробних і в анаеробних умовах, але в останніх — в меншій кількості. Додавання АТФ прискорює синтез вільного глікогену із глюкози. А аденілова кислота прискорює утворення зв'язаного із протеїнами глікогену тільки за наявності глюкозо-1-фосфату. *Встановлено неоднакову участь вільного і зв'язаного глікогену в утворенні молочної кислоти ензимами мозку. Накопичення молочної кислоти in vitro відбувається одночасно зі зниженням вмісту зв'язаного з протеїнами глікогену.*

К. О. Гончарова (1963 р.) з'ясовувала структуру глікогену мозку і полісахаридів, синтезованих *in vitro* ензимами мозку кролів. У поведінці глікогену мозку за електрофорезу не було виявлено відмінностей від глікогену печінки. Глікоген мозку, як і глікоген печінки, складається із глюкози. *Вивчення структури полісахаридів, синтезованих in vitro ензимами мозку контрольних кролів і тих, які знаходились у стані збудження і гальмування, показало, що зміна функціонального стану ЦНС впливає на структуру синтезованих полісахаридів.*

Таким чином, за майже 30-річний післявоєнний період роботи лабораторії біохімії нервової системи накопичилось багато експериментального матеріалу, який свідчить про високий рівень енергетичного обміну в нервових тканинах та про особливу роль вуглеводів у цих процесах. Перетворення їх в аеробних і анаеробних умовах пов'язано з вивільненням енергії, в основному в складі АТФ, яка потім використовується в діяльності нервової клітини.

Тому важливими, на наш погляд, були дослідження аденозинтрифосфатази (АТФ-ази) мозку, які в 40-і роки проводила під керівництвом О. В. Палладіна Ц. М. Штутман. Вона вступила до аспірантури Інституту біохімії ще у 1940 р., але захистила кандидатську дисертацію на тему: «*Аденозинтрифосфата-*

за мозга» в Медичному Інституті ім. О. О. Богомольця тільки у 1947 р. Це був перший захист кандидатської дисертації в повоєнний час.

АТР-аза — це ензим, який розщеплює АТР із вивільненням великої кількості енергії. Він був виявлений в різних тканинах (в першу чергу у м'язах), у тому числі і в мозку. Але, на відміну від м'язів, цей ензим у мозку був вивчений надзвичайно мало. Між тим знання природи АТР-ази мозку, її властивостей та ролі необхідні для розуміння цілої низки важливих питань обміну речовин, зокрема вуглеводів, питань зв'язку між певними біохімічними процесами і функцією центральної нервової системи.

Результати роботи О. В. Палладіна і Ц. М. Штутман (1948 р.) з дослідження властивостей АТР-ази мозку кролів і великої рогатої худоби (корів) показали, що вона є водорозчинним ензимом, на відміну від АТР-ази скелетних м'язів, в яких цей ензим зв'язаний зі структурним елементом міофібрил — міозином. АТР-аза мозку кролів має оптимум рН 7,4–8,0 і активується іонами магнію; ензим відщеплює від АТР обидві лабільні фосфатні групи. Водний екстракт з мозку корів, крім АТР, інтенсивно розщеплює також аденілову й інозинову кислоти, а водний екстракт з мозку кролів розщеплює аденілову й інозинову кислоти в незначній мірі. В мозку цих тварин був виявлений також інгібітор АТР-ази.

Було також показано (Ц. М. Штутман, 1949 р.), що активність АТР-ази в мозку дорослих кролів вища, ніж у мозку ембріонів і кролів у перші дні після народження. Різні відділи головного мозку за активністю АТР-ази розподілені таким чином: найвищу активність виявлено в сірій речовині великих півкуль і у мозочку; біла речовина великих півкуль і довгастий мозок виявляють вдвічі меншу активність АТР-ази. Враховуючи одержані результати, а також експериментальні дані Б. Й. Хайкіної (1940 р.) про те, що вміст АТР корелює з інтенсивністю гліколізу, зроблено висновок про зв'язок між інтенсивністю процесів гліколізу мозку, вмістом АТР та активністю АТР-ази.

Пізніше (1958–1959 рр.) Ц. М. Штутман досліджувала *вміст і обмін АТР, креатинфосфату і молочної кислоти* в мозку кролів в умовах охолодження організму. Було показано, що *під час гіпотермічного стану*, зумовленому введенням кролям аміназину та комбінованою дією аміназину з *фізичним охолодженням* у спеціальній камері, в мозку тварин не спостерігається змін вмісту

макроергічних фосфорних сполук, глікогену і молочної кислоти. За дії тільки одного охолодження вміст АТР знижується, а молочної кислоти підвищується. Повернення тварин до нормальної температури після комбінованої дії аміназину й охолодження не змінює вміст усіх досліджуваних речовин.

В той самий час дослідження особливостей обміну фосфорних сполук мозку кролів за дії аміназину одночасно з охолодженням дозволило встановити, що включення радіоактивного фосфору (^{32}P) до складу АТР і креатинфосфату знижується, а проникність (відношення питомої активності кислоторозчинного фосфору мозку до такої крові) зменшується у два рази.

В огляді Б. Й. Хайкіної *«Обмен углеводов в нервной системе»* (Укр. біохім. журн. 1961, т. 33, № 2). було проаналізовано дані літератури та одержані в лабораторії біохімії нервової системи стосовно вуглеводно-фосфорного обміну головного мозку, зокрема, джерела утворення глюкози і глікогену та механізм перетворення вуглеводів нервової системи.

На основі такого аналізу Б. Й. Хайкіна дійшла висновку, що, незважаючи на значні успіхи у вивченні вуглеводів мозку і механізму їхнього перетворення, на той час залишились нез'ясованими питання про взаємозв'язок між гліколітичним і апотомічним шляхами перетворення вуглеводів, а також про міру участі кожного з них у пластичних і енергетичних процесах нервової клітини. І майже недослідженим залишалось питання про зв'язок між обміном вуглеводів, протеїнів та іншими речовинами в мозку, хоча воно є особливо важливим і має повернути увагу дослідників, які працюють у галузі вуглеводного обміну мозку.

Тому, продовжуючи розпочаті раніше дослідження вуглеводів мозку, Б. Й. Хайкіна і В. Є. Якушко (1964 р.) вивчали ензиматичне вивільнення глікогену із глікопротеїнів — його сполуки з протеїном. Результати цієї роботи показали, що в процесі інкубації глікопротеїнових сполук з ензимними препаратами мозку (гомогенату або сухої речовини) вивільнюється глікоген. Інтенсивність розщеплення глікопротеїнів залежить від рН середовища та тривалості інкубації. Іони Mg інгібують, а Ca і цистеїн активують цей процес. Кристалічний трипсин також може розщеплювати глікопротеїни з вивільненням глікогену.

У подальшому Б. Й. Хайкіна і В. Є. Якушко (1964 р.), досліджуючи поліглюкозиди головного мозку, виявили, що поряд з глікогеном,



В лабораторії. К. О. Гончарова, М. Д. Курський (1960 р.)

який осаджується з екстрактів мозку двома об'ємами етанолу, існує *поліглюкозид*, який осаджується п'ятьма-шістьма об'ємами етанолу. Цей поліглюкозид, як і глікоген, перебуває як у вільному, так і у зв'язаному з протеїнами стані. Синтез поліглюкозиду спостерігали в досліджах *in vitro*. Проведене порівняльне дослідження деяких властивостей глікогену та поліглюкозиду (молекулярна маса, розщеплення β -амілазою, забарвлення йодом, включення радіоактивного вуглецю тощо) вказує на їхню неідентичність.

У відділі біохімії нервової системи в 60-і роки увага науковців зосереджується на вивченні впливу антидепресантів, які використовували в медичній практиці для лікування депресивного стану людей. На той час вважалося, що антидепресивна дія *іпразиду* і *трансаміну* обумовлена тим, що вони є інгібіторами *моноамінооксидази* (МАО) і гальмують окисне дезамінування біоактивних амінів, підвищуючи вміст *серотоніну* і *норадреналіну*. Однак, з'явилися роботи, в яких було показано, що за введення в організм цих антидепресантів, мають місце також зміни як обміну азотистих сполук, так і протеїнового та вуглеводного обміну.

К. О. Гончарова, М. Д. Курський, А. О. Мусялковська, П. К. Пархомець, О. М. Зряков (1967 р.) досліджували вплив *іпразиду* і



За експериментом. Г. Богослава, П. К. Пархомець, А. О. Мусялковська (1965 р.)

трансаміну на вміст глікогену, молочної кислоти, АТР, АДР, ГДР, активність гексокінази в головному мозку кролів та собак. Було виявлено певні зміни у вуглеводно-фосфорному обміні мозку під впливом цих антидепресантів, які були неоднакові. Так вміст глікогену в мозку кролів під впливом великих доз іпразиду значно підвищується, а за дії трансаміну — знижується. Один і той самий інгібітор МАО — іпразид — неоднаково впливає на обмін речовин кролів, собак і котів. Тому автори цих досліджень вважали, що у разі використання антидепресантів — інгібіторів МАО у клініці слід враховувати особливості їхнього впливу на обмін речовин у різних хворих.

У 1968 р. А. О. Мусялковська захистила кандидатську дисертацію на тему: «*Изучение влияния ипразидна на некоторые показатели углеводного обмена в головном мозгу животных*» — наукові керівники акад. О. В. Палладін, ст.н.співр. К. О. Гончарова.

В дисертаційній роботі А. О. Мусялковська в дослідженнях вуглеводного обміну головного мозку кролів (вміст глікогену, глюкози, лактату), крім іпразиду, використовувала його метаболіти і дійшла висновку, що підвищення вмісту і швидкості оновлення глікогену в головному мозку кролів за дії на організм іпразиду передусім обумовлено не зміною рівня моноамінів, а безпосереднім його впливом на процеси обміну вуглеводів головного мозку.

Вивчення впливу інших антидепресантів на вуглеводний обмін у нервовій тканині проводилися і надалі. Так в роботі **К. О. Гончарової** і **П. К. Пархомця** у 1972 р. було встановлено, що малі дози меліпраміну (5–10 мг/кг) не спричиняють істотних змін у вуглеводному обміні головного мозку кролів, а великі дози (50 мг/кг) підвищують вміст глюкози. Показано, що меліпрамін посилює здатність резерпіну підвищувати в мозку вміст глюкози.

Вплив меліпраміну на обмін вуглеводів і моноамінів у головному мозку шурів на фоні введення резерпіну досліджували **К. О. Гончарова**, **В. Й. Кочерга**, **Г. М. Чугай** (1972 р.). У цих експериментах виявлено підвищення глікогену в мозку резерпінізованих тварин, а також часткова його нормалізація в мозку шурів, яким вводили меліпрамін на фоні резерпіну, що зумовлює депресію. Автори вважають, що зміни, які вони спостерігали у процесі експе-

рименту не пов'язані з активністю фосфорилази і вмістом норадреналіну у мозку цих тварин.

Після виходу на пенсію канд. біол. наук, ст. н. співр. **К. О. Гончарової** фундаментальні дослідження вуглеводного обміну у відділі біохімії нервової системи фактично завершилися (1975 р.).

Аналізуючи результати досліджень з обміну вуглеводів нервової системи, одержані науковцями відділу в до- і післявоєнний період, слід відзначити, що у своїй більшості вони були піонерськими і зробили величезний внесок у пізнання і розкриття механізмів функціонування цієї чи не найскладнішої системи в організмі тварин і людини. У цьому контексті обов'язково слід ще раз згадати про відкриття амілази та мальтази у мозку тварин (**О. Я. Рашба**), наявність яких свідчила про розщеплення глікогену гідролітичним (амілолітичним) шляхом, а також роботи **Б. Й. Хайкіної**, які дали можливість підтвердити наявність фосфоролітичного шляху перетворення глюкози в нервовій системі, що раніше було під сумнівом у багатьох дослідників. Вона також вперше детально дослідила різні форми глікогену мозку і показала, що він інтенсивно синтезується і розщеплюється, беручи активну участь в постачанні енергії для функціонування нервової системи, а не є інертною сполукою, як вважали на той час.

Характеризуючи наукові роботи цього періоду, О. В. Палладін відзначив, що «вивчення ензимів вуглеводного обміну в головному мозку дало змогу встановити шляхи перетворення вуглеводів у нервовій системі та відмінність їх від шляхів перетворення вуглеводів у м'язах. Розщеплення глікогену в мозковій тканині відбувається в основному гідролітичним шляхом, під впливом амілази. Вуглеводний обмін за своєю активністю у різних відділах мозку протікає по-різному, залежно від їх функціональних особливостей. Найактивнішим є гліколіз у сірій речовині та в корі великих півкуль, тобто в частинах з найскладнішою та найрозвиненішою функцією. Така відмінність спостерігається також і в залежності від віку тварин, найактивнішим є гліколіз у мозку ембріонів. Основним завданням — відмітив О. В. Палладін — має бути з'ясування причин цих відмінностей у характері обміну речовин в головному мозку, бо тільки з'ясувавши їх, ми зможемо спрямовано на них впливати».

Р. П. Виноградова, В. М. Данилова

Під час написання роботи було використано ім. О. В. Палладіна НАН України.

матеріали наукової бібліотеки Інституту біохімії

Список вибраних публікацій, які використано при написанні статті

1. *Нечипоренко З. Ю.* Дані по дослідженню оксидативних процесів у тканинах сплячих зимою тварин // Укр. біохім. журн. – 1946. – Том XVIII, № 1. – С. 77–86.
2. *Фердман Д. Л.* Новые данные о фосфатидах. I. Химия фосфатидов // Там само. – 1946. – Том XVIII, № 1. – С. 123–148.
3. *Епштейн С. Ф.* Про вміст глютаміну в тканинах тваринного організму // Там само. – 1947. – Том XIX, № 1. – С. 28–33.
4. *Хайкіна Б. І., Гончарова К. О.* Активність фосфоглюкомутази мозку на різних стадіях розвитку тварин // Там само. – 1947. – Том XIX, № 1. – С. 88–95.
5. *Палладін А. В., Хайкіна Б. Й.* Гексокіназа в головному мозку тварин різного віку // Там само. – 1947. – Том XIX, № 2. – С. 169–178.
6. *Хайкіна Б. Й., Горюхіна Т. О.* Гальмування гліколізу в головному мозку тварин на різних етапах онтогенезу флоридином // Там само. – 1947. – Том XIX, № 2. – С. 209–217.
7. *Палладін А. В.* Нові дані по біохімії головного мозку // Там само. – 1947. – Том XIX, № 3. – С. 293–305.
8. *Фердман Д. Л.* Дослідження процесів утворення та усунення амоніаку в тканинах тваринного організму // Там само. – 1947. – Том XIX, № 3. – С. 338–358.
9. *Палладін А. В.* К вопросу о белках серого и белого вещества головного мозга // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1947. – Том XXIII, № 6. – С. 727–735.
10. *Раиба О. Я.* Про амілазу нервової системи // Укр. біохім. журн. – 1948. – Том XX, № 1. – С. 34–56.
11. *Палладін А. В., Раиба О. Я.* Природа амілази головного мозку і зв'язок її з білками // Там само. – 1948. – Том XX, № 2. – С. 151–167.
12. *Палладін А. В., Штутман Ц. М.* Аденозинтрифосфатаза мозку // Там само. – 1948. – Том XX, № 3. – С. 311–321.
13. *Хайкіна Б. І.* Перетворення глюкозо-1-фосфату в головному мозку // Там само. – 1948. – Том XX, № 3. – С. 342–353.
14. *Палладін А. В., Штутман Ц. М.* Аденозинтрифосфатаза мозку // Бюлл. експер. биол. и мед. – 1948. – Том XXVI, Вып. 4. – № 10. – С. 260–263.
15. *Раиба О. Я., Готовцева О. П.* Продукти гідролітичного розщеплення полісахаридів в мозку // Укр. біохім. журн. – 1949. – Том XXI, № 1. – С. 56–72.
16. *Штутман Ц. М.* Активність аденозинтрифосфатази в мозку кроликів різного віку та в різних відділах мозку // Там само. – 1949. – Том XXI, № 1. – С. 73–76.
17. *Сквирська Е. Б., Рибіна А. О.* Фераза фосфопіровиноградної кислоти в головному мозку // Там само. – 1949. – Том XXI, № 2. – С. 141–149.
18. *Хайкіна Б. Й., Гончарова К. О.* Дані про ферментативний синтез полісахаридів мозку // Там само. – 1949. – Том XXI, № 3. – С. 239–246.
19. *Раиба О. Я.* Перетворення декстринів у тканині мозку // Там само. – 1949. – Том XXI, № 3. – С. 247–256.
20. *Палладін А. В., Полякова Н. М.* Альдолаза мозку // Там само. – 1949. – Том XXI, № 4. – С. 341–349.
21. *Палладін А. В.* Синтез и распад полисахаридов в головном мозгу // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1949. – Том 35, № 5. – С. 596–603.
22. *Хайкіна Б. Й., Гончарова К. О.* Фосфорилаза мозку при інсуліновій інтоксикації // Укр. біохім. журн. – 1950. – Том XXII, № 1. – С. 92–100.
23. *Палладін А. В., Хайкіна Б. Й.* Глікоген в головному мозку тварин // Там само. – 1950. – Том XXII, № 4. – С. 462–470.
24. *Раиба О. Я.* Розрідження крохмалю амілазою головного мозку // Там само. – 1951. – Том XXIII, № 4. – С. 453–464.
25. *Хайкіна Б. І., Гончарова К. О., Михайловська Л. А.* Про обмін полісахаридів в головному мозку тварин при різних функціональних станах // Там само. – 1952. – Том XXIV, № 1. – С. 39–52.
26. *Раиба О. Я.* Про активаторів амілази головного мозку // Там само. – 1952. – Том XXIV, № 3. – С. 366–372.
27. *Хайкіна Б. Й., Гончарова К. О.* Фосфорилаза і глікоген головного мозку кроликів в онтогенезі // Там само. – 1952. – Том XXIV, № 4. – С. 401–409.
28. *Палладін А. В.* Об обмене веществ в головном мозге при торможении и возбуждении высшей нервной деятельности // Биохимия. – 1952. – Том 17, В. 4. – С. 456–461.
29. *Раиба О. Я.* Біохімія нервової системи. Науково-популярний нарис. Видавництво Академії наук Української РСР. – К., 1952. – 72 с.

30. Палладин А. В. Обмен веществ в головном мозге при различных функциональных состояниях // Вестник АН СССР. — 1952. — № 10. — С. 37–62.
31. Академик А. В. Палладин и Н. М. Полякова. Гексокиназа в разных отделах головного мозга и при различных функциональных состояниях // Доклады Академии Наук СССР. — 1953. — Том **ХСІ**, № 2. — С. 347–349.
32. Академик А. В. Палладин и А. А. Рыбина. Фосфорный обмен в головном мозгу при возбуждении высшей нервной деятельности // Там же. — 1953. — Том **ХСІ**, № 4. — С. 903–905.
33. Палладин А. В. Обмен веществ в головном мозге при возбуждении // Журн. высш. нервн. деятельности. — 1953. — Том 2, Вып. 6. — С. 801–808.
34. Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. Обмен полисахаридов в головном мозгу и его изменения при различных функциональных состояниях / В кн.: Биохимия нервной системы. — Киев. — Изд-во АН УССР. — 1954. — С. 63–73.
35. Штутман Ц. М. До питання про розподіл бромиду в нервовій системі тварин після введення бромиду // Укр. біохім. журн. — 1954. — Том **XXVI**, № 1. — С. 54–59.
36. Палладин А. В. Дослідження обміну речовин у головному мозку при різному його функціональному стані // Там само. — 1954. — Том **XXVI**, № 2. — С. 112–129.
37. Палладин А. В., Хайкина Б. И. Биохимия головного мозга // Успехи биол. химии. — 1954. — Том 2. — С. 27–50.
38. Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е., Михайловская Л. А. Полисахаридный обмен в мозговой ткани при различном характере возбуждения центральной нервной системы // Доклады Академии наук СССР. — 1954. — Том **ХСVI**, № 2. — С. 347–349.
39. Палладин А. В. Биохимические процессы в головном мозгу при различных функциональных состояниях // Журн. высш. нервн. деятельности. — 1956. — Том 6, В. 1. — С. 8–21.
40. Палладин А. В. Функциональная биохимия головного мозга // Изв. АН СССР. Сер. биол. — 1956. — № 5. — С. 11–22.
41. Гончарова К. О. Обмін глікогену в головному мозку при деяких порушеннях вищої нервової діяльності // Укр. біохім. журн. — 1956. — Том **XXVIII**, № 4. — С. 425–432.
42. Хайкина Б. И. Содержание и обменимость отдельных фракций гликогена в ткани головного мозга // Доклады Академии наук СССР. — 1956. — Том **111**, № 5. — С. 1061–1063.
43. Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. Обмен различных фракций гликогена головного мозга и некоторые данные о его структуре / В кн.: Вопросы биохимии нервной системы. — Киев, Изд-во АН УССР, 1957. — С. 107–117.
44. Гончарова К. О. Вплив інсуліну та адреналіну на полісахаридний обмін в головному мозку // Доповіді Академії наук УРСР. — 1957. — № 2. — С. 183–186.
45. Гончарова Е. Е. О структуре гликогена мозга // ДАН СССР. — 1957. — Том **112**, № 5. — С. 899–901.
46. Хайкина Б. И., Крачко Л. С. Экстракция и фракционирование гликогена из ткани головного мозга тварин // Укр. біохім. журн. — 1957. — Том **XXIX**, № 1. — С. 10–19.
47. Хайкина Б. И. Обмін вуглеводів у тканині головного мозку при збудженні центральної нервової системи // Там само. — 1957. — Том **XXIX**, № 3. — С. 275–284.
48. Хайкина Б. И. Изменения углеводно-фосфорного обмена в ткани головного мозга и печени при нарушениях высшей нервной деятельности // Журн. высш. нервн. деят. — 1958. — Том 8, В. 5. — С. 766–773.
49. Гончарова К. О. Структурні особливості полісахаридів, синтезованих *in vitro* ферментами мозку нормальних і збуджених кролів // Там само. — 1959. — Том **XXXI**, № 3. — С. 330–337.
50. Хайкина Б. И. Обмен фракций гликогена головного мозга при различных состояниях организма. — В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах. — М., АН СССР, 1959. — С. 130–139.
51. Хайкина Б. И. Обмен углеводов в нервной системе // Укр. біохім. журн. — 1961. — Том **XXXIII**, № 2. — С. 272–297.
52. Хайкина Б. И. Фракції глікогену в різних відділах центральної нервової системи // Там само. — 1962. — Том **XXXIV**, № 1. — С. 104–106.
53. Хайкина Б. И. Новые данные об условиях образования и превращения отдельных фракций гликогена в головном мозгу // Биохимия. — 1962. — Том 27, Вып. 3. — С. 412–420.
54. Хайкина Б. И. Изучение условий образования гликогена и его фракций в головном мозгу / Третья Всесоюзная конференция по биохимии нервной системы (Сборник

- докладов) (апрель 1962 г., Ереван). Изд-во АН АрмССР. Ереван. — 1963. — С. 447–454.
55. Гончарова Е. Е. Некоторые данные о структуре гликогена мозга и полисахаридов, синтезированных *in vitro* ферментами мозга / Там же. — 1963. — С. 455–463.
56. Хайкіна Б. Й., Якушко В. Є. Ферментативне розщеплення глікоген-протеїдів // Укр. біохім. журн. — 1964. — Том XXXVI, № 4. — С. 624–633.
57. Хайкіна Б. Й., Якушко В. Є. Поліглюкозиди головного мозку // Там само. — 1964. — Том XXXVI, № 5. — С. 665–672.
58. Гончарова К. О., Мусялковська А. О. Вплив іпразиду на вміст глікогену в головному мозку тварин // Там само. — 1964. — Том XXXVI, № 6. — С. 829–835.
59. Гончарова К. О., Федоров О. М., Готовцева О. П., Кочерга В. Й., Мусялковська А. О. Вплив іпразиду, трансаміну на азотистий і вуглеводний обмін в головному мозку і на функціональний стан тварин / I Український біохімічний з'їзд. Тези доповідей (10–16 червня). Чернівці. — 1965. — С. 82–83.
60. Хайкіна Б. Й. Некоторые соображения о путях исследования белков нервной системы // Вопросы мед. химии. — 1965. — Том XI, Вып.5. — С. 109–111.
61. Проблемы нейрхимии / Под ред. А. В. Палладина. — М.-Л.: Наука, 1966. — 224 с.
62. Гончарова К. О., Курський М. Д., Мусялковська А. О., Пархомиць П. К., Зряков О. М. Вплив іпразиду і трансаміну на деякі сторони вуглеводно-фосфорного обміну в головному мозку // Укр. біохім. журн. — 1967. — Том 39, № 1. — С. 3–10.
63. Мусялковська А. О. Вплив інгібіторів моноаміноксидази різної хімічної природи на деякі показники вуглеводного обміну в головному мозку кролів // Там само. — 1967. — Том 39, № 2. — С. 119–124.
64. Хайкіна Б. Й., Якушко В. Є. Гликолиз і його регуляція отдельними компонентами нервної клетки в покое и при возбуждении // Вопр. мед. химии. — 1967. — Т. XIII, Вып. 6. — С. 605–611.
65. Мусялковская А. А., Гончарова Е. Е., Пархомиць П. К. Содержание гликогена в головном мозгу кроликов под влиянием психотропных веществ / Химия и биохимия углеводов. Материалы IV Всесоюзной конференции по химии и биохимии углеводов 25–31 мая 1967 г. Изд-во «Наука». М. — 1969. — С. 290–292.
66. Гончарова К. О., Пархомиць П. К. Вплив меліпраміну на вуглеводний обмін у головному мозку кролів // Укр. біохім. журн. — 1972. — Том 44, № 2. — С. 149–153.
67. Гончарова К. О., Кочерга В. Й., Чугай Г. М. Вплив меліпраміну на обмін вуглеводів і моноамінів у головному мозку резервізованих щурів // Там само. — 1972. — Том 44, № 2. — С. 154–159.