

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.152.3

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.01.090>

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ ВІДДІЛУ БІОХІМІЇ М'ЯЗІВ ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ІМ. О. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАЇНИ

Р. П. ВІНОГРАДОВА, В. М. ДАНИЛОВА, С. П. ЮРАСОВА

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

Стаття присвячена науково-практичній діяльності відділу біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України в контексті історії його створення і розвитку. Наведено важливі результати досліджень і практичних досягнень в галузі біохімії м'язів.

Ключові слова: біохімія м'язів, АТФ, креатинфосфат, Ca^{2+} -АТРаза, Ca^{2+} -транспортвальні системи.

Початок досліджень із біохімії м'язів на теренах нашої країни було покладено в другій половині ХІХ ст. Багато закономірностей обміну речовин, які виявились загальними для всіх органів і тканин тварин і людини, вперше було встановлено саме у м'язовій тканині. Стан знань щодо особливостей обміну речовин у м'язах також визначає ступінь з'ясування практичних проблем, пов'язаних із раціональною дією режиму харчування, фізичного навантаження та факторів оточуючого середовища на функціонування організму людини в цілому. І тому не випадково однією з основних проблем, вивченню якої присвячені дослідження Інституту біохімії від часу його створення і дотепер, є проблема біохімії м'язової діяльності.

Так, у структурі створеного **Олександром Володимировичем Палладіним** Українського біохімічного інституту Наркомпросу УРСР в листопаді 1925 р. була заснована лабораторія біохімії нервово-м'язової діяльності, яку він і очолював. У травні 1944 р. з цієї лабораторії було виділено лабораторію біохімії м'язової тканини, яка від 1966 р. стала відділом біохімії м'язів. Організатором і незмінним керівником відділу

до січня 1970 р. був видатний біохімік, член-кор. АН СРСР і АН УРСР, докт. біол. наук, проф. **Давид Лазарович Фердман**. Від січня 1970 р. до травня 1973 р. обов'язки завідувача відділу виконувала канд. біол. наук **Варвара Андріївна Григор'єва**, а від травня 1973 р. відділ очолював докт. біол. наук, проф. **Михайло Дмитрович Курський**. У вересні 1988 р. в Інституті згідно з рішенням вченої ради після кадрової реорганізації відділу біохімії м'язів було створено новий відділ – біохімічної кінетики – на чолі з докт. біол. наук **Сергієм Олексійовичем Костеріним**. А в липні 1996 р. після структурної реорганізації Інституту відповідно до рішення вченої ради Інституту відділ біохімії м'язів було розформовано, а відділ біохімічної кінетики перейменовано у *відділ біохімії м'язів*, яким наразі керує академік НАН України **С. О. Костерін**.

У розробку проблеми біохімії м'язової діяльності в свій час великий внесок зробили академік АН СРСР О. В. Палладін і його учні – член-кореспондент АН СРСР і АН УРСР Д. Л. Фердман, академік АН УРСР М. Ф. Гулий, академік АН УРСР Р. В. Чаговець та їхні співробітники. Проведені О. В. Палладіним дослідження з питання обміну *креатину*, які

виявили пряму залежність між вмістом його в м'язах та їхньою функціональною активністю, а також відкриття у 1927 р. іноземними вченими (Філіпом і Грейс Егглтонами і незалежно Сайрусом Фіске та Йеллапрагадой Суббарао) *креатинфосфornoї кислоти* були стимулом для подальшого розвитку досліджень з біохімії м'язів у новоствореному Українському біохімічному інституті [1].

Починаючи з 1927 р., в Інституті широко проводили дослідження, які показали, що вміст *креатинфосфату (КФ)* в м'язах залежить від їх функціонального стану: м'язи, які швидко скорочуються, містять більше КФ, ніж ті, що скорочуються повільно. Виявилось, що тренування супроводжується підвищенням рівня КФ у м'язах, а послаблення функції м'язів веде до зниження в них вмісту КФ. Після відкриття К. Ломаном, С. Фіске і Й. Суббарао в 1929 р. у м'язах АТР дослідження в Інституті біохімії були спрямовані на вивчення вмісту й ензимного перетворення АТР у різних м'язах за різних функціональних станів. Було показано, що діяльність м'язів супроводжується розщепленням АТР з утворенням *аденолової кислоти* і *пірофосфату*; при цьому в тренуваних м'язах їх робота призводить до зниження рівня АТР менше, ніж у м'язах нетренуваних.

Проведення цих досліджень було важливим і необхідним етапом на шляху з'ясування енергетичних джерел *м'язового скорочення*.

Велику увагу в дослідженнях, які проводились в Інституті з питань біохімії м'язів, було приділено вивченню *обміну вуглеводів* і ролі *фосфornoї кислоти* в їх перетворенні. Такі дослідження були необхідні для з'ясування проміжних етапів в обміні вуглеводів, які є основним енергетичним джерелом за м'язової діяльності, утворюючи кінцевий продукт – *лактат* (молочну кислоту).

Внаслідок досліджень було встановлено, що в м'язовій тканині перетворення глікогену супроводжується зниженням вмісту неорганічного фосфору з утворенням *гексозофосфornoї кислоти* (в співвідношенні моль на моль). *Тобто, вже у 1930 р. в Інституті біохімії вперше спостерігали процес фосфоролізу глікогену*, який було повністю розшифровано у 1932–1935 рр. Г. Е. Ембденом, О. Мейєргофом і Я. Парнасом.

Також було показано *наявність в м'язах нових стабільних за гідролізу фосфornoх*

сполук, що не відновлюються. Вони виявились проміжними продуктами гліколізу – це *фосфогліцерінова кислота* і *гліцерофосфат*. Виявлено було і явище *фосфорилування глюкози* в м'язах, яке забезпечує можливість її перетворення по шляху гліколізу [2]. Крім того, в 1940 р. було встановлено, що в м'язах має місце *аеробний синтез фосфopіровиноградної кислоти* (фосфopірувату) – реакції, що забезпечує зворотність процесу гліколізу в аеробних умовах, а пізніше було показано можливість ресинтезу глікогену з глюкозо-1-фосфату за участю *фосфopілази*.

Підсумком проведених досліджень була монографія Д. Л. Фердмана «*Біохімія фосфornoх соединений*» (1935 р.), яка стала фактично першим виданням у світовій науковій літературі, присвяченим вивченню ролі фосфornoх сполук в організмі людини і тварин. У 1940 р. Д. Л. Фердман опублікував другу монографію «*Обмен фосфornoх соединений*», в якій було узагальнено результати досліджень колективу співробітників одночасно з критичним аналізом даних літератури стосовно біохімії фосфору і численних фосфорилуваних продуктів, їх ролі в обміні речовин та специфічних функцій в окремих органах, у тому числі і м'язах. *Ці монографії відіграли суттєву роль у подальшому визначенні напрямку наукових досліджень у відділі біохімії м'язів Інституту біохімії* [3, 4].

Важливе значення для розуміння біохімічних основ м'язового скорочення мали проведені в Інституті дослідження ензиматичних процесів, що лежать в основі *тренування* і *відпочинку* м'язів під час їх діяльності. Виявилось, що тренування впливає безпосередньо на хімічний склад і на інтенсивність обміну речовин у м'язах. Було встановлено, що систематична робота м'язів веде до підвищення в них вмісту глікогену і до зменшення вмісту *лактату* і продуктів розщеплення АТР і КФ. Як показали дослідження О. В. Палладіна і співробітників, тренування спричинюють інтенсивніше і економніше використання поживних речовин у м'язах. Це відбувається тому, що тренування впливає не тільки на хімічний склад м'язів, але й на *ензиматичні процеси*, які забезпечують використання вуглеводів та інших речовин.

Зміни, які мають місце в хімічному складі та в інтенсивності обміну речовин у м'язах внаслідок тренування, важливі також із

загальнобіологічної точки зору, тому що вони вказують на *пластичність обміну речовин*, тобто на пристосування всього організму (в тому числі і м'язів) до зміни умов їх життєдіяльності.

Значна увага в дослідженнях Інституту на початку його роботи приділялась також іншому важливому в практичному сенсі аспекту знання, а саме – *впливу харчового раціону на обмін речовин у м'язах*. Так, було показано, що склад їжі залежно від вмісту в них вітамінів, протеїнів, кислих і лужних компонентів (мікро- і макроелементів) істотно впливає на ступінь змін вуглеводного обміну, окисно-відновних і синтетичних процесів, спричинених тренуванням або важкою роботою. *Ці експериментальні дослідження виявилися важливими і з практичної точки зору у разі вирішення питання про можливість відповідним підбором харчового раціону створювати найкращі умови для м'язів, які працюють і тренуються, а також вказати шлях, яким можна досягти більшої працездатності не тільки м'язів, але й всього організму.*

Все наведене вище свідчить про те, що від початку створення Інституту біохімії було закладено міцний фундамент із вивчення біохімії м'язової діяльності [5].

Після повернення Інституту біохімії з евакуації до Києва у травні 1944 р. на основі лабораторії нервово-м'язової діяльності було створено *лабораторію біохімії нервової системи* під керівництвом акад. АН СРСР і АН УРСР О. В. Палладіна і *лабораторію біохімії м'язової тканини*, очолити яку запросили чл.-кор. АН УРСР, проф. Д. Л. Фердмана. Від 1947 р. лабораторія мала назву *мускульної діяльності*, а від 1966 р. – *відділ біохімії м'язів*.

Науковий колектив цієї лабораторії (відділу) продовжив попередні дослідження в галузі біохімії м'язів, концентруючи зусилля на дослідженнях біоенергетичних процесів, перш за все, пов'язаних з обміном *аденіннуклеотидів*, і процесів *аміакоутворення*, які мають місце за функціональної діяльності м'язів. Слід зазначити, що Д. Л. Фердман ще у 1935 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за темою *«Изучение биологической роли нуклеотидов»*.

Зрозуміло, що під час з'ясування актуальних питань м'язової діяльності важливу роль відіграють дослідження особливостей процесів обміну речовин за м'язових патологій,



Чл.-кор. АН СРСР і АН УРСР
Д. Л. Фердман (1903–1970)

без знання яких неможливо виявити причини їх виникнення і віднайти раціональні підходи до лікування. Тому у відділі біохімії м'язів досліджували *біохімічні процеси в м'язах за різних функціональних станів їх, в т.ч. і патологічних* (Г. І. Силакова, С. Ф. Епштейн, З. Ю. Нечипоренко, В. А. Григор'єва, О. Н. Медовар, А. П. Местечкіна, С. М. Цинкаловська, Г. О. Пхакадзе).

Актуальність цих досліджень полягала в тому, що такі тяжкі захворювання м'язів, як *міопатія, міотонія, міастенія, атрофія* тощо, супроводжуються порушенням їхніх функцій. З огляду на різноманітність етіології та патогенезу захворювань м'язів співробітники відділу під керівництвом Д. Л. Фердмана досліджували обмін речовин у скелетних м'язах за *атрофії*, зумовленої експериментальною *денервацією*, *тендотомією* (перерізуванням сухожилків), *порушенням кровопостачання*, а також за *дистрофії*, *спричиненої Е-авітамінозом*. Остання модель за багатьма морфологічними і біохімічними показниками подібна до прогресивної м'язової дистрофії.

Численні дослідження показали, що одним із найважливіших процесів, який суттєво порушується за м'язової дистрофії є *енергетичний обмін*, про що свідчить як зниження енергетичних ресурсів (*вмісту АТР, АДР, креатинфосфату, глікогену*), так і зміна активності

ензимів, що беруть участь в їх обміні, а також порушення інтенсивності процесів глікогенолізу, окислювального фосфорилування і внутрішньоклітинної регуляції [6].

Ці результати стали передумовою пошуку шляхів активного впливу на метаболічні процеси в м'язах із метою їх нормалізації за патологічних станів. Співробітники відділу вперше дослідили вплив АТР на перебіг дистрофічного процесу в скелетних м'язах тварин за *E*-авітамінозної дистрофії і показали, що внутрішньом'язове введення кролям за *E*-авітамінозної дистрофії монокальцієвої солі АТР (Са-АТР) гальмує розвиток дистрофічного процесу в м'язах, нормалізуючи деякою мірою порушений в них обмін речовин. Подібний ефект спостерігали під час введення Са-АТР за атрофії у разі *денервації* і *тендотомії*, а також після порушення функції та обміну речовин у м'язах після *перев'язування кровоносних судин*. Виявилось, що м'язи дуже чутливі до нестачі кисню. Так, порушення кровопостачання внаслідок перев'язування кровоносних судин, що часто використовують в хірургічній практиці, веде до різних змін у хімічному складі та значного підсилення анаеробного розщеплення енергетично важливих речовин (АТР, КФ, глікогену). Під час цих досліджень було встановлено цікавий факт, який має важливе практичне значення: одночасне виключення артерій і вен, що їх супроводять, призводить до менших змін хімічного складу м'язів, передусім макроергів, ніж виключення тільки одних артерій. Тобто за необхідності виключення під час операції магістральної артерії доцільно виключати і супутні вени [5].

Одержані в 50-х роках ХХ ст. співробітниками відділу дані стосовно *терапевтичної дії монокальцієвої солі АТР на тваринах (кролях)*, стали основою для вивчення можливості використання цього препарату з метою лікування дистрофії, а також різних форм атрофії в людей. Комплексні дослідження, проведені у відділі біохімії м'язів під керівництвом Д. Л. Фердмана і на кафедрі нервових хвороб Київського медичного інституту під керівництвом Б. М. Маньківського, встановили *лікувальний ефект Са-АТР* у хворих людей за прогресування *м'язової дистрофії*. Виявлено також лікувальний ефект цього препарату за *атрофії м'язів* і оперативного втручання у разі усунення залишкових явищ церебрального спастичного паралічу [7].

На спосіб лікування прогресуючої дистрофії м'язів препаратом Са-АТР Комітетом по справам винаходів й відкриттів при Раді Міністрів СРСР було видано *авторське свідоцтво* (Д. Л. Фердман, Б. Н. Маньковський, В. М. Слонимская) [8].

Препарат АТР знайшов широке клінічне застосування, але недоліком його була лабільність під час зберігання. Тому постало питання про стабілізацію цього препарату. Виявилось, що стабілізувати *монокальцієву сіль АТР можна гліцеролом*. І тоді з дозволу Фармакопейного комітету МОЗ СРСР на Дарницькому хіміко-фармацевтичному заводі (Київ) було налагоджено виробництво препарату під назвою «*3%-ний розчин монокальцієвої солі АТР в гліцерині*».

Одночасно з дослідженнями енергетичних процесів за патології скелетних м'язів у відділі вивчали також перетворення *аденіннуклеотидів* і *аміакоутворення* в серцевому м'язі в нормі і за патології. Внаслідок цих досліджень було виявлено цікавий факт і встановлено особливість, яка полягає в тому, що за порушення кровообігу в серцевому м'язі має місце зменшення співвідношення АТР/АДР і накопичення *аденілової кислоти (аденозинмонофосфорної кислоти або АМР)*. Експериментальні дані свідчили про зниження енергетичного рівня аденілової системи внаслідок перетворення АТР на аденілову кислоту і порушень її подальшого перетворення за недостатнього кровообігу в серцевому м'язі (З. Ю. Нечипоренко). У той самий час в літературі з'явилися роботи, які показали вплив *аденілової кислоти* на коронарні судини і ритм серця. Все це дозволило передбачити наявність зв'язку між накопиченням АМР і станом серцевої діяльності за порушення кровообігу і знайшло підтвердження в подальших дослідженнях внутрішньоклітинної локалізації і властивостей ензимів перетворення нуклеотидів, передусім тих ензимів перетворення нуклеотидів, які спричинюють утворення *аміаку*.

Виявилось, що в *мембранах саркоплазматичного ретикулума (СР)* є два шляхи перетворення АМР: прямий з утворенням *інозинової кислоти* і *аміаку* за участю ензиму АМР-дезамінази і непрямий – де АМР розщеплюється до *неорганічного фосфату, аміаку* і *аденілової кислоти* ензимами АМР-фосфогідролазою і аденозиндезаміназою.

У разі порушення стану міокарда внаслідок звужування аорти і розвитку гіпертрофії сер-

цевого м'яза встановлено значне зниження активності всіх ензимів, які дезамінують АМР як прямим, так і непрямим шляхом, що, безумовно, вказує на зв'язок дезамінування аденілової кислоти в саркоплазматичному ретикулумі з функціональним станом серця. Визначення кінетичних показників обох шляхів перетворення аденілової кислоти в мембранах СР є важливим для розуміння механізму регуляції кровообігу в серцевому м'язі [9].

Наведені вище дані щодо обміну аденілової кислоти в серцевому м'язі і її специфічної дії на серцево-судинну систему стали стимулом до розробки оригінального методу одержання медичного препарату аденілової кислоти [10]. Препарат пройшов клінічні випробування і був рекомендований Фармкомітетом МОЗ СРСР для лікування деяких форм порушення серцевих ритмів, зокрема, екстрасистолій за передозування серцевих глікозидів і за хронічної серцевої недостатності. Розробку цього препарату було передано на Дарницький хімфармзавод [11].

Ще одним напрямом наукових досліджень відділу біохімії м'язів було вивчення процесів утворення і знешкодження аміаку в м'язах. Довгий час вважалось, що джерелом аміаку в м'язах є тільки аденілова кислота. Детальне дослідження умов аміакоутворення в м'язах дозволило виявити в них нову невідому азотисту сполуку із властивостями амідів, яку після виділення зі скелетних і серцевого м'язів у кристалічному стані було ідентифіковано як *глутамін*. Піонерською роботою в цьому напрямі були дослідження Г. І. Силакової разом з Д. Л. Фердманом. Вони вперше виявили і дослідили фізіологічну роль і шляхи перетворення в м'язах *глутаміну* [12]. Г. І. Силакова вперше відкрила і вивчила ензим *глутаміназу* (*L-глутамін-аміногідролазу*) в різних м'язах тварин (скелетних, серцевому, м'язах шлунка, нирок) та в їхніх субклітинних елементах у нормі і за різних патологічних станів [13, 14].

Широке розповсюдження в тканинах тварин і порівняно велика кількість *глутаміну* у функціонально різних м'язах, особливо в серцевому, свідчило про те, що він відіграє важливу фізіологічну роль у процесах обміну речовин у м'язах. Тому подальші дослідження, які проводились у відділі біохімії м'язів Д. Л. Фердманом, Г. І. Силаковою, С. Ф. Епштейн та іншими співробітниками, було присвячено вивченню пе-

ретворення *глутаміну* у функціонально різних м'язах за різних фізіологічних станів організму, а також вивченню його ролі в процесі знешкодження аміаку.

Так, було з'ясовано, що дезамінування *глутаміну* *глутаміназою* з утворенням *глутамінової кислоти* і аміаку не супроводжується еквівалентним збільшенням вмісту аміаку в м'язах. Частина амідного азоту *глутаміну* використовується як в реакціях трансамінування, так і для синтезу *пуринів* і *інозинової кислоти*. У спеціально проведених дослідженнях як на спрощених системах, так і в умовах цілого організму співробітниками відділу було показано, що в знешкодженні аміаку беруть участь, крім *глутамінової кислоти*, ще й *карбокисльні групи* *тканинних протеїнів* з утворенням їхніх амідів, а саме основний протеїн м'язів – *міозин*, в якому збагачуються амідним азотом залишки *глутамінової та аспарагінової кислот*. Результати досліджень відносно амідкування протеїнів у разі знешкодження токсичного аміаку мали практичне значення.

Серед практичних розробок відділу того періоду слід вказати й на ті, в яких було виявлено різницю в швидкості гідролізу протеїнів крові за таких патологій, як епілепсія, туберкульоз, отруєння окислами марганцю в процесі зварювальних робіт і, виходячи з цих даних, розроблено методи ранньої діагностики наведених вище патологічних станів [15].

Від 1973 р. науковці відділу під керівництвом проф. М. Д. Курського зосередили свою увагу на вивченні структури і функції мембран м'язів.

Біологічні мембрани є найпоширенішими і надзвичайно важливими надмолекулярними структурами живої природи. Вони виконують роль бар'єра між зовнішнім та внутрішнім середовищем і водночас зв'язують життєдіяльність клітини із зовнішнім середовищем, забезпечуючи вибіркочну проникність для різноманітних речовин та їхній обмін між позаклітинним і внутрішньоклітинним середовищем, функціонують як безперервно діючі ефективні комплекси мембранозв'язаних ензимів.

Слід зазначити, що дослідження на субклітинному рівні саме з метою з'ясування складу, ензиматичної активності і функції мембран м'язової тканини було розпочато ще в 1960 р. під керівництвом Д. Л. Ферд-



Проф. М. Д. Курський
(1930–2016)

мана (Н. Г. Гіммельрейх, Г. П. Дядюша), але найвагоміші досягнення у вивченні біохімічних процесів в мембранах м'язів було одержано в наступні 70–80-ті роки минулого століття.

Оскільки результати наукових досліджень відділу біохімії м'язів до 1995 р. досить широко висвітлено в оглядових статтях М. Д. Курського і С. О. Костеріна [16, 17], а також в ювілейному виданні, присвяченому 80-річчю Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України [18], в подальшому ми зупинимось лише на деяких, найважливіших наукових досягненнях співробітників цього відділу, які знайшли або можуть знайти використання в медичній практиці.

Так, під керівництвом М. Д. Курського у відділі особливу увагу було приділено дослідженню *молекулярних механізмів медіаторних ефекторів, зокрема впливу біогенних амінів на трансмембранні молекулярні процеси*. До них належить *серотонін (5-окситриптамін)* – медіатор передачі нервових імпульсів і регулятор клітинного метаболізму. Досліджувались, в першу чергу, мембранні аспекти молекулярного механізму дії *серотоніну*, зокрема, його зв'язок із *трансмембранним обміном кальцію*.

Використовуючи біохімічні і біофізичні методи дослідження, М. Д. Курський зі співробітниками виявили, що за участю *серотоніну* збільшується пасивна проникність плазматичних мембран *нервових*

і гладеньком'язових клітин для іонів кальцію. Одержані дані дали можливість вперше встановити біохімічний механізм дії серотоніну.

Слід зазначити, що важлива роль у забезпеченні життєдіяльності організму в цілому належить гладеньким м'язам. Їх скорочення – розслаблення лежить в основі функціонування таких внутрішніх органів, як шлунково-кишковий тракт, кровоносні та лімфатичні судини, сечостатева і дихальна системи. Серед гладеньком'язових органів особливу роль відіграє матка, яка виконує репродуктивну функцію в організмі і має специфічну регуляцію активності.

Подальшу роботу було присвячено вивченню *механізмів дії серотоніну і гормонів у гладеньких м'язах, зокрема в міометрії*, скоротлива активність якого змінюється за різних функціональних станів організму і регулюється фізіологічно активними і фармакологічними речовинами.

Ґрунтуючись на експериментальних дослідженнях, проф. М. Д. Курський спільно із завідувачем кафедри акушерства і гінекології № 1 Київського медичного інституту (зараз університету) ім. О. О. Богомольця, чл.-кор. АМН СРСР, проф. М. С. Бакшеевим розробили і впровадили в медичну практику *метод використання серотоніну і кальцію для збудження та посилення скоротливої здатності гладеньких м'язів матки під час слабкої пологової діяльності*. Цей метод було поширено в клініках 18 областей України.

У 1974 р. вийшла їхня спільна монографія *«Биохимические основы действия серотонина»* [19], яку було відзначено премією ім. О. В. Палладіна в 1976 р. [20].

На той час вже було відомо, що важливими універсальними вторинними посередниками є іони кальцію, які беруть участь у регуляції низки біохімічних і біофізичних процесів, зокрема відіграють тригерну роль у забезпеченні скорочення м'язів. Зростання внутрішньоклітинної концентрації іонів Са є лімітуючою ланкою у спряженні між збудженням і скороченням міоцитів. Кальцієвий гомеостаз забезпечується узгодженим функціонуванням субклітинних енергонезалежних та енергозалежних Са²⁺-транспортувальних систем (каналів, уніпортерів, pomp і обмінників), які обумовлюють транспор-

тування катіона крізь плазматичну мембрану та мембрани внутрішньоклітинних органел, що виконують функцію депо Ca^{2+} , а саме саркоплазматичного ретикулума (СР) і мітохондрій (МХ). Порушення кальцієвого гомеостазу в гладеньком'язових клітинах (ГМК), як правило, є наслідком дисфункції Ca^{2+} -транспортувальних систем.

Тому в подальшому увагу співробітників відділу біохімії м'язів було зосереджено на дослідженні механізмів функціонування, регуляції та функціональної ролі саме Ca^{2+} -транспортувальних систем м'язів, зокрема і гладеньких.

Співробітникам відділу під керівництвом М. Д. Курського вдалося ідентифікувати різні Ca^{2+} -АТРази і виділити їх із сарколеми гладеньких і СР скелетних м'язів, вивчити їхні властивості, експериментально довести наявність каналної структури в транспортувальній Ca^{2+} -АТРази СР. Ними також одержано значний експериментальний матеріал про мембранозв'язані енергозалежні системи транспортування іонів Са в гладеньком'язових клітинах і кардіоміцитах, каталітичні та кінетичні властивості цих систем [21, 22].

На основі одержаних експериментальних даних було створено моделі для дослідження систем транспортування іонів Са в ПМ і мембранах СР функціонально різних м'язів, охарактеризовано окремі ланцюги механізмів їх регуляції за участю сАМР-, кальмодулін- та фосфоліпідзалежного фосфорилювання мембранних протеїнів (М. Д. Курський, В. А. Григор'єва, С. О. Костерін, В. А. Тугай, Н. Г. Гіммельрейх, Н. М. Слінченко, Г. П. Дядюша, З. Д. Воробець, Т. П. Кондратюк, О. М. Федоров та ін.). Одержані дані було узагальнено в монографії Т. П. Кондратюк і М. Д. Курського [23].

У відділі було проведено також технологічні дослідження, які дали можливість запропонувати способи одержання препаратів аденозин-5'-та інозин-5'-монофосфатів із м'язів риби, а також розробити метод іммобілізації АМР-аміногідролази. На перші дві розробки було одержано авторські свідоцтва [24, 25].

Дослідження з біохімії м'язів проводились також у відділі біохімічної кінетики, створеного в Інституті у 1988 р. на чолі з докт. біол. наук С. О. Костеріним. Слід зазначити, що дисертацію



Академік НАН України
С. О. Костерін (1950 р.н.)

«Механізми транспорту кальцію в гладкій м'язі» (1988 р.) на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук (як і кандидатську) він виконував у відділі біохімії м'язів.

У 1992 р. за одноосібну монографію «Транспорт кальцію в гладких м'язах» С. О. Костеріна було відзначено премією ім. О. В. Палладіна [26].

У цій роботі було зроблено глибокий аналіз даних літератури і багаторічних досліджень автора стосовно біохімічних механізмів регуляції концентрації іонів кальцію в клітинах і субклітинних структурах гладеньких м'язів (на прикладі *міометрія*), а також функціонування систем енергозалежного і пасивного транспортування цього катіона крізь мембрани клітин. Було показано, що основними структурами клітин, яким притаманне депонування кальцію в гладеньких м'язах є СР, МХ і частково ядра. В ній описано кінетичні та каталітичні властивості Ca^{2+} -транспортувальних систем сарколеми, СР і МХ гладеньких м'язів, наведено дані відносно парціального внеску цих систем у забезпечення кальцієвого гомеостазу в міоцитах. Експериментальні дані, одержані С. О. Костеріним, дали можливість вважати, що в гладеньком'язових клітинах (ГМК) матки існують три транспортувальні системи, які забезпечують зниження рівня концентрації вільного кальцію в міоплазмі – дві кальцієві помпи (в плазматичній мембрані і СР), Na^{+} - Ca^{2+} -обмінник (в плазматичній мембрані) і

Ca²⁺-уніпортер мітохондрій. Крім того, було запропоновано механізм кальцієвого контролю розслаблення міометрія. Так, участь кальцієвої помпи плазматичних мембран ГМК у регуляції концентрації катіона в збуджених міоцитах виявляється на фоні акумуляції Ca²⁺ мітохондріями і реалізується на пізній стадії процесу розслаблення. За відсутності збуджуючого стимулу кальцієва помпа плазматичних мембран ГМК може підтримувати рівень фізіологічних значень концентрації Ca²⁺ в міоплазмі (від 10⁻⁷ до 10⁻⁶ М).

Продовження цих робіт мало місце у новоствореному відділі біохімічної кінетики, де досліджували *біохімічні механізми та динаміку обміну кальцію у гладеньких м'язах.* Основну увагу співробітники відділу приділяли дослідженням кінетичних і каталітичних властивостей мембранозв'язаних енергозалежних Ca²⁺-транспортувальних систем, що забезпечують регуляцію концентрації іонів Ca у ГМК, з'ясуванню функціонального значення цих систем у контролі скоротливої активності.

Справа в тому, що концентрація Ca²⁺ у незбуджених ГМК становить 100–200 нМ, що приблизно в 10⁴ разів менше, ніж у міжклітинному просторі. Формування зв'язку між процесами збудження та скорочення гладенького м'язу починається з енергонезалежного (пасивного) входу Ca²⁺ до міоплазми із зовнішньоклітинного середовища та пасивного вивільнення його з внутрішньоклітинних депо; при цьому концентрація Ca²⁺ у ГМК зростає до 300–400 нМ. Далі іони Ca, що надійшли до міоплазми, зв'язуються з високоафінними центрами на специфічних регуляторних протеїнах, які контролюють функціонування скоротливого апарату, що призводить до розвитку механічної напруги. Зворотне енергозалежне зниження концентрації Ca²⁺ в скорочених міоцитах шляхом енергозалежної транслокації катіона до міжклітинного простору і акумуляції його у внутрішньоклітинних структурах контролює розслаблення гладенького м'язу. Динаміка кальцієвого обміну в ГМК, як і у клітинах скелетних м'язів та міокарда, зумовлена суперпозицією функціонування енергонезалежних і енергозалежних трансмембранних потоків Ca²⁺.

Тому дослідження механізмів регуляції вільного кальцію у ГМК є необхідним для розуміння суті біохімічних і фізико-хімічних

процесів, які зумовлюють контроль скорочення – розслаблення гладеньких м'язів. Крім того, *дослідження властивостей та функціональної ролі Ca²⁺-транспортувальних систем є перспективним напрямом для спрямованого скринінгу фізіологічно активних і фармакологічних речовин – модуляторів обміну Ca²⁺ у ГМК, а також для розробки ефективних методів нормалізації скоротливої активності гладеньких м'язів за різних патологічних станів (гіпертонічна хвороба, слабкість пологової діяльності, астма, атонія шлунково-кишкового тракту тощо).*

Експериментальні дані, що було накопичено у відділі біохімічної кінетики під керівництвом С. О. Костеріна, містять нову інформацію про енергозалежні Ca²⁺-транспортувальні системи ГМК, вказують на важливу роль Ca²⁺-помпи сарколеми та CP, Ca²⁺-уніпортеру MX, а також Na⁺-Ca²⁺- та H⁺-Ca²⁺-обмінників відповідно сарколеми та MX в забезпеченні кальцієвого обміну в гладеньких м'язах у стані спокою і при розвитку механічної напруги.

Так, було з'ясовано субклітинну локалізацію, досліджено деякі кінетичні й каталітичні властивості енергонезалежних і енергозалежних (у т.ч. ензиматичних АТР-гідролазних) Ca²⁺-транспортувальних систем міометрія, вивчено вплив фізико-хімічних та фармакологічних (утеротонічних сполук) факторів на їхню активність за різних функціональних станів матки (функціональному спокої, вагітності, пологах, у післяродовому періоді), доведено, що пептидний гормон *окситоцин* частково інгібує Mg²⁺, АТР-залежне транспортування Ca²⁺ крізь плазматичну мембрану ГМК матки (В. П. Фомін, Н. Ф. Браткова, С. Г. Шликов, О. А. Капля, О. П. Шинлова, В. П. Зіміна).

Також накопичено нові дані під час скринінгу фізіологічно активних і фармакологічних речовин – модифікаторів активності систем енергозалежного транспортування Ca²⁺ у взаємодії скоротливих протеїнів ГМК і регуляторів скоротливої відповіді гладеньких м'язів таких, як окситоцин, сигетин, екдистерон, комплекси двовалентних металів тощо (Л. Г. Бабіч, Ф. В. Бурдига, Р. Д. Лабинцева, Н. М. Слінченко, С. Г. Шликов та ін.) [27].

Роботи з дослідження біохімічних механізмів функціонування м'язів було продовжено і тоді, коли на базі відділу біохімічної кінетики в 1996 р. був знову створений *відділ біохімії м'язів* під керівництвом проф. С. О. Костеріна.

У відділі було проведено комплексні дослідження локалізації, кінетичних і каталітичних властивостей мембранозв'язаних енергозалежних Ca^{2+} -транспортувальних систем гладеньких м'язів – кальцієвих помп, кальцієвих АТРаз, Ca^{2+} -уніпортерів та $\text{Na}^+(\text{H}^+)$ - Ca^{2+} -обмінників. Було встановлено явище синергізму Na^+ - і Mg^{2+} , АТР-енергозалежних кальцієвих транссарколемних потоків у гладенькому м'язі матки. Запропоновано концепцію подвійної функціональної ролі транссарколемного натрієвого градієнта в забезпеченні внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу в гладенькому м'язі [28].

Було з'ясовано, що як і Mg^{2+} , АТР-залежна помпа плазматичної мембрани, кальцієва помпа саркоплазматичного ретикулула ГМК матки також частково (на 30–40%) інгібується окситоцином. На підставі одержаних експериментальних даних було висунено та обґрунтовано гіпотезу стосовно функціональної ролі цих помп у своєрідному позитивному зворотному зв'язку, який забезпечує пролонгацію підвищеної концентрації іонів Ca в ГМК під час активації скорочення міометрія пептидним гормоном – окситоцином.

З метою виявлення первинного механізму дії було проведено скринінг деяких фізіологічно активних і фармакологічних сполук, а також різних модифікаторів активності мембранозв'язаних систем енергозалежного транспортування іонів Ca та скоротливої відповіді у гладеньких м'язах.

Справа в тому, що пошук нових низькомолекулярних регуляторів мембранозв'язаних систем іонного транспорту (Mg^{2+} , АТР-залежних іонних помп, іонних обмінників і уніпортерів) є необхідним для подальшого вивчення біохімічних механізмів електро- та фармакомеханічного спряження в м'язах, зокрема в гладеньких м'язах. Крім того, результати такого пошуку можуть бути перспективними і в практичному аспекті. Селективні високоафінні оборотні ефектори, які здатні модифікувати активність окремих іонотранспортувальних систем, можуть бути своєрідними молекулярними «платформами» для створення фармакологічних препаратів нового покоління з метою корегування контрактильної функції гладеньких м'язів у разі її порушення за патологічних станів.

Для застосування з науковою, а у перспективі і практичною метою, у відділі

біохімії м'язів останніми роками активно вивчаються саме *каліксарени*, які синтезовано в Інституті органічної хімії НАН України під керівництвом чл.-кор. НАН України В. І. Кальченка.

Каліксарени – синтетичні макроциклічні олігомери фенолів, з'єднані метиленовими групами, які мають чашоподібну будову та функціоналізовані різними хімічними групами. Такі структурні особливості каліксаренів, як *стерична гнучкість, варіативна кількість гідрофобних порожнин, здатність специфічно розпізнавати різноманітні сполуки та утворювати нековалентні супрамолекулярні комплекси з біологічно важливими молекулами та іонами* роблять їх перспективними для дизайну нових лікарських препаратів. На сьогодні описано багато біологічних властивостей каліксаренів: їм притаманна *бактерицидна, антивірусна, антитромботична, протипухлинна активність, вони використовуються як транспортери лікарських препаратів, а також як інгібітори ензимів, можуть впливати на біохімічні та фізико-хімічні властивості мембран*. Безперечними перевагами *каліксаренів* є низька вартість простих, але ефективних методів синтезу цих сполук, можливість одержувати продукт високого ступеня очистки. Крім того, ці сполуки мають *невелику токсичність та імуногенність*.

Враховуючи структурні та фізико-хімічні властивості каліксаренів, С. О. Костерін висловив припущення, що вони можуть бути ефекторами мембранозв'язаних іонотранспортувальних АТРазних систем. Тому одночасно з дослідженням з'ясування біохімічних і фізико-хімічних механізмів спряження збудження і скорочення в гладеньких м'язах (переважно на прикладі гладеньких м'язів матки) у відділі біохімії м'язів досліджують механізм дії *каліксаренів на системи іонного транспортування в субклітинних структурах гладеньких м'язів*.

У співпраці зі співробітниками Інституту органічної хімії НАН України було розроблено біохімічні технології, необхідні для пошуку, вивчення властивостей та механізму дії нових біологічно активних оборотних ефекторів (на прикладі каліксаренів, зокрема калікс[4]-аренів) – потенційно можливих регуляторів трансмембранного обміну іонів, перш за все, іонів Ca в гладеньких м'язах матки та процесу «скорочення–розслаблення» останніх [29].

Так, було показано, що каліксарен С-91 стимулював накопичення іонів Са в мітохондріях, але практично не впливав на активність кальцієвих pomp CP та сарколеми. В той самий час калікс[4]арени С-97, С-99 і С-107 є ефективними інгібіторами ензиматичної активності Na^+, K^+ -АТРази, практично не впливаючи на активність Mg^{2+} , АТРази.

Доведено, що каліксарен С-90 цілком може бути селективним інгібітором $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРази плазматичної мембрани клітин міометрія, в той самий час ефект цього каліксарену на інші АТР-гідролази плазматичної мембрани практично відсутній. Одержані експериментальні дані важливі для досліджень впливу калікс[4]арену С-90 на молекулярні і мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са в гладеньком'язових клітинах, для вивчення ролі Ca^{2+} -помпи плазматичної мембрани в контролі електро- та фармако механічного спряження в міоцитах. Цей каліксарен є перспективним (окремо чи разом з окситоцином) як фармакологічний препарат – регулятор скоротливої активності матки за її патологічних станів [30].

Встановлено, що в основі високоефективного інгібування каліксареном С-107 на Na^+, K^+ -АТРази є кооперативний ефект просторово орієнтованих фосфатовмісних груп, які розташовані на верхньому вінці каліксаренової «чаши». Також вперше встановлено, що самі калікс[4]арени С-107, С-91, С-160 здатні гідролізувати АТР.

Співробітники відділу біохімії м'язів також вперше дослідили специфічність дії та кінетичні закономірності впливу калікс[4]аренів на скоротливу систему гладеньких м'язів матки. Продемонстровано, що калікс[4]арени С-97 і С-99 інгібують АТР-гідролазну активність актоміозину та субфрагмента-1 міозину міометрія, в той самий час каліксарен С-107 в однаковій мірі активує АТР-гідролазу як актоміозину, так і субфрагмента-1 міозину. Із використанням методів комп'ютерного моделювання розбудовано молекулярну модель комплексоутворення між субфрагментом-1 міозину і каліксареном С-97. З'ясовано структурні міжмолекулярні взаємодії каліксарену із субфрагментом-1. Одержані експериментальні результати дають підстави вважати, що однією з мішеней дії калікс[4]арену С-97 на скоротливий комплекс гладенького м'яза є саме голівка міозину [31, 32].

Отже, недаремно впродовж останніх 10 років похідні каліксаренів, особливо водорозчинні і амфільні, стали об'єктом зацікавленості з боку біологів. Ця зацікавленість обумовлена тим, що каліксаренам притаманна, як ми зазначили вище, антибактеріальна, протипухлинна, противірусна, антитромболітична, мембранотропна активність. У багатьох дослідженнях різних авторів, у тому числі і співробітників відділу біохімії м'язів, показано, що каліксарени також здатні зв'язувати протеїни, селективно інгібувати або активувати певні ензими. І тому, на думку цих дослідників, каліксарени, особливо ті, які мають на верхньому або нижньому ободі макроциклічної платформи біологічно активні функціональні групи, можуть бути перспективними сполуками для лікування багатьох захворювань.

Резюмуючи результати роботи відділу біохімії м'язів, проведені під науковим керівництвом академіка НАН України С. О. Костеріна за останнє десятиліття, слід зазначити наступне: у відділі накопичено великий експериментальний матеріал, який, передусім, є дуже важливим для розуміння біохімічних і біофізичних механізмів іонного (перш за все, кальцієвого) контролю функціонування гладеньких м'язів як складної рецепторної електромеханічної системи. Одержані результати є також перспективними в практичному аспекті: вони дають поштовх для створення нових нетоксичних або малотоксичних оборотних ефекторів, таких як каліксарени, які є селективними і високоафінними регуляторами (активаторами або інгібіторами) каталітичної та транспортної активності різних АТР – гідролаз. Такі ефектори можуть виконувати функцію «супрамолекулярних платформ» для створення ліків нового покоління, які потенційно спроможні нормалізувати активність АТР-гідролазних систем у разі їх порушень за різних патологічних станів (гіпо- та гіпертонусі матки, гіпо- та гіпертензії, порушенні моторики шлунково-кишкового тракту тощо) [33].

Таким чином, зусилля співробітників відділу біохімії м'язів (від 1925 р. і дотепер) були спрямовані на дослідження енергетичних і транспортувальних систем, ензиматичних механізмів транспортування іонів кальцію і регуляції їх дії в структурі м'язового волокна за різних функціональних станів, пов'язаних

як з активною діяльністю (робота, різні види тренування), так і з порушенням її за патології. Такі дослідження є істотно важливими як для з'ясування науково обґрунтованих шляхів підвищення працездатності нормально функціонуючих м'язів, так і для пошуку нових препаратів, які б нормалізували процеси обміну речовин у патологічно змінених м'язах.

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

*Р. П. Виноградова, В. М. Данилова,
С. П. Юрасова*

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

Статья посвящена научно-практической деятельности отдела биохимии мышц Института биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины в контексте истории его создания и развития. Приведены важные результаты исследований и практических достижений в области биохимии мышц.

Ключевые слова: биохимия мышц, АТФ, креатинфосфат, Ca²⁺-АТРаза, Ca²⁺-транспортные системы.

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

*R. P. Vynogradova, V. M. Danilova,
S. P. Yurasova*

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

The article focuses on scientific and practical activity of the Department of Muscle Biochemistry of the Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine in the context of its foundation and development. Main findings and practical achievements in the area of muscle biochemistry are summarized and discussed.

Key words: muscle biochemistry, creatine phosphate, АТФ, Ca²⁺-АТРаза, Ca²⁺-transport systems.

References

1. Palladin OV. Chemical dynamics of muscles. *Usp Biol Khim.* 1925; 2: 3-23. (In Russian).
2. Palladin OV. Biochemistry of muscle contraction. *Usp Sovrem Biol.* 1937; 7: 394-406. (In Russian).
3. Ferdman DL. Biochemistry of phosphorus compounds. Kiev: Gosmed-izdat, 1935; 192 p. (In Russian).
4. Ferdman DL. Metabolism of phosphorus compounds. M.-L.: Medgiz, 1940; 254 p. (In Russian).
5. Department of muscle biochemistry. Palladin Institute of Biochemistry. Naukova Dumka. K.: 1975; 131-154. (In Russian).
6. Ferdman DL, Mestechkina AY, Semenov MV. The effect of adenosine triphosphate on the process of muscle atrophy. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1950; 75(4-6): 757. (In Russian).
7. Ferdman DL, Mankovskiy BN, Slonimskaya VM, Mestchkina AY. Treatment of progressive muscular dystrophy with adenosine triphosphate preparations. *Vracheb. Delo.* 1951; 1: 21-27. (In Russian).
8. A.C. USSR 97235, 102/17-92/446905. Method for treatment of progressive muscular dystrophy. Mankovskiy BN, Slonimskaya VM, Ferman DL. Appl. 26.06.1952, publ. 1954, Bul. No 2. (In Russian).
9. Kosterin SO, Kursky MD. Davyd Lazarovych Ferdman – the person, scholar and pedagogue. His scientific school (On the centenary of his birth). *Ukr Biokhim Zhurn.* 2002; 74(6): 5-18. (In Ukrainian).
10. A.C. 207348 SU, A61K 30h, 2/04. Method for obtaining of adenylic acid. Nechyporenko ZYu. Applicant and patent owner: Institute of biochemistry of AS of UkrSSR. Appl. 09.01.1967; publ. 22.12.1967, Bul. No 2. (In Russian).
11. Vynogradova RP. Nechyporenko Zinaida Yuriiivna. On her 100th Birthday. *Ukr Biokhim Zhurn.* 2010; 82(3): 112-113. (In Ukrainian).
12. Ferdman DL, Frenkel SR, Silakova AI. Glutamine in tissues of the animal body. *Biokhimiya.* 1942; 7(1-2): 43-58. (In Russian).
13. Ferdman DL, Silakova AI. Glutaminase in muscles. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1953; 92(5): 1011-1014. (In Russian).

14. Vynogradova RP. Hanna Ivanivna sylakova – a Bright Personality, scientist and Pedagogue by Vocation. On the 100th Anniversary of her Birth. *Ukr Biokhim Zhurn.* 2008; 80(6): 111-124. (In Ukrainian).
15. Ferdman DL. Biochemistry of muscular disorders. K.: AS of UkrSSR. 1953; 68 p. (In Russian).
16. Kurskyy MD. Department of the Biochemistry of Muscles. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1995; 67(3): 59-69. (In Ukrainian).
17. Kosterin SO. Department of chemical kinetics. *Ukr Biokhim Zhurn.* 1995; 67(3): 70-75. (In Ukrainian).
18. Department of muscle biochemistry. Palladin Institute of Biochemistry (1925–2005). On the 120th anniversary of academician Palladin OV (1885 – 2005). Ed. SV Komisarenko. K.: NAS of Ukraine, 2005; 145-156. (In Ukrainian).
19. Kurskyi MD, Baksheev MS. Biochemical mechanism of serotonin action. K.: Naukova Dumka. 1974; 296 p. (In Russian).
20. Vynogradova RP, Danilova VM. Laureates of the O. V. Palladin Prize of NAS of Ukraine of 1975-1976. *Ukr Biokhim Zhurn.* 2012; 84(3): 121-130. (In Ukrainian).
21. Kurskyi MD, Mikhailenko YeT, Fedorov AN. Calcium transport and function of smooth muscles. K.: Naukova Dumka. 1981; 172 p. (In Russian).
22. Kurskyi MD, Kosterin SA, Vorobets ZD. Regulation of intracellular calcium concentration in muscles. K.: Naukova Dumka. 1987; 144 p. (In Russian).
23. Kondratiuk TP, Kurskyi MD. Second messenger systems and function of smooth muscle. K.: Naukova Dumka. 1992; 258 p. (In Russian).
24. A.C. 1052235 SU, 3A61 K 35/60. Method for obtaining of adenosine-5'-monophosphate. Kurskyi MD, Tugai VA, Epshtein LM, Pushkina II. Applicant and patent owner: Institute of biochemistry of AS of UkrSSR, Pacific Research Institute of Fisheries and Oceanography. Appl. 12.02.81; publ. 07.11 .83; Bul. No 41. (In Russian).
25. A.C. 1162814 SU, 4 C O 7 H 19/20. Method for obtaining of inosine-5'-monophosphate. Kurskyi MD, Tugai VA, Sakhnenko IV, Akulin VN, Epshtein LM. Applicant and patent owner: Institute of biochemistry of AS of UkrSSR, Pacific Research Institute of Fisheries and Oceanography. Appl. 25.11.82; publ. 23.06.85, Bul. No 23. (In Russian).
26. Kosterin SA. Calcium transport in smooth muscle. Kiev: Naukova dumka, 1990; 216 p. (In Russian).
27. Kosterin SA., Burdyga TV, Fomin VP, Grover AK. Mechanisms of Ca²⁺ transport in myometrium / Control of Uterine Contractility. Eds. RE Garfield, TN Tabb. CRC, Boca Raton, FL, 1994; 129-154.
28. Kosterin SO. Kinetics and energetics of Mg²⁺,ATP-dependent Ca²⁺ transport in the plasma membrane of smooth muscle cells. *Neurophysiology.* 2003; 35(3/4): 187-200.
29. Kalchenko VI, Cherenok SO, Kosterin SO, Lugovskoy EV, Komisarenko SV, Vovk AI, Tanchuk VY, Kononets LA, Kukhar VP. Calixarene Phosphonous Acids: Synthesis and Biological Activity. Special Issue: 19th International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC – 2012), Rotterdam, 8–12 July, 2012. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* 2013; 188(1-3): 232-237.
30. Veklich TA, Shkrabak AA, Slinchenko NN, Mazur II, Rodik RV, Boyko VI, Kalchenko VI, Kosterin SA. Calix[4]arene C-90 selectively inhibits Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase of myometrium cell plasma membrane. *Biochemistry (Mosc).* 2014; 79(5): 417-424.
31. Komisarenko SV, Kalchenko VI, Kosterin SA, Lugovskoy EV, Labyntseva RD, Cherenok SO, Bevza OV. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids -promising nanoeffectors of biochemical processes. In: Nanosystems and nanomaterials: research in Ukraine. Ed. AG Naumovets. K.: Akadempriodika. 2014; 455-473. (In Russian).
32. Labyntseva RD., Bevza OV, Lytvyn KV, Borovyk MO, Rodik RV, Kalchenko VI, Kosterin SO. Calix[4]arene C-90 and its analogs activate ATPase of the myometrium myosin subfragment-1. *Ukr Biochem J.* 2016; 88(5): 48-61.
33. Department of Muscle Biochemistry. Palladin Institute of Biochemistry. Ed. SV Komisarenko. K.: FOP Moskalenko O.M., 2015. 192 p. (In Ukrainian).

Received 17.12.2016