

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

*До 125-річчя від дня народження
академіка О. В. Палладіна*

РОЗРОБКИ О. В. ПАЛЛАДІНА В ГАЛУЗІ ВІТАМІНОЛОГІЇ



Олександр Володимирович Палладін (1885–1972) — український біохімік, президент Академії наук Української РСР (1946–1962), академік АН УРСР і АН СРСР. Засновник української школи біохіміків. У 1921–1931 рр. завідував кафедрою фізіологічної хімії Харківського медичного інституту. З 1925 до 1970 р. очолював створений ним Український біохімічний інститут (з 1931 р. — Інститут біохімії АН України у Києві, з 1972 р. — Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна), водночас у 1934–1954 рр. завідував кафедрою біохімії Київського університету. Під час Великої Вітчизняної війни Інститут був евакуйований до Уфи, де зусилля колективу було сконцентровано на дослідженнях із проблем біохімії зсідання крові. Зокрема вивчали кровоспинну та прискорюючу загоєння ран дію аналогів вітаміну К — метилнафтохінону (вітаміну К₃) і його водорозчинного препарату вікасолу, який було створено невеликим колективом під керівництвом О. В. Палладіна і налагоджено його випуск на Уфимському вітамінному заводі в лютому 1942 р. Препарат широко використовувався у лікувальних установах фронту й тилу і відіграв важ-

ливу роль у лікуванні поранених. Вітамін К належить до групи жиророзчинних вітамінів, яка включає вітамін К₁ та вітамін К₂ — похідні хінонів, що відрізняються за хімічною будовою — довжиною бічного ланцюга. Вітамін К₁ (філохінон) міститься в рослинах і вперше його було виділено з люцерни. Вітамін К₂ (менахінон) вперше одержали із гнилої рибної муки, де він синтезується мікрофлорою. Існує синтетичний аналог вітаміну К, який не містить бічного ланцюга, — вітамін К₃ (2-метил-1,4-нафтохінон). Вітамін К — антигеморагічний фактор, що має пряме відношення до згортання крові. За нестачі вітаміну К виникають геморагії (крововиливи) — підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньоорганні. Навіть незначні uszkodження судин можуть спричинити великі кровотечі. У людей гіповітаміноз К буває рідко, оскільки цей вітамін частково синтезується мікрофлорою товстої кишки, змішана рослинна їжа також містить його у достатній кількості. Роль вітаміну К у згортанні крові зумовлена його участю в утворенні протромбіну, який є неактивним попередником ензиму тромбіну, що перетворює протеїн плазми крові фібриноген на фібрин. Фібрин — нерозчинний волокнистий протеїн, що сприяє утворенню кров'яного згустку. Для того, щоб протромбін зміг активуватись і перетворитися на тромбін, він спершу має зв'язати іони кальцію. Нормальна молекула протромбіну містить декілька залишків особливої амінокислоти — гамма-карбоксиглутамінової кислоти, які й зв'язують катіони кальцію. За нестачі вітаміну К місце залишків гамма-карбоксиглутамінової кислоти займають залишки глутамінової кислоти, що позбавляє протромбін можливості зв'язувати кальцій. Вітамін К є стимулятором біосинтезу ще декількох протеїнів-ензимів, необхідних для нормального згортання крові: проконвертину (фактор VII), фактора Крістмаса (IX) і фактора Стюарта — Прауера (X). Окрім участі у згортанні крові, вітамін К має відношення до процесів тканинного дихання, стимулює транспортування електронів дихальним ланцюгом, пригнічує вільнорадикальне пероксидне окиснення.

Академікові О. В. Палладіну належить палма першості у вивченні в нашій країні біохімії нервової системи, м'язової діяльності, а також харчування з біохімією

вітамінів та авітамінозних станів. Саме він уперше в СРСР розпочав біохімічні дослідження вітамінів (1919 р.). У проблемі вітамінів та авітамінозів О. В. Палладіна особливо цікавили питання впливу нестачі тих чи інших вітамінів на процеси обміну речовин у тваринному організмі. Так, було виявлено зв'язок між порушеннями обміну речовин і дефіцитом вітамінів за експериментального скорбуту і поліневрити, одержано дані щодо порушення вуглеводного й креатинного обміну при авітамінозах та про вплив їх на деякі ензими. Певний інтерес становили здійснені в Інституті біохімії дослідження зв'язку між функцією ендокринних органів та авітамінозами. Це були перші спроби з'ясувати функціональний зв'язок між вітамінами й гормонами. Дослідження з біохімії авітамінозів, а також дослідження змін вмісту і дії деяких ензимів при авітамінозах давали перший експериментальний матеріал для обґрунтування попередніх припущень В. В. Пашутіна наприкінці XIX ст. про можливу ензиматичну дію вітамінів та академіка М. Д. Зелінського (1922 р.) про те, що «зв'язок між ензимами і вітамінами, можливо, й виражається в тому, що останні необхідні як будівельний матеріал для перших».

Під час Великої Вітчизняної війни, коли ворог, незважаючи на героїчні зусилля мешканців та військ, які обороняли Київ, все ближче підступав до столиці України, почалась евакуація матеріальних і культурних цінностей. Разом з Академією наук УРСР до столиці Башкирської АРСР м. Уфу переїхав й Інститут біохімії, який відразу розпочав свою роботу в медичному інституті. У край важких умовах О. В. Палладін спрямував усі зусилля дуже порідлого колективу Інституту на розв'язання тих наукових питань, які могли б найближчим часом стати корисними для фронту й тилу. До таких практично важливих і невідкладних завдань належало одержання зручних для медичного застосування препаратів з гемостатичною дією типу вітаміну К — речовин, котрі зменшували б кровоточивість, підвищували зсідання крові, були б доброю підмогою у праці хірурга.

До того як лабораторія Олександра Володимировича зайнялася вітаміном К, застосування його в медичній практиці було вкрай обмеженим. У науковій літературі та серед лікарів-практиків панувала думка, що вітамін К і його аналоги варто використовувати тільки в тому разі, коли в крові хворого знижений вміст протромбіну. В 1941 р. ра-

дянський учений Кудряшов, який намагався створити водорозчинну форму вітаміну і синтезував метилнафтохінонсульфокислий калій (але при цьому антигеморагічні властивості його були пригнічені), висловив припущення, що, можливо, в майбутньому буде визнано за доцільне вводити в організм збільшені дози вітаміну К у випадках поранень. Це, на його думку, має сприяти швидкому припиненню кровотечі завдяки наднормовій концентрації протромбіну в крові. Вивчаючи властивості вітаміну К₃, Палладін та його співробітники взяли до уваги це суто теоретичне припущення Кудряшова. Вони вирішили дослідити, чи впливає вітамін К₃ на припинення паренхіматозних кровотеч за нормальної кількості протромбіну в крові. У разі позитивних наслідків цих експериментів відкривалися широкі можливості використання вітаміну К₃ для боротьби з кровотечами під час поранень, хірургічних операцій, а також при захворюваннях, які призводять до розриву кровоносних капілярів. Випробування вітаміну К₃ у клініках та шпиталях Уфи підтвердили його лікувальні властивості не тільки при К-авітамінозах, але й при пораненнях, захворюваннях, пов'язаних із кровотечами за нормального вмісту протромбіну в крові хворого. Вітамін К₃ у цих випадках не лише сприяв припиненню кровотеч, але й прискорював загоєння ран, тобто фактично лікував їх. Незабаром після перевірки й уточнення методу промислового виробництва метилнафтохінону в лабораторіях Інституту на Уфимському вітамінному заводі було створено невеличкий цех, який став випускати цю продукцію під назвою вітамін К₃.

Проте синтетичний вітамін К₃, так само як і природні вітаміни К₁ та К₂, нерозчинний у воді, а тому застосування його пов'язано з такими самими труднощами, що й використання природних вітамінів групи К. Саме тому велике практичне значення мало одержання водорозчинного препарату цього вітаміну. Спроби синтезувати водорозчинний різновид вітаміну К₃ робилися й раніше. Дослідження, як правило, спрямовувалися на пошуки складних ефірів метилнафтохінону і різних кислот. Так, за кордоном було одержано метилнафтохінон-бісульфат і метилнафтохінон-дифосфат, а в Радянському Союзі — метилнафтохінон-сульфатокислий калій. З'єднуючись із повністю позбавленим бічного ланцюга метилнафтохіноном, сильно полярна група робила його молекулу водорозчинною, але водночас пригнічувала її антигеморагічні властивості.



Ще раніше закордонні вчені Рігель та Мор довели, що метилнафтохінон розчиняється в розчині бісульфату, а новоутворена рідина має антигеморагічну дію. Спроби Мора виділити з цього розчину продукт реакції між метилнафтохіноном і бісульфітом у твердому кристалічному стані не мали успіху, хімічна природа цієї речовини залишалася нез'ясованою. І все ж Олександр Володимирович вирішив іти саме цим шляхом: діяти на вітамін K_3 бісульфітом натрію. У лабораторії Уфимського вітамінного заводу за найактивнішою участю завідуючого лабораторією Липовського та начальника цеху вітаміну Андрієнка співробітники Інституту розпочали серію досліджень. За вказівкою Палладіна експериментатори почали додавати до розчину бісульфіту натрію метилнафтохінон. Як вони й сподівалися, одержаний розчин зберігав антигеморагічну дію, але практичного застосування мати не міг. Необхідно було виділити продукт реакції у чистому вигляді, чого раніше нікому ще не вдавалося. Та попри всі старання кристали не випадали в осад. Тоді Олександр Володимирович запропонував підігріти розчин вітаміну K_3 у бісульфіті натрію до $60^\circ C$, і дослідники побачили в осаді прозорі, безбарвні кристали. Як пізніше напише сам автор синтезованого препарату: «Мені вдалося при додаванні до розчину бісульфіту натрію метилнафтохінону (вітаміну K_3) та нагріванні розчину не вище $60^\circ C$ отримати — спочатку в розчині, а потім у кристалічному вигляді — продукт реакції... Проаналізував-

ши отриманий кристалічний продукт, я встановив, що він має будову бісульфітного комплексу... Біологічне вивчення цього продукту показало, що він має таку саму антигеморагічну активність, як і вітамін K_3 ». Так з'явився на світ вітамін K водорозчинний — «vitamin K solubilis», який назвали вікасолем. Цей прозорий гіркуватий на смак кристалічний порошок без запаху і кольору мав низку переваг над аналогічними ліками, відомими раніше. По-перше, він добре розчинявся у воді, а по-друге, був стійким під час зберігання, не боявся світла, тоді як метилнафтохінон треба було зберігати в темному місці. Окрім того, водний розчин вікасолу хоча й був гіркий на смак, не подразнював слизової оболонки, як різкопекучий і гіркий розчин вітаміну K_3 . Низка досліджень, здійснених О. В. Палладіном спільно з працівниками різних клінік (хірургічної, акушерсько-гінекологічної, терапевтичної та ін.), дала підставу для широкого використання вікасолу в лікувальній практиці.

Як тільки ефективність нових препаратів було підтверджено на практиці, почалося їх масове виробництво. Зрозуміло, що першим започаткував синтез антигеморагічних препаратів Уфимський вітамінний завод: у лютому 1942 р. тут було побудовано цех з виробництва вітаміну K_3 з метилнафтохінону, а незабаром запущено лінію з випуску вікасолу. Авторитет Палладіна був настільки високий, що протягом чотирьох років — аж до видачі авторського свідоцтва

в 1946 р. — метилнафтохінон і вікасол випускали й використовували практично без дозвільної супровідної документації, виключно на підставі позитивного висновку клінічної експертизи. Окрилене успіхом керівництво заводу налагодило випуск вікасолу не тільки в порошок, як пропонував Олександр Володимирович, а й у таблетках, що остаточно сприяло тріумфальній ході цього препарату. Останній був особливо зручним, бо його не треба було ані розчиняти у воді, ані піддавати перед уживанням будь-якій попередній обробці.

Оскільки вікасол під час випробовувань одержав високу оцінку, потрібно було провести відповідну роз'яснювальну роботу серед військових лікарів. Олександр Володимирович сам виявив бажання негайно виїхати на фронт і розповісти військовим лікарям про дію вікасолу та вітаміну К₃. Незабаром він виїхав до Воронежа, а звідти до штабу Воронезького фронту. За тиждень Палладін побував у всіх госпіталях фронту, провів з лікарями семінари, знайомлячи їх з вікасом, його властивостями та способом застосування, зробив у Воронежі на з'їзді лікарів фронту доповідь про новий препарат і ті перспективи, які розкриває його широке впровадження в лікарську практику.

Вікасол відіграв надзвичайно велику роль у лікуванні поранених у роки Великої Вітчизняної війни. Не втратив він свого значення і в наш час — його успішно застосовують при різних кровотечах (легеневих, маткових та ін.). Створення вікасолу — значний внесок невеликого колективу, керованого О. В. Палладіним, у велику справу перемоги над ворогом. Тисячі радянських воїнів завдячували людині, чий науковий подвиг повернув їх до життя.

к.б.н. В. І. Назаренко

ЛІТЕРАТУРА

1. *Утевський А. М.* Олександр Володимирович Палладін. — К.: Наук. думка, 1979. — 128 с.
2. *Биологи: Биографический справочник / Отв. ред. Ф. Н. Серков* — К.: Наук. думка, 1984. — С. 481 — 482.
3. *Полякова Н. М., Белік Я. В., Власенко И. Н.* Александр Владимирович Палладин. Документы и факты. — К., 1985. — 168 с.
4. *Волков В., Вонский Е., Кузнецова Г.* Выдающиеся химики мира: Биограф. справочник. — М., 1991.
5. *Назаренко В. І., Белік Я. В.* Наукова, науково-організаційна та педагогічна спадщина О. В. Палладіна. Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України — 80 (1925–2005) / Відп. ред. С. В. Комісаренко — К.: Альфа-Прайм, 2005. — 496 с.