

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.612.822

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.02.121>

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ ВІДДІЛУ НЕЙРОХІМІЇ ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ІМ. О. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАЇНИ

В. М. ДАНИЛОВА, Р. П. ВІНОГРАДОВА, Г. Г. ЛУГОВСЬКА

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

Статтю присвячено аналізу науково-практичної діяльності відділу нейрохімії (колишнього відділу біохімії нервової системи) Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України в контексті історії його розвитку. Наведено найважливіші результати досліджень, присвячених розшифровці біохімічних основ фізіологічних функцій нервової системи, які можуть бути корисними для вирішення деяких проблем практичної медицини.

Ключові слова: функціональна нейрохімія, нейроспецифічні протеїни, хімічна топографія нервової тканини.

Становлення й розвиток нейрохімії в Україні пов'язано з ім'ям **О. В. Палладіна**. Спочатку роботи проводились на кафедрі фізіологічної хімії та науково-дослідній кафедрі біохімії Харківського медичного інституту, а з 1925 р. – в Українському науково-дослідному біохемічному інституті Наркомосвіти УРСР (нині – Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України). У структурі Інституту була лабораторія біохімії нервово-м'язової діяльності, на базі якої в травні 1944 р. було створено дві лабораторії: біохімії м'язової тканини та біохімії нервової системи. Остання з 1966 р. стала *відділом біохімії нервової системи*. Від дня створення й до грудня 1972 р. *відділом біохімії нервової системи* керував акад. АН СРСР і АН УРСР **Олександр Володимирович Палладін**. У 1973–1982 рр. відділ очолював докт. біол. наук **Яків Васильович Белік**, а у 1982 р. відділ було об'єднано з лабораторією біомембран і реорганізовано у *відділ нейрохімії*, яким від 1982 р. до 1991 р. керував учень О. В. Палладіна акад. АН УРСР **Валерій Казимирович Лішко**. У 1991–2013 рр. відділ очолювала канд. біол.

наук **Ніна Германівна Гіммельрейх**. Від 2013 р. і дотепер відділом керує докт. біол. наук, проф. **Тетяна Олександрівна Борисова**.

Ще в 1928 р. в оглядово-теоретичній статті «*Биохимия головного мозга и психохимия*» **О. В. Палладін** сформулював завдання, що стали основними проблемами, які вирішувались в Інституті біохімії впродовж багатьох десятиліть. Найважливішим з них був *пошук зв'язків між хімічним складом і перетворенням речовин у нервовій тканині, з одного боку, і функціональною активністю її структур – з іншого, що, зрештою, залишається актуальним і для сучасної нейрохімії*.

У зв'язку з цим фундаментальні дослідження у відділі біохімії нервової системи розвивались у двох основних взаємопов'язаних напрямках: *хімічна топографія нервової тканини та функціональна нейрохімія*. Детальніше в межах цих напрямів можна виділити такі проблеми, які розв'язували співробітники цього відділу впродовж усієї історії його існування.

1. Дослідження біохімічної топографії та біохімічних перетворень у функціонально



О. В. Палладін



Я. В. Белік



В. К. Лішко

різних відділах центральної та периферичної нервової системи (О. В. Палладін, Г. Я. Городиська, Е. С. Савронь, Д. А. Цуверкалов, Т. Є. Любарська, С. В. Фомін, С. Е. Епельбаум, О. Я. Рашба, Е. Б. Сквирська, Б. Й. Хайкіна).

2. Вивчення особливостей обміну вуглеводів, ліпідів, протеїнів та високомолекулярних фосфорних сполук у морфологічно й функціонально різних структурах нервової тканини. Розшифрування специфіки регіонального, клітинного та субклітинного розподілу цих сполук, їхні онто- та філогенетичні особливості (О. Я. Рашба, Е. Б. Сквирська, Б. Й. Хайкіна, Н. М. Полякова, Я. В. Белік, Т. П. Бабій, К. О. Гончарова, Ц. М. Штутман, А. О. Мусялковська, В. І. Тюленев, В. Г. Авдеев, Л. А. Царюк, О. Г. Гриненко, В. К. Лішко, С. О. Кудінов, М. К. Малишева).

3. З'ясування впливу деяких психотропних агентів на азотний, вуглеводний і протеїновий метаболізм у різних структурах нервової системи (М. Д. Курський, Я. Т. Терлецька, В. Й. Кочерга, Л. С. Смерчинська, К. О. Гончарова, А. О. Мусялковська, П. К. Пархомець, О. М. Зряков, О. П. Готовцева, О. М. Федоров, Н. М. Гуленко, В. А. Тугай).

4. Дослідження ензимів активного транспорту низькомолекулярних іонів (натрію, калію, кальцію) крізь мембрани нервових клітин, їх мембранної локалізації, організації та механізму дії (О. В. Палладін, О. В. Кірсенко, В. К. Лішко, С. О. Кудінов, О. М. Рожманова, Г. Л. Вавилова, В. І. Назаренко, Т. В. Гриненко, О. В. Кравцов, В. В. Кравцова, І. Р. Алексеєнко, Є. М. Макого-

ненко, Н. К. Харченко, Л. М. Глєбова, Г. А. Осипенко, Н. П. Метальнікова).

5. Дослідження фізико-хімічних та імунологічних властивостей нейроспецифічних протеїнів – S-100, антигену D, SCP, основного енцефалітогенного протеїну (Я. В. Белік, Я. Т. Терлецька, Г. А. Бережний, Л. С. Смерчинська, О. П. Козуліна, О. Г. Гриненко, В. І. Тюленев, О. О. Капралов, В. О. Горбань).

6. Дослідження потенціалзалежних селективних іонних каналів (натрієвих) із використанням токсинів різної природи, які здатні змінювати градієнт натрію на плазматичній мембрані нервових клітин (тетродотоксин, вератридин, α -латротоксин та ін.) (В. К. Лішко, О. В. Стефанов, Н. Г. Гіммельрейх, Л. Г. Сторчак, Я. Т. Терлецька, І. О. Трикаш, О. В. Ніколішина, О. О. Петрушенко, Н. Г. Позднякова, М. В. Лінецька, А. С. Тарасенко, В. П. Гуменюк, О. Я. Шатурський, О. Г. Костржевська, Ю. В. Соколов, О. Н. Чантурія).

7. Дослідження активного транспорту глутамату в нервових терміналях головного мозку за умов гравітаційного навантаження (Н. Г. Гіммельрейх, Т. О. Борисова, Н. В. Крисанова, Р. В. Сивко, І. О. Трикаш, Н. Г. Позднякова).

Продовжуючи традиції, закладені акад. О. В. Палладіним, *відділ нейрохімії* (теперішня назва відділу біохімії нервової системи) наразі працює над розв'язанням глибоко теоретичних і деяких практичних питань функціонування нервової системи на молекулярному рівні.

Слід відмітити, що високий рівень фундаментальних досліджень відділу, актуальність



Н. Г. Гіммельрейх



Т. О. Борисова

наукових питань, своєчасність їх вирішення сприяли світовому визнанню *нейрохімічної школи* акад. О. В. Палладіна.

Результати наукових досліджень наукової школи О. В. Палладіна було глибоко проаналізовано нами раніше під час виконання НДР «Наукові школи Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна. Становлення та розвиток функціональної нейрохімії – наукового напряму досліджень, започаткованого академіком О. В. Палладіним», а матеріали цього аналізу було послідовно опубліковано у хронологічному порядку в статтях «Українського біохімічного журналу» за 2009–2011 рр. Крім того, наукову роботу відділу нейрохімії в свій час висвітлювали Я. В. Белік, В. К. Лішко, Н. Г. Гіммельрейх в ювілейних виданнях Інституту [1–3].

Тому в цій статті ми зупинимось, передусім, на тих дослідженнях відділу, які мали практичну спрямованість і/або права на які було захищено авторськими свідоцтвами СРСР і патентами України.

І тут доречно знову згадати про історію створення синтетичного препарату, аналога вітаміну K_3 – *вікасолу*. В умовах війни у 1942 р. невеликий колектив Інституту, в першу чергу, лабораторії нервово-м'язової діяльності, зосередив свої зусилля на вирішенні питань, пов'язаних із практикою роботи військових шпиталів. Академік О. В. Палладін розробив технологію одержання аналога вітаміну K – метилнафтохінону, який він назвав вітаміном K_3 , але останній не розчинявся у воді й погано засвоювався. Тому пізніше було запропоно-

вано синтез його сульфопохідного, розчинного у воді. Цей новий препарат було названо *вікасол*. Оральні прийоми вікасолу обмежували крововтрати за поранень, особливо легневих, печінкових та інших залозистих тканин, попереджували паренхіматичні кровотечі під час хірургічних операцій, кровотечі за поверхневих осколкових поранень, пораненнях кишково-шлункового тракту, а також у гінекологічній практиці. Важливо також те, що процеси регенерації та загоєння ран у разі використання *вікасолу* прискорювались. Позитивні наслідки клінічних випробувань цього препарату сприяли налагодженню його виробництва на Уфімському вітамінному заводі. Всебічне дослідження препаратів вітаміну K_3 дало підґрунтя для створення інструкції з його використання в польовій хірургії і він широко використовувався в шпиталях фронту й тилу, зберігши життя багатьох захисників Вітчизни. На препарат *вікасол* академіком О. В. Палладіним було отримано авторське свідоцтво СРСР [4]; його й зараз вільно можна придбати в аптеках і нашої країни.

Принципово важливим результатом одержання вітаміну K_3 і *вікасолу* було відкриття можливості створення синтетичних вітамінів, що має значні переваги порівняно з одержанням їхніх природних аналогів.

Перегортаючи сторінки історії відділу повоєнного періоду, вважаємо доцільним зупинитися на дослідженнях *обміну вуглеводів* у нервовій системі та їхніх результатах як таких, що перш за все стосуються використання в медичній практиці.

Зважаючи на те, що інтенсивний і специфічний метаболізм нервової системи забезпечується високим рівнем енергетичного обміну, джерелом якого є *вуглеводи*, у відділі біохімії нервової системи велика увага приділялась дослідженню саме вуглеводного обміну мозку. На той час (50-ті роки ХХ ст.) було відомо, що основним субстратом дихання в нервовій системі є *глюкоза*. Щодо запасного вуглеводу *глікогену*, то морфологи не завжди виявляли його в центральній нервовій системі, але ідентифікували за патологічного стану організму. Виходячи з цього, неврологи вважали, що *глікоген* – це продукт патологічно зміненого метаболізму. Біохіміки виявляли незначну кількість *глікогену* в головному мозку, на відміну від печінки і м'язів, де глікоген може накопичуватись у значній кількості, але кількісних змін його в нервовій системі залежно від функціонального стану не спостерігали. Тому співробітники лабораторії біохімії нервової системи під керівництвом О. В. Палладіна поставили перед собою завдання дослідити процеси перетворення *глікогену*, зосередивши увагу на ензимах, які беруть участь у цих процесах.

Дослідження, проведені О. Я. Рашбою в 50-ті роки ХХ ст., показали, що в мозку тварин існують два ензими, які забезпечують гідролітичне розщеплення глікогену – це *амілаза* і *мальтаза*. Нею також було встановлено, що в тканині мозку одночасно функціонують дві ензиматичні системи, які розщеплюють полісахариди – *амілолітична* і *фосфоролітична*. Жодна з цих систем окремо не здатна розщеплювати полісахариди повністю до вільних молекул глюкози. Таким чином, О. Я. Рашба розглядала *амілолітичні* (гідролітичні) і *фосфоролітичні* ензими мозку як єдину систему, яка здатна змінюватися за різних функціональних станів мозку [5].

До роботи з дослідження обміну вуглеводів у мозку в лабораторії біохімії нервової системи підключилась також Б. Й. Хайкіна. Перші її роботи (1947–1950 рр.) було присвячено дослідженню ензимів анаеробного перетворення *глюкози* (гліколізу) за участю фосфору, оскільки вважалось, що первинним субстратом, який окислюється в головному мозку з утворенням енергії є *глюкоза*, яку головний мозок одержує із крові. Про шляхи перетворення *глюкози* в нервовій системі єдиної думки не було,

хоча основні етапи гліколізу в м'язах і печінці на той час уже були відомі. Так, відкритим залишалось питання – з чого починається перетворення *глюкози* в головному мозку, оскільки прямих доказів наявності в ньому *гексокінази* на той час не було.

Внаслідок проведених досліджень на головному мозку дорослих і молодих тварин О. В. Палладін і Б. Й. Хайкіна (1947 р.) виявили *гексокіназу*, за участю якої відбувається утворення *глюкозо-6-фосфату* в присутності АТР. Глюкозо-6-фосфат перетворюється в *глюкозо-1-фосфат* за допомогою *фосфоглюкомутази*, наявність якої в мозку було виявлено в попередніх дослідженнях Б. Й. Хайкіної і К. О. Гончарової в тому ж 1947 р. *Глюкозо-1-фосфат* може зазнати подальшого розщеплення гліколітичним шляхом або бути використаний для біосинтезу *глікогену*.

Із екстракту мозку тварин фракціонуванням сульфатом амонію Б. Й. Хайкіною і К. О. Гончаровою (1949 р.) було виділено два ензими, які беруть участь у біосинтезі полісахаридів. Це *фосфорилаза*, яка синтезує полісахарид типу крохмалю, та *ізомераза*, що переносить глюкозильні залишки, перетворюючи крохмаль у компактніший полісахарид типу *глікогену* [6].

Увагу Б. Й. Хайкіної і К. О. Гончарової привернули питання впливу *інсуліну* на вуглеводний обмін у клітинах мозку. Справа в тому, що на той час остаточний механізм дії інсуліну ще не було з'ясовано. Із даних літератури було відомо, що за інсулінової інтоксикації спостерігається виснаження ресурсів вуглеводів у нервовій системі. Водночас має місце підвищене споживання *глюкози* мозком із крові, яке зменшується за введення великих доз інсуліну. Результати досліджень авторів показали, що за інтоксикації тварин інсуліном, яка супроводжується судомами, інгібується активність специфічної фосфатази та спостерігається порушення синтезу полісахаридів. Так, активність фосфорилази, спрямованої на синтез полісахаридів, залишається на високому рівні, а активність *фосфорилази*, спрямованої на розщеплення, незначно підвищується [7].

Досліджуючи обмін полісахаридів у головному мозку за різних фізіологічних станів Б. Й. Хайкіна, К. О. Гончарова і Л. А. Михайловська (1952 р.) встановили, що в стані *судом*, спричинених *електричним струмом* або *кардіазолом*,

загальний вміст полісахаридів знижується і в цьому разі має місце перерозподіл їхніх фракцій. Так, вміст вільної фракції полісахаридів знижується, а зв'язаної – збільшується; активність *фосфорилази*, завдяки якій має місце синтез полісахаридів, підвищується, зростає й активність ензимів розщеплення (*фосфорилази* й *амілази*). За *ефірного* і *гексанового* наркозу вміст полісахаридів збільшується, при цьому переважає фракція вільних полісахаридів; активність *фосфорилази*, спрямованої в бік синтезу полісахаридів зростає, а активність *фосфорилази* і *амілази*, спрямованих на розщеплення полісахаридів, – знижується [8].

У 60–70-ті роки ХХ ст. увагу співробітників відділу біохімії нервової системи під керівництвом акад. О. В. Палладіна привернули деякі *психотропні речовини*, а саме нейротропні речовини ендogenous походження. Такою речовиною є *серотонін* (5-гідрокситриптамін), який має широкий діапазон дії на різні фізіологічні функції людини й тварин. Він впливає на нервову, серцево-судинну, ендокринну та сечостатеву системи, на органи дихання, шлунково-кишковий тракт, печінку, селезінку. *Серотонін* вважають одним із регуляторів внутрішньоклітинного обміну, але особливо важливою є його нейромедіаторна функція, оскільки активність його виявляється у взаємодії із синаптичними мембранами, обумовлюючи трансмембранне переміщення іонів. Дослідження механізму дії *серотоніну* як одного з важливих нейромедіаторів і регуляторів обміну речовин в організмі було важливим і актуальним не тільки для розвитку фундаментальної нейрохімії, але також і для практичної клінічної медицини.

На той час у різних лабораторіях світу було виявлено низку високоактивних препаратів – *транквілізаторів* і *стимуляторів*, дія яких на функціональний стан центральної нервової системи обумовлена, в основному, їх впливом на обмін біологічно активних амінів головного мозку, до яких і належить *серотонін*. Тому у відділі широко вивчали вплив антидепресанту *іпразиду* – *інгібітора моноаміноксидази (МАО)*, яка окислює *серотонін*, на різні ланки обміну речовин.

Так, М. Д. Курський і О. М. Зряков (1964 р.), досліджуючи вміст вільних нуклеотидів (АТР, АДФ, ГТР), показали, що вплив *іпразиду* не можна пояснити лише накопиченням *серотоніну* в

мозку тварин, оскільки механізм його дії значно складніший. Так, було показано вплив *серотоніну* та *іпразиду* на обмін протеїнів центральної нервової системи (Л. С. Смерчинська, 1965 р.). Із огляду на одержані результати дослідження впливу *іпразиду* на деякі ланки азотистого обміну головного мозку тварин, Я. Т. Терлецька (1964 р.) запропонувала для лікування людей від депресії *іпразидом* використовувати, крім вітаміну В₆, ще й *глутамінову кислоту*. За даними В. Й. Кочерги та О. П. Готовцевої (1967 р.) й *іпразид*, і *трансамін* як за одноразового введення тваринам у великих дозах, так і за хронічного введення в малих дозах призводять до значного зниження активності МАО й підвищення порівняно з контролем вмісту *серотоніну* в головному мозку.

Важливі результати стосовно фармакологічної дії *іпразиду* й *трансаміну* одержано під керівництвом проф. С. І. Балуєва в *лабораторії біохімічної фармакології*, яка в 1963–1968 рр. входила до складу *відділу біохімії нервової системи*. Так, було встановлено, що незалежно від того, що *іпразид* і *трансамін* обидва є інгібіторами МАО, показання для застосування їх у психіатричній практиці мають бути різними. Це пов'язано з тим, що досліджувані антидепресанти є різними за хімічною будовою: *трансамін* впливає подібно до *фенаміну*, а *іпразид* належить до похідних *гідразину*. І саме цей факт слід враховувати лікарям-психіатрам у разі призначення хворим досліджених антидепресантів. Вивчення ще одного антидепресанту – *індопану*, який також є інгібітором МАО, показало, що він впливає на вміст *норадреналіну* та *серотоніну* в різних ділянках головного мозку (С. І. Балуєв, Н. І. Стриженова-Салова, О. Г. Мінченко, 1968, 1969 рр.).

За дослідження такого нейромедіатору як *меліпрамін* було виявлено, що його фізіологічні ефекти можуть бути обумовлені впливом на проникність мембран для *серотоніну*, а також порушенням дезамінування цього аміну, що призводить до накопичення *серотоніну* в нейронах тварин. Одержані експериментальні дані дали можливість запропонувати механізм лікувального антидепресивного ефекту *меліпраміну* через зміни обміну *серотоніну* в головному мозку тварин і людей (О. В. Палладін, П. К. Пархомець, 1970 р.).

Результати дослідження фізіологічної дії *серотоніну* в організмі людини й тварин було

підсумовано в оглядовій статті М. Д. Курського та О. М. Федорова в 1969 р. [9].

У 50–60-ті рр. ХХ ст. було встановлено важливу роль іонів кальцію для великої кількості біохімічних і фізіологічних функцій, у тому числі й в роботі нервових клітин. Так, було показано, що підвищення концентрації Ca^{2+} вище певного рівня веде до блокування здатності клітин збуджуватись. Експериментальними даними М. Д. Курського, О. М. Федорова і В. А. Тугая (1968–1970 рр.) було доведено, що *серотонін* стимулює вхід іонів кальцію у фракцію синапсом і вихід із мітохондріальної та мікосомальної фракції мозку. Водночас питання механізму регуляції внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} залишались фактично недослідженими. Саме тому в 70-ті роки минулого століття у відділі біохімії нервової системи постало питання пошуку систем активного транспортування (введення та виведення) іонів кальцію в субклітинних структурах нервових клітин і вивчення їхніх властивостей та механізмів дії. Ці роботи було розпочато Н. М. Поляковою і продовжено С. О. Кудіновим із співробітниками.

Багаторічні дослідження С. О. Кудінова в цьому напрямі дали можливість узагальнити результати роботи в монографії «Системы транспорта кальция в нервных клетках» [10]. На основі даних літератури та експериментальних даних, одержаних С. О. Кудіновим із співр., було створено уявлення про системи, які регулюють концентрацію іонізованого кальцію в нервових клітинах. Так, встановлено наявність кальцієвої помпи в плазматичних мембранах нервових закінчень, в яких виявлено Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азу та систему Mg^{2+} -АТФ-залежного транспортування кальцію; встановлено кореляцію між властивостями ензиму та кальційтранспортивальним механізмом.

Подальші дослідження показали, що іони кальцію, як і циклічні нуклеотиди (с-АТФ і с-GMP), є вторинними месенджерами в клітинах нервової системи, трансформуючи позаклітинні сигнали первинних месенджерів (нейромедіаторів, гормонів, нервових імпульсів) у каскад регуляторних внутрішньоклітинних процесів. У багатьох випадках іони кальцію зв'язуються з регуляторними протеїнами і впливають на метаболізм нервових клітин через процеси фосфорилювання – дефосфорилювання специфічних протеїнів мозку.

Одним з основних питань функціональної біохімії нервової системи є дослідження *протеїнів мозку*. Це, в першу чергу, стосується вивчення структурно-біохімічної організації, розподілу та прижиттєвого обміну *протеїнів* нервової тканини на органному, субклітинному й суборганічному рівні в нормі, за різних функціональних та патологічних станів, на різних етапах індивідуального розвитку тварин і людини. З'ясування цих питань є важливим не тільки для нейрохімії, але й має велике практичне та загальнобіологічне значення.

У дослідження протеїнів нервової тканини значний внесок зроблено роботами Н. М. Полякової. Використовуючи різні методи електрофорезу разом із методом фракціонування протеїнів висолуванням, вона показала, що нерви та нервові волокна відрізняються від тканин головного й спинного мозку за вмістом протеїнів. О. В. Палладін і Н. М. Полякова зі співр. провели дослідження (1955–1960 рр.) оновлення протеїнів центральної нервової системи за різних функціональних і патологічних станів: С-, Е-, А-авітамінози, голодування. Результати дослідження активності протеїназ у функціонально різних відділах нервової системи та в різних структурах клітин головного мозку показали, що найвищу протеолітичну активність виявляють найскладніші його субстанції – *сіра речовина головного мозку та мозочок* [11, 12].

Н. М. Полякова і В. К. Лішко (1962 р.) виділили і очистили протеїназу головного мозку, яка належить до групи катепсинів D.

Підсумки роботи відділу з вивчення протеїнів нервової системи за цей період було узагальнено О. В. Палладіним в оглядовій статті [13].

У 1966–1967 рр. Н. М. Полякова і С. О. Кудінов виділили й дослідили властивості *основного (лужного) протеїну* головного мозку. Продовжуючи роботи з виявлення специфічних протеїнів головного мозку, вивчення їхньої структури та ролі у функціонуванні різних відділів центральної та периферичної нервової системи, виділено фракцію *очищеного мієліну* з білої речовини головного мозку великої рогатої худоби. За амінокислотним складом це був лужний протеїн, ідентичний *енцефалитогенному протеїну*, виділеному раніше іншими співробітниками відділу (О. В. Палладін, Я. Т. Терлецька, О. П. Козуліна).

Дослідженнями активності *протеолітичних ензимів* і *кислої фосфатази* в нервових клітинах на різних стадіях розвитку *алергічного енцефаломієліту* було встановлено, що зміна активності цих ензимів спостерігається лише в період морфологічних змін під час ураження центральної нервової системи.

У наступних роботах було показано ефективність лікування експериментального *алергічного енцефаломієліту* в морських свинок *основним протеїном мієліну* і синтетичним енцефалітогенним *нанопептидом* [14].

Узагальнюючи одержаний на той час експериментальний матеріал, О. В. Палладін у статті «*Основи біохімії пам'яті*» підкреслив, що дослідження останніх років відкрило перед вивченням біохімії пам'яті блискавичні перспективи [15]. Ще однією узагальнюючою роботою була монографія «*Белки головного мозгу и их обмен*» [16]. Основним положенням цієї монографії було те, що протеїни мозку лежать в основі всіх його складних функцій. Вони беруть безпосередню участь у всіх проявах психічної діяльності головного мозку, й обмін протеїнів тісно пов'язаний із різними видами поведінки – *інстинктом, навчанням, пам'яттю* тощо. Дослідження протеїнів мозку дає підстави сподіватись, що пізнання функцій нервової тканини може стати основою для розробки методів нормалізації порушень розумової діяльності людини.

У наступні роки (70-80-ті) Я. В. Белік зі співробітниками проводили величезну роботу з дослідження специфічних для нервової системи *кислих протеїнів*. Одним із таких протеїнів був *протеїн S-100*, особливістю якого є те, що він залишається в розчинному стані (не випадає в осад) навіть у 100%-му насиченому розчині сульфату амонію [17]. Методами імунохімії та системного аналізу було досліджено розподіл *нейроспецифічного протеїну S-100* в корі великих півкуль, гіпокампі й мозочку в експерименті з навчання щурів. Результати роботи показали, що синтез протеїну S-100 в процесі навчання є відповіддю нервових клітин специфічних структур мозку, які беруть участь у формуванні пам'яті та нової реакції поведінки тварин і не має сигнального значення [18].

Використання імунологічних методів дало можливість виявити серед *кислих протеїнів* чотири *органоспецифічні антигени (А, Б, В, Г)*, а також *органоспецифічний* і *видонеспецифічний*

антиген Д, який за своїми електрофоретичними властивостями був такий самий, як *преальбумін*.

У 1979 р. співробітниками відділу зі спинного мозку та його корінців виділено *основний протеїн SCP (spinal cord protein)*, відомий як *антиенцефалітогенний*. Із використанням імуноної сироватки до цього протеїну було досліджено його розподіл у різних відділах центральної й периферичної нервової системи бика, показано його наявність у мієліновій оболонці периферичної нервової системи та його імунологічну ідентичність з *основним протеїном мієліну – P-2* [19].

Таким чином, із відомих на той час у клітинах нервової системи близько 30 *нейроспецифічних протеїнів у відділі біохімії нервової системи* було виділено й очищено чотири – це *протеїн S-100*, антиген Д (такий самий, як протеїн 14 – 3 – 2), *основний енцефалітогенний протеїн мієліну, протеїн P-2 (протеїн SCP)*. До цих протеїнів одержано *моноспецифічні антисироватки*, досліджено їхні фізико-хімічні та імунологічні властивості, виявлено їх вміст і локалізацію в різних відділах центральної та периферичної нервової системи [20].

Важливість одержаних експериментальних даних стосовно *нейроспецифічних протеїнів* є очевидною для розуміння таких загальнобіологічних проблем, як механізми синаптичної передачі, навчання, пам'ять, сон, психічна діяльність людини.

Результати цих досліджень і використання *нейроспецифічних протеїнів у нейробіології та нейропатології* мають також важливе практичне значення. Виділення й очистка *нейроспецифічних протеїнів*, одержання полі- і моноклональних антитіл, розробка чутливих імуногістохімічних та інших специфічних методів аналізу дозволяють визначати *нейроспецифічні протеїни та специфічні антитіла в біологічних рідинах* за різних неврологічних захворювань, а також досліджувати гістогенез і гістотип новоутворень *нейроепітеліальної природи*.

У 60-ті роки минулого століття у *відділі біохімії нервової системи*, крім *нейроспецифічних протеїнів*, було приділено велику увагу вивченню також *протеїнів*, які найтісніше пов'язані з основною функцією клітини – *генерацією й передачею нервових імпульсів*. Такі протеїни розміщені в клітинній

мембрані і, як правило, є ензимами. Це протеїни АТРазної системи – Na^+ , K^+ - і Mg^{2+} , Ca^{2+} -активовані АТРази. Саме співробітники *відділу біохімії нервової системи* (О. В. Палладін, О. В. Кірсенко, 1961 р.) були піонерами не тільки на теренах України, але й в усьому колишньому Радянському Союзі в розробці методів виділення та дослідження Na^+ , K^+ -АТРази. Так, вони дослідили локалізацію АТРаз, особливості функціонування цих ензимів у різних відділах нервової системи, механізм взаємодії АТРаз з убаїном і місцевими анестетиками.

Експериментальні дані щодо молекулярної структури, фізико-хімічних властивостей і механізму дії Na^+ , K^+ -АТРази, завдяки якій відбувається активне транспортування іонів і що є тотожним натрієвій pompі, узагальнено в монографії В. К. Лішка [21], який у 1982 р. очолив цей відділ уже під назвою *відділ нейрохімії*.

Деякий час на порядку денному відділу залишались дослідження активного переносу іонів крізь клітинну мембрану нервових клітин проти існуючих електрохімічних градієнтів із використанням енергії АТФ, що вивільнюється внаслідок його клітинного метаболізму, тобто дослідження активного транспортування іонів. Але невдовзі основну увагу співробітників було зосереджено на вивченні систем пасивного іонного транспортування – *потенціалзалежних іонних каналів* у плазматичній мембрані нервових клітин. На той час ці мембранні структури було детально досліджено в електрофізіологічних дослідах із вивчення їхньої катіонної селективності, орієнтації в мембрані, але мало було відомостей про структуру каналів і механізм їх дії. Це пов'язано з тим, що функціонування такого каналу можна вивчати лише тоді, коли він вбудований у мембрану, тому що у разі порушення мембрани (і клітини) можливість ідентифікувати структуру такого каналу втрачається.

На відміну від закордонних наукових лабораторій, де біохімічні дослідження *потенціалзалежних іонних каналів* було спрямовано на виділення й вивчення мембранних протеїнів, які формують такі канали, у *відділі нейрохімії* під керівництвом В. К. Лішка було розроблено оригінальний метод дослідження *потенціалзалежних іонних каналів*, що полягав у використанні *ліпосом* – замкнених фосфоліпідних пухирців.

Перші дослідження були присвячені розробці *способу одержання фосфоліпідів*, на який одержано авторське свідоцтво [22]. Ці фосфоліпіди використовували для одержання *ліпосом* – біологічно активних речовин із природних джерел сировини, які можна використовувати і з лікувальною метою, що також було підтверджено авторським свідоцтвом [23].

Виявилось, що після дезінтеграції мембран іонний канал можна вбудовувати у звичне для нього фосфоліпідне оточення *ліпосом*, при цьому властивості такого каналу майже повністю (або частково) поновлюються. Об'єктом дослідження у відділі став *потенціалзалежний натрієвий канал*, завдяки тому, що до нього існує значна кількість *високоспецифічних модуляторів активності*. Такими модуляторами є токсини різної природи: одні з них блокують вхід іонів у канал, інші – відкривають канал, змінюючи градієнт іонів натрію на плазматичній мембрані.

Для тестування *потенціалзалежних натрієвих каналів*, реконструйованих у *ліпосомах*, використовували *тетродоксин* і *вератридин*, на взаємодію яких з натрієвим каналом не впливає відсутність мембранного потенціалу. В експериментах на *протеоліпосомах* доведено, що використання такої модельної системи дає змогу ідентифікувати *тетродоксин рецепторний домен* натрієвого каналу. Специфічний вплив цих токсинів повністю виключав можливість неспецифічної дії розчинних протеїнів на проникність *ліпосом* для натрію. Автори також дійшли висновку щодо наявності розчинної форми протеїну – попередника, необхідного для утворення натрієвого каналу.

Механізм спонтанного включення поліпептидів у мембрану з'ясовували в експериментах із вивчення взаємодії *нейротоксину* з отрути каракурта (*Latrodectus tactans tredecimguttatus*) – α -латротоксину з плоскими ліпідними бішарами, ліпідними пухирцями – ліпосомами і синаптичними терміналями.

Співробітниками відділу було доведено, що на модифікованій латротоксином бішаровій ліпідній мембрані реєструється зростання провідності завдяки збільшенню аніонної проникності, що є наслідком злиття мембрани з ліпосомами. Виявилось, що *α -латротоксин* можна віднести до протеїнів – *фузогенів*, активність яких тонко регулюється. Можливо,

що ця властивість латротоксину є визначальною в пресинаптичному ефекті (В. К. Лішко, Я. Т. Терлецька, І. О. Трикаш, Г. Гегелашвілі).

Резюмуючи проведені у відділі ці дослідження, слід зазначити, що окрім вивчення взаємодії α -латротоксину зі штучними мембранами, значну увагу було приділено вивченню таких питань: зв'язуванню й інтеграції α -латротоксину синаптосомами; властивостям іонних каналів, сформованих ним у плазмолемі синаптосом; взаємозв'язку і взаємозалежності основних токсичних ефектів α -латротоксину – формуванню іонних каналів та індукції вивільнення нейротрансмітерів із нервових закінчень; ролі фосфорилювання нейронних протеїнів у реалізації секреторної функції токсину; залученню везикульованого і цитозольного пулів гальмівного нейромедіатора до нейросекреторного процесу, стимульованого α -латротоксином [2, 3].

Важливим напрямом роботи відділу було також дослідження ліпосом як інструмента для створення лікарських форм, яка інтенсивно проводилась в лабораторії ліпосом, підпорядкованої відділу нейрохімії (завідувач – докт. біол. наук О. В. Стефанов, 1988–1993 рр.). Ліпосоми, які широко використовувались у відділі для моделювання процесів активного і пасивного транспортування катіонів крізь біологічні мембрани, процесів ендо- і екзоцитозу, були також об'єктом дослідження для створення нових лікарських форм як носіїв біологічно активних сполук. Використання ліпосом запобігає швидкій інактивації лікарських сполук, знижує їхню токсичність, дає можливість ввести в клітину сполуки, які не проходять крізь клітинні мембрани. Оскільки багато лікарських препаратів або погано проходять крізь клітинні бар'єри, або швидко знешкоджуються в клітинах, то ефективність фармакотерапії захворювань, як правило, є нижчою (в середньому 50–60%) за можливу. Переваги ліпосом як носіїв ліків зумовлені тим, що до їх складу входять природні мембранні фосфоліпіди, які беруть участь в процесах обміну речовин і не накопичуються в організмі; вони не є токсичними, не мають антигенних або пірогенних властивостей і тому дають унікальну можливість доставляти лікарські препарати всередину клітин. Ще одним важливим фактором для застосування ліпосом як носіїв лікарських засобів є можливість керувати швидкістю вивільнення ліків із ліпосом, що обу-

мовлено як властивостями носія, так і характером його взаємодії з біологічним середовищем [3].

Одним із напрямів досліджень співробітників відділу і лабораторії було застосування ліпосом для корекції гіпоксичних станів. Лікування дихальної недостатності є актуальною проблемою, оскільки порушення вентиляційної функції легень, як і функції транспортування кисню, ускладнюють перебіг багатьох захворювань органів дихання. Найпоширенішими методами лікування дихальної недостатності є методи екстракорпоральної оксигенації крові і гіпербаричної оксигенації, які є високоефективними, але потребують спеціального обладнання, значних матеріальних витрат і не впливають на причини, які призводять до дихальної недостатності. Дослідження проблем гіпоксії, проведені на базі Інституту біохімії та Інституту фізіології НАН України, показали, що інгаляційне введення ліпосом в організм сприяє значному поліпшенню надходження кисню з легень у кров і з крові до тканин, що в свою чергу нормалізує метаболічні процеси за умов зниження парціального тиску.

Введення в кровоток фосфоліпідів у складі ліпосом полегшує споживання організмом кисню, знижує ступінь тканинної гіпоксії, в основному, завдяки полегшенню умов для дифузії кисню крізь біологічні бар'єри, інгібуванню вільнорадикальних процесів, зниженню накопичення в тканинах недоокислених продуктів обміну і пероксидного окислення ліпідів. Такі зміни супроводжуються підвищенням ефективності зовнішнього дихання і легеневого газообміну [24, 25].

Було доведено доцільність застосування фармакологічних препаратів у ліпосомній формі за різних патологічних процесів у легенях, зокрема, для лікування гострих і хронічних форм пневмонії, бронхіальної астми, муковісцидозу та інших уражень легеневої тканини. Ці дослідження стали підставою для одержання авторського свідоцтва на спосіб профілактики і лікування гіпоксичного стану в експерименті шляхом інгаляційного введення аерозоллю 0,5–5,0%-ї суспензії фосфатидилхоліну у фізіологічному розчині в дозі 10–25 мг/кг маси тіла протягом 4–5 діб [26].

Разом із співробітниками Інституту проблем онкології (зараз експериментальної

патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України) у відділі нейрохімії було розроблено спосіб одержання ліпосом з антиметастатичними властивостями (зниження кількості метастазів, зменшення їхнього об'єму). Такий ліпосомний препарат, до складу якого входить *N*-ацетилглюкозамініл-*N*-ацетилмураміл-*L*-аланін-*D*-ізоглутамін та ліпіди, і було рекомендовано для профілактики розвитку і лікування метастазів, за який автори одержали авторське свідоцтво [27].

Ще одним напрямом наукової роботи відділу нейрохімії було дослідження впливу гравітаційного навантаження на процес нейротрансмісії, оскільки довготривале перебування організму в умовах змін гравітації зумовлює відповідні зміни багатьох функцій нервової системи. Науковцями відділу вперше було показано, що *гіпергравітаційний стрес* впливає на передачу нервового імпульсу, а саме, на вихід і поглинання терміналями мозку *L*-глутамату і *гама*-аміномаєляної кислоти – ГАМК (Т. О. Борисова, Н. В. Крисанова, Н. Г. Позднякова, Н. Г. Гіммельрейх, 2002–2004 рр.).

Автори вважають, що перебування тварин в умовах *гіпергравітації* впливає на синаптичні процеси мозку. При цьому відбувається перерозподіл *нейромедіатору* в нервовому закінченні між *цитозольним* і *везикулярним* пулами. Варіабельність активності процесів, які відповідають за поглинання та вивільнення збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів, є фізіологічно важливим, оскільки віддзеркалює активацію захисних механізмів, що нейтралізують шкідливий вплив на організм *гіпергравітаційного навантаження* [3].

За останні 10 років в роботі відділу досягнуто значних успіхів у дослідженні механізмів трансмембранного транспорту нейромедіаторів, процесу екзоцитозу, механізмів регуляції нейрональної активності. Результати вивчення процесу екзоцитозу за таких екстремальних станів, як *гіпергравітаційне навантаження*; *гіпоксія раннього віку*, що супроводжується судомами; *дефіцит холестеролу*, який притаманний хворобам із розвитком нейропатологій, дозволило з'ясувати ключову роль певних пресинаптичних процесів у розвитку зазначених патологій.

Результати досліджень показали, що *холестерол* є потужним ендogenousним модулятором активного транспорту глутамату в нервових терміналях головного мозку. Очевидно, зниження вмісту мембранного холестеролу обумовлює пригнічення транспортзалежного вивільнення глутамату – медіатору збудження нервових клітин у терміналях головного мозку. Показано, що пресинаптичні іонотропні рецептори, які активуються глутаміном, залучені до регуляції гальмівних процесів у синапсі завдяки індукції синхронного й асинхронного екзоцитозу, що опосередковані входом іонів Na і Ca в нервову терміналь [28].

Перспективними, з нашої точки зору, можуть бути роботи відділу нейрохімії спільно зі співробітниками Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України з дослідження синтезованої останніми сполуки – *3-децилоксикарбонілметил-4-метил-5-(-2-гідроксіетил) тіазолій хлориду (ДМГТ)*. Присутній у складі ДМГТ тіазолієвий цикл обумовлює здатність молекули реалізовувати свої властивості через один із шляхів прояву біологічної активності вітаміну B₁ (тіаміну) в організмі, а довголанцюговий вуглеводневий радикал – взаємодіяти з біологічними мембранами. Вітамін B₁ є необхідним для функціонування центральної та периферичної нервової системи. У разі недостатності вітаміну B₁ в організмі виникають розлади рефлекторної діяльності, координації рухів, розвиваються нейродегенеративні процеси. Він залучений до контролю процесів секреції нейромедіатору в синапсах різних типів.

В експериментах доведено, що ДМГТ виявляє низку властивостей, які дозволяють характеризувати його як потенційний лікарський засіб. *Введення ДМГТ в організм тварин* приводить до *седативного, протисудомного, снотворного ефектів*, підвищує поріг больової чутливості, послаблення орієнтації та *нейротоксичного впливу α -латротоксину*. Ця сполука блокує секрецію нейромедіатору з нервових закінчень, яка має місце у відповідь на подразнення нервових волокон або дію *α -латротоксину*. ДМГТ зменшує іонні струми через сформовані *α -латротоксином, амфотерицином В або ністатином іонні канали в штучній плоскій фосфоліпідній мембрані* [29, 30].

Наведені вище дані обумовили доцільність дослідження впливу ДМГТ і на процес *накопичення нервовими терміналями глутамату*, який відіграє важливу роль у центральній нервовій системі ссавців. *Глутамат* бере участь у здійсненні таких важливих функцій головного мозку, як розпізнавання, пам'ять та навчання. *Глутамат* синтезується та зберігається в спеціалізованих глутаматергічних нейронах і за дії різних подразників вивільнюється в синаптичну щілину. Вивільнений із нервових закінчень *глутамат* зв'язується з мембранними рецепторами та активує відповідні сигнальні шляхи. Далі він поглинається транспортними протеїнами, високоафінними натрійзалежними переносниками глутамату нервового закінчення, які відіграють центральну роль у видаленні глутамату із синаптичної щілини та припиненні передачі нервового сигналу.

Спільними дослідженнями співробітників відділу нейрохімії та кафедри біології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця встановлено, що ДМГТ інгібує процес накопичення *L-глутамату* завдяки роботі високоафінних натрійзалежних переносників глутамату, а ступінь інгібувального ефекту зростає з підвищенням концентрації ДМГТ у середовищі інкубації та часу преінкубації із синаптосомами. На результати цієї роботи одержано патенти України [31, 32].

Крім того, було показано, що ДМГТ спричинює деполяризацію плазматичної мембрани [33] та зменшення протонного градієнта синаптичних везикул в ізольованих нервових закінченнях головного мозку щурів [34], а також зумовлює деполяризацію плазматичної мембрани тромбоцитів крові кролів [35]. Отже, автори ще раз підтверджують, що за багатьма біохімічними та біологічними властивостями ДМГТ може розглядатись як потенційний лікарський засіб.

За продовження досліджень із космічної біології співробітниками відділу нейрохімії було показано, що в умовах гравітаційного навантаження тварин відбуваються істотні зміни в процесах вивільнення медіатора збудження *глутамату* із пресинаптичних нервових терміналей – *синаптосом*. Виявлено, що симулянт місячного пилу порівняно зі симулянт марсіанського пилу й синтезованими наночастинками магніту призводить до зростання

зв'язування глутамату з нервовими терміналями, що може мати шкідливий вплив.

У відділі також проводяться дослідження, спрямовані на використання нанобіотехнологій в нейрохімії. Внаслідок цих досліджень виявлено міцне зв'язування *наночастинок на основі оксидів заліза* з нервовими терміналями та відсутність впливу на ключові характеристики глутаматергічної передачі. Показано, що в умовах нейропатологій, а саме за ішемічних гіпоксичних уражень головного мозку, що супроводжується збільшенням транспортзалежного вивільнення *глутамату* з нервових терміналей, *циклодекстрин/магнітні наночастинки* виявляють нейропротекторний ефект. Встановлено також інгібування активованого накопичення ГАМК нервовими терміналями головного мозку щурів під впливом *карбонових точок, синтезованих із бета-аланіну*. Нейроактивність *карбонових точок* робить їх здатними моделювати процес синаптичної передачі одночасно з візуалізацією досліджуваних процесів.

Завершуючи аналіз фундаментальних і практичних розробок відділу біохімії нервової системи (тепер – відділу нейрохімії) Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України слід ще раз підкреслити їх високий теоретичний рівень, актуальність, своєчасність вирішення наукових питань, що сприяло світовому визнанню нейрохімічної школи Інституту біохімії під керівництвом академіка О. В. Палладіна. Від перших днів створення Інституту завданням його співробітників було пізнання біохімічних основ функціональної специфіки нервової тканини та особливостей біохімічної організації її структур; виділення і вивчення властивостей нейроспецифічних протеїнів; пізнання молекулярних механізмів і особливостей функціонування ензимів транспорту катіонів у різних мембранних утвореннях; розшифрування механізму екзоцитозу, одним із виявів якого є нейросекреція. Пізнання механізму нейросекреції – цього фундаментального біологічного процесу – є надзвичайно важливим не тільки для розвитку теоретичної біохімії (може і всієї біології), але й для медичної практики, зокрема в галузі неврології.

Таким чином, у відділі нейрохімії вирішувались конкретні питання, об'єднані загальною ідеєю, єдиним планом, присвячені вирішенню проблеми і теоретичної, а також великої практичної значущості – це роз-

шифрування біохімічних основ фізіологічних функцій нервової системи, включаючи й такі її специфічні функції, як виникнення та проведення нервових імпульсів, їх синаптична передача, пам'ять, психічна діяльність тощо.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОТДЕЛА НЕЙРОХИМИИ ИНСТИТУТА БИОХИМИИ ИМ. А. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ

*В. М. Данилова, Р. П. Виноградова,
Г. Г. Луговская*

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

Статья посвящена анализу научно-практической деятельности отдела нейрохимии (бывшего отдела биохимии нервной системы) Института биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины в контексте истории его развития. Приведены наиболее важные результаты исследований, посвященных расшифровке биохимических основ физиологических функций нервной системы, которые могут быть полезными для решения некоторых проблем практической медицины.

Ключевые слова: функциональная нейрохимия, нейроспецифические протеины, химическая топография нервной ткани.

SCIENTIFIC AND PRACTICAL ACTIVITY OF THE DEPARTMENT OF NEUROCHEMISTRY OF THE PALLADIN INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY OF NAS OF UKRAINE

*V. M. Danilova, R. P. Vynogradova,
G. G. Lugovska*

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

The article analyzes the scientific and practical activity of the Department of Neurochemistry (formerly called the Department of Biochemistry of the nervous system) of the Palladin Institute of

Biochemistry of NAS of Ukraine in the context of the history of its development. The most important achievements in decoding the biochemical fundamentals of physiological functions of the nervous system that can be useful for solving some problems of clinical medicine are presented and discussed.

Key words: functional neurochemistry, neurospecific proteins, chemical topography of nervous tissue.

References

1. Department of Nervous System Biochemistry. Palladin Institute of Biochemistry. K.: Nauk. dumka, 1975; 112-131. (In Russian).
2. Lishko VK, Himmelreich NH. Department of Neurochemistry. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1995; 67(3): 7-21. (In Ukrainian).
3. Himmelreich NH. Department of Neurochemistry. Palladin Institute of Biochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine – 80 (1925–2005). Executive Ed. S.V. Komisarenko. K.: Alfa-Praym, 2005: 54-73. (In Ukrainian).
4. A.C. 67601 SU, IPC⁶ A 61 K 31/122, A 61 P 7/04. Method to stop bleeding and accelerate wound healing. Palladin OV. (USSR), No 3659; appl. 19.09.42; publ. 15.10.46. (In Russian).
5. Rashba OIa. Biochemistry of nervous system. Popular science essay. Publ. Academy of Sciences of UkrSSR. K.: 1952; 72. (In Ukrainian).
6. Khaikina BI, Goncharova KO. Enzyme synthesis of brain polysaccharides. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1949; 21(3): 239-246. (In Ukrainian).
7. Khaikina BI, Goncharova KO. Brain phosphorylase at insulin intoxication. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1950; 22(1): 92-100. (In Ukrainian).
8. Palladin OV, Khaikina BI. Glicogen in animal brain. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1950; 22(4): 462-470. (In Ukrainian).
9. Kurskiy MD. Serotonin and metabolism in the animal organism. *Usp Sovrem Biol.* 1969; 67(2): 190-200. (In Russian).
10. Kudinov SA. Transport systems of Ca²⁺ in nerve cells. K.: Nauk. dumka, 1983; 160 p. (In Russian).
11. Palladin OV. Nervous system proteins and their metabolism. In: Actual problems of modern biochemistry. V. 1: Biochemistry of proteins. M.: 1959; 102-113. (In Russian).

12. Poliakova NM. Proteins of the nervous system. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1960;32(1):120-128. (In Russian).
13. Palladin OV. Proteins of the nervous system, their metabolism and role in nervous activity. In: Problems of neurochemistry. M.-L.: Nauka, 1966; 5-17. (In Russian).
14. Terletska IaT, Belik IaV, Kozulina OP, Syrovatska LP, Gershkovych OA, Kibirev VK, Serebrianyi SB. The effectiveness of treatment of guinea pig with experimental allergic encephalomyelitis by myelin basic protein and synthetic encephalitogenic nanopeptide. *Dopov AN UkrSSR. Ser. B.* 1976; 10: 934-937. (In Ukrainian).
15. Palladin AV. Basis of the biochemistry of memory. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1971; 43(5): 653-664. (In Russian).
16. Palladin AV, Belik IaV, Poliakova NM. Brain proteins and their metabolism. K.: Nauk. Dumka, 1972; 316 p. (In Russian).
17. Smerchinskaia LS, Belik IaV, Syrovatskaia LP, Birillo TN. Heterogeneity of neurospecific protein S-100. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1976; 48(5): 609-614. (In Ukrainian).
18. Aleksidze NG, Berezhnoi GA, Nikuradze VO, Belik IaV. The question of specificity of the protein S-100 in learning and memory. *Neirokimiya.* 1982; (1): 43-50. (In Russian).
19. Syrovatskaia LP, Kozulina EP, Terletskaia IaT, Belik IaB. Immunological identity of neurospecific (SCP and P-2) proteins and SCP protein distribution in the nervous system. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1979; 51(6): 647-652. (In Russian).
20. Berezin VA, Belik YaV. Specific proteins of nerve tissue. K.: Nauk. dumka, 1990; 264 p. (In Russian).
21. Lishko VK. Sodium pump in biological membranes. K.: Nauk. dumka. 1977; 144 p. (In Russian).
22. A.C. 1289440 SU, IPC⁴ A23C 17/00; 7/00; A 61 K 37/22. Method for obtaining phospholipids. Melnichuk DA., Lishko VK., Stefanov AV., Kirilenko VN., Zhukovskiy NI., Skorik LV., (USSR). No 3846599; appl. 23.01.85; publ. 15.02.87. Bul. No 6. (In Russian).
23. A.C. 1424167 SU, IPC⁴ A 61 K 9/52, 31/685. Method for obtaining liposome. Stefanov AV., Bryginskiy SA., Zubarenko AV., Lishko VK., Miniaylenko TD., Pozharov VP., Rozova IeV., Seredenko MM. (USSR), No 4055902; appl. 14.04.86. restr., 1988. (In Russian).
24. Pozharov VP, Miniaylenko TD, Stefanov AV, Bryginskiy SA, Seredenko MM, Lishko VK. The physiological mechanisms of the antihypoxic action of the liposomes. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1990; 76(7): 897-902. (In Russian).
25. Stefanov AV, Pozharov VP, Miniaylenko TD, Bryginskiy SA, Seredenko MM, Lishko VK. Biological effect of liposomes in hypoxic conditions of various etiologies. *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 1990;(6):47-51. (In Russian).
26. A.C. 1818734 SU, IPC⁵ A 61 K 31/66. Method for prophylaxis and treatment of hypoxia in experiments. Stefanov AV., Bryginskiy SA., Lishko VK., Pozharov VP., Miniaylenko TD., Zubarenko AV., Seredenko MM., Rozova IeV., Kondratiuk VI., Iukhimets VA., Radionov BV., Linnik NI. (USSR). No 4423608; appl. 10.05.88, restr. 1992. (In Russian).
27. A.C. 1550669 SU, IPC⁵ A 61 K 47/00. Method for obtaining liposome with antimetastasis properties. Stefanov AV., Bondar OP., Umanskiy Vlu., Kondratiuk VI., Lishko VK., Balitskiy KP., Pinchuk BG. (USSR); appl. 12.02.88, restr. 1988. (In Russian).
28. Krisanova N, Sivko R, Kasatkina L, Borisova T. Neuroprotection by lowering cholesterol: a decrease in membrane cholesterol content reduces transporter-mediated glutamate release from brain nerve terminals. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(10): 1553-1561.
29. Pat. 22875 Ukraine, IPC (2006) A61K 47/12, C07C 2500. Compound 3-decyloxy carbonylmethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl) thiazole chloride, which exhibits a blocking effect on ionic conduction in channels formed by amphotericin B. Romanenko OV, Vovk AI, Gimmelreikh NG, Shaturskiy OIa. Applicants and patent owners: Bogomolets National Medical University; Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine; Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine, No u200614003; appl. 28.12.2006; publ. 25.04.2007, Bul. No 5. (In Ukrainian).
30. Pat 27417 Ukraine, IPC (2006) 8 C07D 277/00. Compound 3-decyloxy carbonylmethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl) thiazole chloride, which exhibits a blocking effect on ionic conduction in channels formed by nystatin. Shaturskiy OIa, Romanenko OV, Vovk AI,

- Gimmelreikh NG. Applicants and patent owners: Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine; Bogomolets National Medical University; Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine, No u 200707806; appl. 11/07/2007; publ. 25.10.2007, Bul. No 17. (In Ukrainian).
31. Pat. 38155 UA (51) IPC (2006) C 07D 277/00. Compound 3-decyloxy carbonylmethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl) thiazole chloride, which exhibits inhibitory effect on the sodium-dependent glutamate accumulation by isolated nerve terminals. Borisova TO, Krisanova NV, Sivko RV, Romanenko OV, Vovk AI. Applicants and patent owners: Bogomolets National Medical University; Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine; Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine. No u 200809322; appl. 17.07.2008; publ. 25.12.2008, Bul. No 24. (In Ukrainian).
32. Pat. 45942 UA (51) IPC (2009) C07D 277/00. Application of 3-decyloxy carbonylmethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl) thiazole chloride as compound that causes an increase in unstimulated release of glutamate from the nerve terminals of rat brain. Borisova TO, Romanenko OV, Krisanova NV, Sivko RV, Borisov AA, Vovk AI. Applicants and patent owners: Bogomolets National Medical University; Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine; Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine. No u200909718; appl. 23.09.2009; publ. 25.11.2009, Bul. No. 22. (In Ukrainian).
33. Pat. 45941 UA (51) IPOC (2009) C07D 277/00. Application of 3-decyloxy carbonylmethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl) thiazole chloride as compound that causes plasma membrane depolarization in isolated rat brain nerve terminals. Borisova TO, Romanenko OV, Ostapchenko LI, Kasatkina LO, Krisanova NV, Borisov AA, Vovk AI. Applicants and patent owners: Bogomolets National Medical University; Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine; Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine. No u200909717; appl. 23.09.2009; publ. 25.11.2009, Bul. No 22. (In Ukrainian).
34. Pat. 45943 UA (51) IPC (2009) C07D 277/00. Application of 3-decyloxy carbonylmethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl) thiazole chloride as compound that causes decrease in synaptic vesicle proton gradient in isolated rat brain nerve terminals. Borisova TO, Romanenko OV, Ostapchenko LI, Kasatkina LO, Krisanova NV, Borisov AA, Vovk AI. Applicants and patent owners: Bogomolets National Medical University; Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine; Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine. No u200909719; appl. 23.09.2009; publ. 25.11.2009, Bul. No 22. (In Ukrainian).
35. Pat. 48769 UA (51) IPC (2009) C07D 277/00. Application of 3-decyloxy carbonylmethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl) thiazole chloride as compound that causes plasma membrane depolarization in thrombocytes from rabbit blood. Borisova TO, Romanenko OV, Kasatkina LO, Borisov AA, Vovk AI. Applicants and patent owners: Bogomolets National Medical University; Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine; Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine. No u200913467; appl. 24.12.2009; publ. 25.03.2010, Bul. No 6. (In Ukrainian).

Received 09.03.2017