



ВІТАМІНИ: ПОЧАТОК ШЛЯХУ. ГОЛОС КРОВІ

Миз тобою – однієї крові, ти і я!

Р. Кіплінг,
«Книга джунглів»

На початку сьогоденної розповіді з історії відкриття вітамінів ми вирішили пригадати деякі приказки та крилаті вислови.

«Кров з молоком» – говорять про здорову рум'яну людину; про нервовий, збуджений стан кажуть «кров ударила в голову»; а коли людині надзвичайно жакливо, то скажуть «кров холоде в жилах».

Про силу родинного зв'язку є така приказка: «своя кров – то не чужа»; про почуття кровної спорідненості кажуть, що то – «голос крові озвався».

«Блакитна кров» – прислів'я про людину шляхетного походження; про злагоду в народі так висловлюються: «де мир і любов, там ніколи не летить кров».

І це далеко не всі приказки, в яких вживається слово «кров». Всі наведені вислови підкреслюють різноманітність використання цього слова як у прямому, так і в переносному сенсі.

Можна сказати, що кров – це основа життя, життєвої сили і, власне, саме життя. Адже іноді життя безпосередньо залежить від кількості втраченої крові, згадайте приказку: «кров не вода, про-

ливати шкода». Мова піде про найголовніший, фізіологічний сенс цього слова.

Кров – це біологічна рідина, але, проте, вважається тканиною, оскільки кровоносні судини пронизують усе тіло, кисень та всі необхідні для життя речовини розносяться з кров'ю майже в усі органи й тканини.

Так от, організм, який є системою з принципом саморегулювання, щоб не загинути від небезпечних втрат крові, має спеціальну захисну властивість – зсідання крові, тобто здатність утворювати щільний зсідок (згусток) у місці порушення цілісності кровоносних судин через різні травми або оперативні втручання. Зсідання крові –



**Олександр Володимирович
Палладін (1885-1972)**

це надто складна ієрархічна система, що складається з 13 чинників, але вона не працює, якщо в організмі відсутня одна речовина, причому, в невеликій кількості. Можливо, ви вже здогадалися, що мова йде ще про один вітамін, у даному випадку *антигеморагічний* (той, що запобігає кровотечам), **вітамін К**.

Ця історія для нас, співробітників Інституту біохімії, важлива ще й тому, що засновник нашої alma mater та біохімічної школи в Україні, академік **Олександр Володимирович Палладін**, зробив величезний внесок у вивчення та синтез однієї з форм цього вітаміну, але про це ми розкажемо докладніше дещо пізніше.

Термін «геморагія» ми вживали і в попередніх історіях про відкриття вітамінів, зокрема про вітамін С, який запобігає захворюванню на цингу, основним симптомом якої є кровоточивість ясен.

Так що ж означає дивне слово «геморагія»? З грецької воно дослівно означає «кровотеча (крововилив)» (*геморагія* – Αἷμα – кров + ῥοῦς (<ῥόος) – течія).

Коли мова йшла про цингу, то причина геморагії полягала у витонченні стінок кровоносних судин через порушення синтезу колагену, основного компонента сполучної тканини, а з кров'ю, до

речі, було все гаразд. Але бувають такі стани, коли в організмі не вистачає або повністю відсутня речовина, без якої не запускається система зсідання крові.

Відкриття антигеморагічного чинника, який згодом назвали вітаміном К, так само, як і відкриття багатьох інших вітамінів, відзначено присудженням Нобелівської премії за 1943 рік з фізіології та медицини. І, як це часто буває в таких випадках, лауреатами стали одночасно двоє вчених-біохіміків: **Хенрік Дам** (Данія) і **Едуард Дойзі** (США).

Причому, якщо формулювання про присудження премій Нобелівським комітетом за відкриття інших вітамінів були комплексними, тобто містили ще й інші заслуги номінантів, то Х. Даму і Е. Дойзі нагороду було присуджено за відкриття саме вітаміну К.

Хоча **Хенрік Карл Петер Дам** (21.02.1895 – 17.04.1976) отримав найпрестижнішу в науковому (і не тільки науковому) світі нагороду, відомості про його особистість дуже обмежені. Завдяки енциклопедичному спеціалізованому виданню минулих років про Нобелівських лауреатів у нас є можливість розширити ці знання та отримати хоч трохи основної інформації про видатного біохіміка.

Деяким чином така ситуація з біографічними відомостями склалася тому, що сам лауреат, данець Х. Дам, був дуже скромною і неспублічною людиною і вважав свою Нобелівську нагороду випадковою, яка не означає наявності у нього особливих якостей, щоб у подальшому спочивати на лаврах.

До речі, про нього на батьківщині не дуже-то й



**Карл Петер Хенрик Дам
(1895-1976)**

знають, тобто Х. Дам можна вважати найневідомішим Нобелівським лауреатом.

Схоже на те, що любов та зацікавленість хімією – це у Дамів родинна пристрасть, адже батько Хенріка, Еміль, був хіміком-фармацевтом, який присвятив більшу частину свого життя вивченню історії аптечної справи в Швеції та написанню про це книг.

Сам Хенрік вивчав улюблену науку в Копенгагенському політехнічному інституті на факультеті хімічного машинобудування, а після отримання ступеня магістра кілька років викладав хімію в різних вищих навчальних закладах Данії з 1920 по 1925 рік.

У 1925 році Х. Дам ставить крапку на кар'єрі лектора та прямує до Грацького університету (Австрія) для вивчення нового методу мікрохімічного аналізу органічних речовин під керівництвом **Фріца Прегля**, який розробив цей метод, що дозволяв визначати в найменшій кількості речовини її складові компоненти, а також їхню молекулярну масу за температурою кипіння.

Ця робота принесла австрійському вченому Нобелівську премію з хімії за 1923 рік. Новаторство Ф. Прегля так вразило Х. Даму, що він вирішив їхати вивчати запропоновану австрійським ученим методику та вдосконалювати свої знання з хімії протягом найближчих трьох років у Грацькому університеті.

У 1928 році в Копенгагені за кошти благодійного фонду американського мільярдера (першого у світі) Джона Рокфеллера (Рокфеллерівського фонду) створюється Данський інститут біохімії та фізіологічної хімії, що, насправді, був одним з підрозділів медичного факультету Копенгагенського університету.

Однією зі сфер інтересів цього фонду було, та залишається й сьогодні, фінансування досліджень у галузі охорони здоров'я.

Х. Дам після повернення з Австрії починає працювати в цьому інституті та приступає до вивчення *стеролів* (жиророзчинних речовин).

Головний представник стеролів – всім відомий *холестерол* (*холестерин*), один з основних компонентів клітинних мембран всіх живих організмів, що забезпечує їхню стійкість у широкому діапазоні температур. Він синтезується в організмі (80% всього холестеролу) та надходить з їжею (20%), крім того, ця сполука є попередником стероїдних гормонів та жовчних кислот.

Вивчаючи метаболізм холестеролу у курчат, Х. Дам виключив цю речовину з їхнього раціону. За кілька тижнів у курчат почалася важка форма геморагії: крововиливи під шкіру, у м'язах та внутрішніх органах. Учений встановив, що причиною такого стану було різке зни-

ження зсідання крові у новонароджених пташенят.

Перша версія була наступною: холестерол впливає на зсідання крові. Але введення його в раціон проблему не вирішило, одужанню курчат допомогло додавання до корму цільного зерна. І тоді Х. Дам вирішив, що справа не в холестеролі, а в якійсь іншій речовині, що розчиняється в ньому (жиророзчинній).

І що це означає? Так, ви маєте рацію! Виявлено новий чинник їжі, відсутність якого призводить до важкого захворювання, тобто, молодий біохімік зрозумів, що має справу з новим вітаміном!!

І от, коло замкнулося, виявлений ще один вітамін, і в цьому знову допомогли курчата, як і колись на о. Ява в пошуках Християном Ейкманом причин захворювання на бері-бері, що призвели до відкриття першого з вітамінів – B_1 (тіаміну).

Після відкриття нової сполуки, як це нам відомо з попередніх історій про відкриття вітамінів, потрібно її виділити (екстрагувати) з сировини рослинного або тваринного походження, встановити хімічну структуру та виконати спрямований синтез. Щоб здійснити ці етапи дослідження Х. Дам у 1932 році виграє грант знову таки Рокфеллерівського фонду і відправляється у Фрайбургський університет (Німеччина) до відділу патологічної хімії, яким керує **Рудольф Шенгеймер**.

Чому Х. Дам обрав саме цю лабораторію? А тому, що Р. Шенгеймер розробив методику мічення молекул стабільними ізотопами з метою дослідження метаболічних процесів в організмі. До речі, ізотопний метод використовується дотепер і



Едуард Дойзі (1893–1986)

вважається найточнішим у біохімії.

Справа була ще й у тому, що німецький біохімік зі своїми колегами дуже активно в цей період займався вивченням обміну жирів з використанням дейтерієвої мітки.

Саме цю ділянку метаболізму, обмін жирів, і потрібно було дослідити Х. Даму. І це вже другий випадок після мікроаналізу Ф. Прегля, коли Х. Дам використовує у своїх роботах тільки прогресивні точні методики.

Результати своїх досліджень молодий данський біохімік публікує у 1935 році в найавторитетнішому та найпрестижнішому науковому виданні Європи – журналі *Nature*. У своїй статті Х. Дам виявлену ним речовину називає *koagulationvitamin* («*koagulation*» як з німецької, так і зі скандинавської – «зсідання») або вітамін *K*.

Так у вітамінному алфавіті з'явилася літера «*K*», що порушило послідовний принцип присвоєння літер новим вітамінам, тому що автор відкриття використав для цього першу літеру назви біохімічного процесу, в якому даний

вітамін бере безпосередню участь.

Через нацистські репресії, які почалися в Німеччині у другій половині 1930-х років, Р. Шенгеймер змушений був емігрувати до США, і співпраця Х. Дам з цією лабораторією перервалася. Подальшу роботу з виділення вітаміну *K* він продовжив у Цюриху (Швейцарія).

Там у співдружності з **Паулем Каррером**, вже відомим нам біохіміком у галузі вивчення вітамінів та лауреатом Нобелівської премії з фізіології і медицині за 1937 рік за відкриття вітамінів *A* та *B_2*, наш герой, озброєний методами органічного мікроаналізу, виділяє з листя люцерни антигеморагічну жиророзчинну речовину, пошуками якої він весь час займався.

Тандем теперішнього і майбутнього Нобелівських лауреатів призвів до прориву на шляху вивчення структури нового вітаміну. Вони з'ясували, що насправді існують дві форми цієї речовини.

І, як це було вже не раз в історії науки, коли рішенням однієї і тієї ж проблеми займаються декілька незалежних груп учених, на фінальному етапі встановлення хімічної структури нового вітаміну європейців випередили американські вчені.

Після того, як Х. Дам опублікував статтю в *Nature*, до вивчення нового загадкового вітаміну, що впливає на зсідання крові та запобігає кровотечі, в 1936 році приступив американський біохімік **Едуард Адельберт Дойзі** (13.11.1893–23.10.1986) з колегами. Він, так само, як і Х. Дам, займався стероїдними сполуками і був відомим на той час завдяки своїм дослідженням жіночих статевих гормонів та розробкою тесту

для їхнього визначення, за що був двічі номінованим на Нобелівську премію з хімії (1931 р. і 1936 р.), але так тоді її не отримав.

Ви запитаете, чому Е. Дойзі обійшов на фініші своїх європейських колег, один з яких на той момент уже був Нобелівським лауреатом за відкриття вітамінів? А тому, що не все так просто було на шляху встановлення хімічної структури цієї нової сполуки.

І головна причина полягала в тому, що досліджувана речовина виявилася світлочутливою, тобто вона під впливом світла повністю руйнувалася та, відповідно, втрачала свої вітамінні властивості.

Першим цей факт вдалося виявити саме Е. Дойзі, який витратив два роки зусиль, працюючи, як кажуть біохіміки, «на відро», тобто даремно. Після цього всі роботи з новим вітаміном велися в умовах «світломаскування».

Протягом наступного року американські вчені змогли екстрагувати речовину, як і Х. Дам з П. Каррером, з листя люцерни, а крім цього ще й з риб'ячого борошна.

Обидві сполуки виявляли антигеморагічну дію, але відрізнялися за хімічною будовою. Е. Дойзі в 1939 році встановив структуру цих форм вітаміну К і здійснив їхній спрямований синтез.

Ці форми є похідними *метилнафтохінона* з модифікацією бічного ланцюга. Те похідне вітаміну, що міститься в люцерні, отримало назву вітамін **К₁**, або *філлохінон*, а те, що в риб'ячому борошні, – **К₂**, або *менахінон*.

Бінго!! Вітамін К повністю ідентифікований!!

Після цих подій Хенрік Дам зайнявся доскональним вивченням ролі вітаміну К в системі зсідання крові, а

також практичним впровадженням свого відкриття.

Коротенько все-таки потрібно пояснити, як відбувається цей процес, всі етапи якого регулюються ензимами. У місці порушення цілісності (просвіті) кровоносної судини за короткий час (у здорової людини – за 3–4 хв) утворюється *тромб*, у результаті чого в цьому місці кров втрачає текучість, тобто набуває творожистої консистенції.

А тромб – це зсідок ниткоподібного протеїну *фібрину* та клітин крові *тромбоцитів*, які необоротно «склеюються» під дією ензиму *тромбіну*. Тромбін утворюється зі свого попередника – протеїну *протромбіну*. Так ось, Х. Дам установив, що вітамін К бере участь у синтезі протромбіну і таким чином впливає на роботу системи зсідання крові.

Крім того, вчений з'ясував, що вітамін К синтезується в організмі людини і тварин особливими кишковими бактеріями, і цієї кількості вітаміну здоровій людині цілком достатньо для нормального зсідання крові.

Додатковим джерелом вітаміну є його надходження в організм з їжею переважно рослинних продуктів (капусти, помідорів, салату), але навіть порушення раціону не завжди призводить до гіпо- або авітамінозу К. Такі стани провокуються патологією печінки (жовтяницею і жовчнокам'яною хворобою) та кишківника (*спру* – порушення всмоктування їжі в тонкому кишечнику) або *целиакією* (порушенням травлення через несприйнятливості до зернових протеїнів, зокрема *глютену*), а також за умов вродженого порушення синтезу протромбіну. Тобто, за часів, що передували відкрит-

тю вітаміну К, хірургічне втручання коштувало життя пацієнтам з цими захворюваннями через неконтрольовані втрати крові.

Зайві слова тут недоречні, всім зрозуміло, що діяльність Хенріка Дама з впровадження у клінічну практику препаратів вітаміну К врятувала безліч життів і стала не менш важливим, а, можливо, й головним етапом у кар'єрі видатного біохіміка, ніж відкриття цього нового чинника!

Однією з груп ризику з високою смертністю від кровотеч були новонароджені з низьким рівнем протромбіну. Повністю усунути можливість такої трагедії допомогло призначення вітаміну К як самим немовлятам, так і їхнім матерям напередодні пологів.

Одним з перших врятованих немовлят стала майбутня королева Данії Маргрете II, яка народилася 16 квітня 1940 року і жива дотепер, за що данці повинні бути вдячними своєму співвітчизнику, так само, як і за порятунок життя багатьох інших людей!

Нагадаємо, що 1939 рік став фатальним для Європи – почалася Друга світова війна, а з 1941 року кровопролиття розгорнулося на території Радянського Союзу. Військово-польова хірургія потребувала кровоспинних засобів як ніколи.

І вчені, про яких ми вже згадували, Едуард А. Дойзі в США і **Олександр Володимирович Палладін** (1885–1972) у Радянському Союзі здійснили науковий, медичний та громадянський подвиг! Їм, незалежно один від одного, вдалося синтезувати третю форму вітаміну – **К₃** у вигляді лікарських препаратів *«Менадіон»* (в США, 1940 р.) і його аналога *«Вікасол»* (в СРСР, 1942 р.).

Важливою особливiстю цiєї форми вiтаміну *K* є її водорозчинність. Адаже ми пам'ятаємо, що природні форми вiтаміну *K* є жиророзчинними, і це ускладнює швидкий клінічний ефект, а водорозчинна форма цiєї сполуки діє в 2 рази швидше. Менадiон є нафтохінонову частинною молекули вiтаміну *K* без бiчного ланцюга і, насправді, є *провітаміном K*, оскільки вже в організмі власне й перетворюється на сам вiтамін *K*.

Розроблявся «Викасол» і налагоджувалося його виробництво в неймовірно суворих і важких умовах воєнного часу. Інститут біохімії Академії наук УРСР перебував тоді в евакуації на Південному Уралі в м. Уфа. Але роботу було успішно закінчено у рекордно короткі терміни, і препарат почали застосовувати в шпиталях, він сприяв зупинці кровотеч під час операцій і швидкому загоєнню ран у післяопераційний період. Наразі «Викасол» випускається і використовується у вітчизняній клінічній практиці (хірургія, травматологія, гінекологія).

Але повернемося до нашої історії. У ній ми розповіли про все, за виключенням триумфальної частини – нагородження Нобелівською премією. Проте, своєчасного триумфу й не сталося. Рішення Нобелівського комітету про присудження премії з фізіології та медицини за відкриття вiтаміну *K* Хенрику Даму та Едуарду Дойзі було прийняте в 1940 році.

У зв'язку з тим, що Європа перебувала у стані війни, присудження та вручення Нобелівських премій, яке зазвичай проходить у Стокгольмі (Швеція), з 1940 по 1943 роки



не проводилося. До того, в 1940 році один з лауреатів, данець Х. Дам, за підтримки Американсько-Скандинавського фонду відбув читати лекції до Канади, а потім до США, де вирішив залишитися через окупацію своєї батьківщини нацистськими військами.

Там він продовжив свої дослідження спочатку в океанографічному інституті Вудс Хола (штат Массачусетс), а потім – в університеті Рочестера (штат Міннесота). І тільки в 1944 році посол Швеції в США за дорученням Нобелівського комітету вручив премії Х. Даму та Е. Дойзі на спеціальній церемонії в Нью-Йорку під егідою Шведсько-Американського фонду.

У 1945 році Х. Дам був обраний членом Рокфеллерівського інституту медичних досліджень (зараз – Рокфеллерівський університет), і, як ми бачимо, підтримка цього благодійного фонду виявилася тим фінансовим фундаментом, на якому зміг повністю реалізуватися талант данського вченого.

Свою Нобелівську лекцію на тему «*Вітамін K, його фізіологічна функція і терапевтичне застосування*» Х. Дам прочитав тільки в 1946 році після повернення на батьківщину. Тоді ж він зайняв посаду

професора біохімії в Копенгагенському політехнічному інституті, в якому робив перші кроки в науці. На цей пост наш герой був обраний ще в 1941 році, коли перебував у еміграції в США, і займав його до кінця життя (1976 р.), продовжуючи вивчати вiтаміни *K* і *E*, холестерол та причини виникнення жовчнокам'яної хвороби. Він опублікував у цей період понад 100 наукових статей за результатами своїх досліджень, чим довів, що після досягнення наукової вершини життя в науці не зупиняється!

Та зовсім по іншому склалися життя другого нобеліанта – Едуарда Дойзі – після присудження престижної нагороди. За 42 роки поспіль він більше нічого значного для біохімії не зробив і вів тільки науково-громадську діяльність: обіймав посаду почесного доктора багатьох провідних університетів США та інших країн, був членом Академії наук і товариства ендокринологів США, а також очолював біохімічне товариство у себе на батьківщині.

А втім, заслуги цього вченого перед світовою біохімією важко переоцінити. Його авторству, крім встановлення хімічної структури і синтезу вiтаміну *K*, належить відкриття, виділення в кристалічній формі та синтез жіночих статевих гормонів естрогену та естрадіолу, а також деяких жовчних кислот. Ім'я Едуарда Дойзі назавжди вписане в історію науки як засновника одного з розділів біохімії – ендокринології!

Але предметом нашої особливої гордості є те, що в історію вітамінології вписали

кілька рядків і наші співвітчизники, співробітники Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

У 1944 р. в інституті після повернення з евакуації створюється кілька лабораторій, серед яких – лабораторія біохімії вітамінів (у зв'язку з успішно проведеною роботою з розробки синтетичної водорозчинної форми вітаміну К) та лабораторія ензимів.

Перша лабораторія, як ви розумієте, займалася дослідженням вітамінів, про багатьох з них ми розповіли у наших історіях. Лабораторією протягом довгих років керував один з корифеїв вітчизняної біохімії та соратників засновника інституту О.В. Палладіна, академік **Рос-**

тислав Всеволодович Чаговець (1904–1982). Згодом лабораторія переросла у відділ біохімії вітамінів і коензимів. Така назва виникла через те, що з часом з'ясувалося, що більшість вітамінів та їхні метаболіти є складовими функціональними групами певних ензимів, у зв'язку з чим вони отримали назву коензимів (коферментів).

А друга лабораторія, яку з дня заснування і протягом довгих років очолював видатний біохімік сучасності **Володимир Олександрович Беліцер** (1906–1988), з середини 1950-х років досліджувала саме механізми зсідання крові.

З того часу лабораторія, яка згодом стала відділом

структури та функції білка, продовжує справу, розпочату своїм геніальним першим керівником. Серед багатьох ензиматичних процесів системи зсідання крові співробітники відділу успішно досліджують і ті процеси, в яких безпосередню участь бере головний персонаж нашої розповіді – вітамін К.

Почуття причетності до великих справ завжди надає науковцям творчих сил та надихає на нові звершення!

Р.П. Виноградова,

доктор біологічних наук,
професор,

О.О. Гудкова,

провідний інженер,
Інститут біохімії
ім. О.В. Палладіна
НАН України

ВІДПОВІДІ та РОЗВ'ЯЗАННЯ завдань № 2-3 за 2019 рік

2.1. Це – дзвінок, на який потрібно відповісти, хоча можна і не відразу.

Відповіді вимагає ще й вчинок, людина завжди повинна відповідати за свої вчинки.

2.2. Є два основні варіанти розв'язання:

1) Три квітки: троянда, тюльпан і півонія.

2) Дві квітки: гладіолус і ромашка. (Власне, цей варіант можна розширити майже до нескінченності).

У другому варіанті є тільки 2 квітки. Серед них немає троянд, немає тюльпанів і півоній. Всі квіти, крім двох – троянди (а це – нуль, порожня множина). Отже, фраза «у тебе всі квіти, крім двох, – троянди», правомірна. Так само і про тюльпани, і про півонії. Ось і виходить, що у тебе 2 квітки – гладіолус і ромашка.

2.3. Ні, тому що у неї вдома тільки тарган, та й то один.

2.4. Андрій вибрав жовту скриньку. Червону, синю і зелену скриньку вибирати не можна, інакше буде не одна, а дві правильні підказки.

2.5. Відповіді можуть бути різні, тому що існує два неоднозначних визначення трапеції.

Відомо, що *трапеція* – *чотирикутник, у якого тільки одна пара сторін паралельна (а інші дві сторони не є паралельними)*. *Дві паралельні сторони називаються основами трапеції, а дві інші – це бічні сторони*.

Тому відповідь: чотирикутник, накреслений вчителем на дошці, має форму квадрата, адже паралелограм – чотирикутник, у

якого кожна сторона паралельна протилежній. Прямокутник – паралелограм, у якого всі кути прямі. Ромб – рівносторонній паралелограм. Квадрат – рівносторонній прямокутник, тобто прямокутний ромб. Неправильна відповідь – трапеція.

Але іноді трапеція визначається як чотирикутник, у якого пара протилежних сторін паралельна (про інші сторони не уточнюється), в цьому випадку паралелограм є окремим випадком трапеції.

І тоді відповідь така: ромб є трапецією і паралелограмом, але не є квадратом. Значить, чотирикутник, накреслений вчителем на дошці, має форму ромба. І оскільки 3 з 4 суджень істинні і 1 судження помилкове, то неправильна відповідь – квадрат.