

9. Скок В.И. Вегетативна нервова система: знахідки та гіпотези / В.И.Скок // Фізіол. журн. - 2002. - Т.48, № 2. - С. 14.

10. Фармакологічна блокада серцевих і ентеральних гангліїв шлунка новим парасимпатолітиком / І.М.Ремізов, Т.В.Берегова, С.Д.Гройсман, М.М.Харченко, О.Е.Пурниць, В.І.Скок // Фізіол. журн. - 1999. - Т.45, № 4. - С. 61-68.

11. Скок В.И. Нервно-мышечная физиология / В.И. Скок, М.Ф.Шуба. - Київ : Наукова думка. - 223 с.

#### Резюме

**Клименко Л.О.** Наукова спадщина академіка В.І. Скока.

Охарактеризовано творчий портрет В.І. Скока - засновника нового наукового напрямку в Україні - фізіології вегетативних гангліїв. Описані його дослідження і отримані результати. Наведено висловлювання про нього колеги і учнів.

**Ключові слова:** нейрофізіологія, фізіологія автономної нервової системи, вегетативні ганглії.

#### Резюме

**Клименко Л.О.** Научное наследие академика В.И. Скока.

Характеризуется творческий портрет В.И. Скока - основоположника нового научного направления в Украине - физиологии вегетативных ганглиев. Описаны его исследования и полученные результаты. Приведены высказывания о нем коллег и учеников.

**Ключевые слова:** нейрофизиология, физиология автономной нервной системы, вегетативные ганглии.

#### Summary

**Klimenko L.A.** Scientific legacy of academician V.I. Skok.

The author shows human and scientific features of V.I. Skok - founder of new scientific direction - physiology autonomic ganglion, and gives a description of his research and research findings. The author also cites sayings about him spoken out by his colleagues and disciple.

**Key words:** neurophysiology, physiology autonomic nervous system, autonomic ganglion.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Н.К. Казимірко

УДК 612 (092С)

## ІСТОРИКО-НАУКОВИЙ АНАЛІЗ МЕМБРАНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У КИЇВСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Т.В. Рибальченко, С.М. Опанасенко,  
М.Е. Держинський

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

#### Вступ

Історико-науковий аналіз тенденцій розвитку будь-якої науки на певних історичних етапах завжди є актуальним, оскільки він дозволяє з позиції сучасного її розвитку висвітлити досягнення, прорахунки і перспективи. Важливим є також висвітлити вплив суспільства на діяльність наукової інтелігенції в тій чи іншій галузі науки. Аналіз джерел літератури приводить до висновку, що процес розвитку мембранології у Київському університеті, розпочинається з електрофізіологічних досліджень В.Ю. Чаговця [29, 30] і Д.С. Воронцова [3, 4, 7] і стимулювався П.Г. Костюком впровадженням у дослідження клітини мікроелектродів [8, 9] та успіхами у вивченні хімічного складу і молекулярної організації мембран [2, 23, 34, 35]. Широка популярність біологічних і штучних ліпідних мембран як предмету досліджень в біохімії, біофізиці, фізіології і інших галузях біологічних наук, з одного боку, стимулює мембранологічні дослідження, а з другого - гальмує автономізацію мембранології як окремої фундаментальної науки.

В той же час мембрани є всюдисущими клітинними структурами. Без них не змогла б утворитися клітина, без їх прямої чи опосередкованої участі не відбувається жодного процесу в клітині і багатьох процесів, що відбуваються у позаклітинному просторі. Мембрани першими сприймають пасивні, отруйні, лікувальні і інші біологічно-активні речовини, зміни тиску, температури, випромінювання і ін. Мембрани взаємодіють з інфор-

монами і утилізонами, чітко їх "класифікують", що є початком трансформації енергії зовнішніх і внутрішніх сигналів в енергію біологічного збудження [23, 34].

#### Методи досліджень

У роботі використані порівняльно-історичні і предметно-логічні методи, використані архівні матеріали, метод історико-наукового аналізу визначних фундаментальних праць мембранологічного спрямування.

#### Отримані результати та їх обговорення

Наші знання про мембрани досить "молоді" у порівнянні, наприклад, з дослідженнями клітини, перші згадки про яку сягають сивої давнини (Роберт Гук, 1665). Клітинна теорія бере свої витoki з 17-го століття - за майже 200 років до створення теорії клітинних мембран з метою пояснення як і чим клітина відокремлена від зовнішнього світу. Поняття про біологічні мембрани сформоване на підставі ідей Бернара, Неггелі, Маттеучі, Дюбуа-Раймона, Гельмгольца, Германа, Пфєффера у другій половині 19 ст [23]. Вважається, що саме поняття мембрани як напівпроникного поверхневого шару клітини сформулював Пфєффер у 1890 р. У першій половині 19 ст. завдяки роботам Оствальда, Овертона, Гортєра і Гренделя, Фріке, Данієлі і Давсона, Робертсона були запропоновані різні моделі молекулярної організації мембран, основою яких є бімолекулярний ліпідний шар, покритий з обох боків білками, які утворюють і білкові пори. Оскільки під електронним мікроскопом усі мембрани мали однаковий вигляд, Робертсон, використовуючи "бутербродну" модель Данієлі-Давсона-Стейна, сформулював (1964) унітарну модель молекулярної організації мембрани [23, 33].

У наступному десятиріччі були запропоновані різні моделі структури мембран, усі вони були згодом відхилені дослідженнями, проведеними більш чутливими фізико-хімічними методами. Але вони стали важливими підвалинами для створення "рідинно-мозаїчної" моделі молекулярної організації мембран [34, 35]. Ця модель і в наш час залишається основною робочою гіпотезою структури біологічних мембран.

Рідинно-мозаїчна модель (рідинна - бо її ліпіди знаходяться в рідкому стані, мозаїчна - бо білки не займають усієї площі бімолекулярного ліпідного шару, а ніби вкраплені, інкорпоровані, інкру-

стовані в ліпідний матрикс, створюючи "мозаїку") постулює, що основою (матрицею) біологічної мембрани є подвійний ліпідний шар із фосфоліпідів, холестеролу і гліколіпідів, в який занурені білки з різними ферментативними, рецепторними, каналними та іншими активностями. За [34, 35] бімолекулярний ліпідний шар є двовимірною рідиною, окремі молекули якої рухаються в межах моношару з коефіцієнтом дифузії біля  $10^8$  см<sup>2</sup>. сек<sup>-1</sup>. Що стосується трансбішарового руху ліпідів (фліп-флоп - переходів), то за своїми значеннями вони дуже відрізняються в різних мембранах. За рідинно-мозаїчною моделлю мембран ліпідний матрикс (бішар) визначає структурні і бар'єрні властивості біологічних мембран, а білки забезпечують більшість мембранних функцій, в т.ч. ферментативні і рецепторні функції [18, 23, 34].

*Хронологія.* Першими мембранологічними дослідженнями у Київському університеті були електрофізіологічні дослідження. Засновниками цього напрямку в університеті стали В.Ю. Чаговець (завідувач кафедри фізіології) Д.С. Воронцов - (завідувач відділу загальної фізіології у 1945 - 1956 рр.) і його учень П.Г. Костюк, завідувач того ж відділу з 1956 по 1960 р. [7, 10, 11, 25]. Д.С. Воронцов ще у 20-х роках минулого сторіччя, підтримуючи іонну концепцію подразнення В.Ю. Чаговця [9, 30], зробив висновок, що процеси збудження відбуваються за участю плазматичної мембрани клітин: "більшість теорій збудження і подразнення основну увагу зосереджують на процесах, які відбуваються в поверхневих частинах клітини" [13]. Його погляди на мембрану як апарат подразнення клітини співпадали з поглядами А. Ходжкіна і А. Хакслі про підвищення проникності мембрани нервових волокон для іонів Na<sup>+</sup>. (Пізніше вони сформулювали мембранну теорію збудження). На той час ідеї Д.С. Воронцова мали як прихильників (Д.Л. Рубінштейн), так і противників (Д.М. Насонов та І.С. Беріташвілі). На Гагрській конференції (1949), присвяченій дослідженню біоелектричних потенціалів, ідеї Д.С. Воронцова здобули істотну перевагу.

З 1956 по 1960 рік відділ загальної фізіології очолив П.Г. Костюк (пізніше - один із найвидатніших мембранологів - електрофізіологів світу [10, 11]). Ще у 1954 р. він вперше у Київському університеті (і у СРСР в цілому) застосував метод внут-

рішньоклітинного відведення біопотенціалів. Створивши своїми руками мікроелектродну методику [8, 9], П.Г. Костюк першим серед усіх електрофізіологів СРСР експериментально довів, що єдиною структурою клітини, яка генерує електричні потенціали, є плазматична мембрана. Високу роздільну здатність мікроелектродної техніки він показав при дослідженні електричних потенціалів окремих нейронів спинного мозку, що стало основою його "революційної" доповіді на II Гагрській конференції (1956) і увійшли до першої в Україні "мембранної" монографії "Двухнейронная рефлекторная дуга" [10].

В загальному за період з 1945 по 1960 р. основна увага науковців електрофізіологів університету була зосереджена на вивченні електротонічних потенціалів, механізмів генерації біоелектричних потенціалів клітин, на фізико-хімічній природі збудження нервових і м'язових клітин та секреторних клітин органів травлення. Ці фундаментальні дослідження мембранних механізмів генерації біоелектричних потенціалів проведені учнями і колегами Д.С. Воронцова і П.Г. Костюка: С.І. Фудель-Осипова, В.І. Скок, Т.М. Мамонець, І.П. Семенютін, З.О. Сорокіна, С.Д. Ковтун та ін. Завдяки роботам Д.С. Воронова і П.Г. Костюка та їх учнів і колег Київський університет став одним із провідних електрофізіологічних центрів країни [26].

З 1961 по 1981 рік мембранологічний напрямок фізіологічних і біофізичних досліджень в університеті очолював П.Г. Богач [15, 26]. Розвиваючи уже традиційний електрофізіологічний напрямок досліджень живого, науковці університету більше уваги стали надавати вивченню електричних процесів в клітинах органів травлення і ролі іонів, зокрема іонів кальцію, в цих процесах [26]. Електрофізіологами університету вивчені повільні електричні хвилі, пікові потенціали і спонтанна електрична активність гладких м'язів шлунково-кишкового тракту та роль у цих процесах неорганічних іонів, зв'язок процесів збудження і скорочення м'язів, нервова і гуморальна регуляція електрогенезу секреторних клітин шлунку і підшлункової залози.

З 1985р. у електрофізіологічних дослідженнях університету акцентується увага на ролі іонних каналів у механізмах електрогенезу та молекулярних механізмах реалізації ефектів біологічно-

ативних речовин (переважно гормонів, нейромедіаторів, анестетиків, регуляторних пептидів і простагландинів) на електричні параметри клітин шлунку, кишечника і підшлункової залози [26]. Більше уваги приділяється молекулярним механізмам гормональної регуляції секреції і скоротливої активності клітин органів травлення. З'ясовуються роль кальмодуліну, цАМФ, внутрішньоклітинних мембранних компартментів у цих процесах. Встановлена роль низькоселективних катіонних каналів,  $Ca^{+}$  - каналів та  $Ca^{2+}$  - залежних іонних каналів в процесах секреції. Важливий внесок у ці дослідження зробили насамперед Г.М. Чайченко (завідувач кафедри фізіології людини і тварин) і І.С. Магура (керівник відділу загальної фізіології за сумісництвом), а також низка дослідників: В.К. Рибальченко, П.М. Шевчук, М.О. Каплуненко, Л.А. Підгорна, З.Д. Скрипнюк, Ф.В. Бурдига, П.Ф. Пелюх, Н.Г. Піскорська, Ж.П. Смирнова, С.Д. Ковтун, М.І. Шульга, К.І. Несен.

Із аналізу електрофізіологічних досліджень, проведених в університеті з 1945р. по 1995р. видно, що зростає зацікавленість участю іонів  $Ca^{2+}$  в генерації електричних процесів на плазматичній мембрані гладком'язових клітин. Можна вважати, що в кінці 70-х років минулого сторіччя з завершення дисертаційних робіт аспіранта М.Ю. Клевця і асистента В.К. Рибальченка [6, 24] набуває автономії "ера кальцію" в електрофізіологічних дослідженнях гладких м'язів науковцями Київського університету. Вперше було встановлено, що іони  $Ca^{2+}$  є не тільки переносниками електричних зарядів, а й регуляторами проникності плазматичної мембрани міоцитів органів травлення до іонів  $K^{+}$ ,  $Na^{+}$  і  $Cl^{-}$ , одночасно з зарубіжними авторами [1, 31] охарактеризовані іони  $Mn^{2+}$  як блокатори  $Ca^{2+}$ -канали у гладких м'язах та ін.

У кінці 80-х років мембранологічні дослідження значно розширюються, що частково пов'язано з візитом до університету директора Інституту біоорганічної хімії АН СРСР Ю.В. Овчиннікова на запрошення П.Г. Богача. Передача кількох приладів з Інституту біоорганічної хімії до Київського університету дало можливість досліджувати хімічний склад мембран, їх ферментативну активність, створювати ліпідні моделі біологічних мембран. У останньому університетські дослідники завдя-

чують відомому електрохіміку Дніпропетровського хіміко-технологічного університету О.С. Ксьонжеку. Засновником цього розширеного напрямку мембранологічних досліджень став учень П.Г. Богача доцент кафедри біофізики, випускник Московського державного університету В.К. Рибальченко.

Першим організаційним кроком у дослідженні молекулярної організації мембран було створення науково-навчальної лабораторії "Структура і функції мембран" у 1979 р. Як на той період матеріально-технічне забезпечення лабораторії сягало світового рівня. Лабораторія мала електронний мікроскоп, методи моно- і бімолекулярних мембран, ультрацентрифуги, хроматограф, спектрометри. Згодом [26] лабораторія набула наукового статусу (з 1990 р. - лабораторія мембранології, зараз - науково-дослідний сектор мембранології і цитології) і проводила комплексні дослідження з молекулярної організації мембран, їх ферментативної активності, зв'язування регуляторних пептидів і їх мембранотропної активності, трансмембранних транспортних процесів, реконструкції мембран [5, 12, 13, 16-22]. Досягненням лабораторія мембранології завдячує основним науковцям, які виконували і захищали кандидатські і докторські дисертації: Г.В. Островська, В.І. Карамушка, П.В. Погрібний, Б.Р. Могилевич, Т.В. Рибальченко, А.В. Бичко, І.В. Харчук, І.В. Белінська, С. В. Яблонська, О.М. Філінська та ін.

*Важливі етапи досліджень.* Першим важливим етапом більш ніж 100-річних досліджень мембранологів Київського університету стали дослідження завідувача кафедри фізіології В.Ю. Чаговеця. Ще у студенські роки він займався дослідженнями впливу фармакологічних речовин на біопотенціали м'язів. Спираючись на теорію електролітичної дисоціації С. Арреніуса (1887 р.), В.Ю. Чаговець вперше у світі показав, що причиною виникнення біоелектричних потенціалів є просторовий розподіл негативних і позитивних зарядів в клітині. Обчисленні за формулою Нернста дифузійні потенціали мали величини того ж порядку, як і отримані в експериментах на живих тканинах. Продовжуючи свої дослідження, В.Ю. Чаговець у 1903 р. захищає докторську дисертацію [29], а через три роки публікує "Електрофізіологію нервного імпульса" [30]. У цих

фундаментальних працях В.Ю. Чаговець сформулював свою конденсаторну теорію подразнення електричним струмом нервів і м'язів, яка не втратила свого значення і сьогодні.

В.Ю. Чаговець вважав, що поверхня живої протоплазми вкрита напівпроникною мембраною (тепер плазматична мембрана), яка при пропусканні електричного струму заряджається негативно ззовні, а позитивно з внутрішнього боку. Після досягнення критичного значення такого потенціалу виникає процес збудження [29, 30]. Розвиваючи теорію Чаговеця, доцент кафедри фізіології В.В. Правдич-Немінський вивчав електричні явища нервів і м'язів струнним гальванометром і вперше у світовій науці показав, що електричні реакції кори мозку є хвилями різної частоти [32]. Він слідом за В.Я. Данилевським зареєстрував електроенцеелограму, що і у наш час має важливе значення в клінічній медицині.

Наступним важливим етапом стали дослідження Д.С. Воронцова і П.Г. Костюка в 1946-1960 рр. Визначаючи пріоритетну роль плазматичної мембрани і розвиваючи іонну теорію подразнення, вчені вперше встановили, що нерв, який втратив збудливість під впливом неорганічних катіонів, відновлюється постійним електричним струмом, чим передбачали існування у плазматичній мембрані потенціалзалежних іонних каналів. Вивчення електротонічних явищ у спинномозкових корінцях дало можливість зрозуміти механізми передачі електротонічних потенціалів по нерву [3, 4]. На підставі вивчення природи гальмування і збудження нервів було висунуте припущення про наявність збудливих і гальмівних синапсів.

Застосувавши вперше в країні мікроелектронну техніку, П.Г. Костюк отримав переконливі результати: при гальмуванні мотонейронів розвивається гіперполяризаційний гальмівний постсинаптичний потенціал. Ці роботи значно випереджали час, ідеї їх авторів були у безкомпромісному конфлікті з ідеями "немембранного" електрогенезу [14] і отримали переконливу перемогу на I і II Гагрьських конференціях у 1949 і 1956 рр. Геніальні на той час роботи П.Г. Костюка ввійшли в його кандидатську ("Адаптація нерва к постепенно нарастающему электрическому току", 1949) і докторську ("Центральное торможение в простейшей рефлекторной дуге", 1956) дисертаціях. Ре-

зультати методичних розробок і фундаментальних досліджень узагальнені у монографіях "Двухнейронная рефлекторная дуга" і "Микроэлектродная техника", які 1960 р. були відзначені премією ім. І.П. Павлова АН СРСР. Важливим також були і дослідження властивостей нейронів зірчастого ганглію, проведені В.І. Скоком, які стали темою його кандидатської дисертації (1962).

Після переходу Д.С. Воронцова і П.Г. Костюка до Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР акцент електрофізіологічних досліджень у Київському університеті змістився з нервової на гладком'язову тканину. З 1961 р під науковим керівництвом П.Г. Богача науковці університету, продовжуючи традиційні електрофізіологічні дослідження, вивчали роль неорганічних іонів у механізмах електрогенезу гладких м'язів різних видів тварин, зв'язок процесів збудження і скорочення міоцитів та вплив на ці процеси нервових і гуморальних факторів, електричну активність секреторних клітин шлунку і підшлункової залози, роль іонних каналів у електрогенезі, з'ясували молекулярні механізми реалізації ефектів анестетиків, регуляторних пептидів і простагландинів на міоцити і секреторні клітини. Важливим на цьому етапі мембранологічних досліджень є спроби з'ясувати роль кальмодуліну, внутріклітинних посередників, цитоскелету, внутрішньоклітинних пулів іонів  $Ca^{2+}$  (і як переносників зарядів, і як месенджерів),  $Ca^{2+}$ -залежних іонних каналів у скоротливій активності гладких м'язів і у секреторній активності ацинарних клітин підшлункової залози [1, 6, 24, 26]. За результатами досліджень захищено понад 15 кандидатських дисертацій.

Дослідження лабораторії структури і функції мембран з 1980р. дали можливість зрозуміти механізм кальцієвого гомеостазу гладком'язових клітин кишечника [22], встановлена регуляція  $Ca^{2+}$ -насосу кальмодуліном і окситоцином, запропонований маркерний фермент ПМ гладком'язових клітин окситоцин-чутлива,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -залежна АТФаза як основна компонента кальцієвого насоса [16, 22]. Розроблений спосіб імплантації фрагментів ПМ у штучні ліпідні бішари з реконструкцією іонної провідності. Показано, що ПМ притаманна власна поверхнева активність [5, 22].

Певні досягнення цього періоду роботи мали мембранологи університету і у методичному плані. Розроблені методи виділення

чистих фракцій ПМ міоцитів тонкого кишечника, очистки мембран термінальних цистерн саркоплазматичного ретикулуму від кальсеквестрину з використанням аламетицину і детергентів, блокування вуглеводнями каналів витоку  $Ca^{2+}$ , сформованих олігомерами  $Ca^{2+}$ -АТФазами ретикулуму [13, 16]. Ці надбання дали змогу встановити основні біохімічні закономірності у функціонуванні  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  - та екто-АТФаз плазматичної мембрани [16, 20], особливості амінокислотного складу мембранотропних регуляторів [12], вперше встановлена поверхнева активність пептидних біорегуляторів, їх взаємодія з штучним ліпідними і біологічними мембранами, що забезпечує безрецепторні їх ефекти [18].

Ці та інші дослідження дали можливість сформулювати "ліпідну" гіпотезу взаємодії пептидних гормонів з мембраною, набуття ними в гідрофобному мембранному матриці єдиної "фізіологічно активної" конформації. Лише в такому стані молекула пептиду може взаємодіяти з мембранними рецепторами, впливати на мембранні канали, ферменти і G-білки, змінювати розчинність мембранних ліпідів і, як наслідок, функціональний стан клітини [18, 21].

Окремим досягненням описаних мембранологічних досліджень є те, що на їх основі рідинно-мозаїчна модель молекулярної організації мембрани [34, 35] розвинута до миготливої моделі [17, 18]. Преваги миготливої моделі структури мембран полягають в тому, що ліпідний матрикс мембрани представляє собою не двовимірний, а тривимірний "розчинник" для мембранних білків. Мембранної поверхні як постійної поверхні поділу фаз не існує. Існує певним чином "розмита" в глибину погранична область мембрани, в межах якої рухаються латерально і вертикально молекули ліпідів. В останньому випадку шлях такого руху молекул фосфоліпідів перпендикулярно площині мембрани сягає 3-6 атомів вуглецю. В цій "розмитій" області плазматичної мембрани з таким же "успіхом" як гідрофільні частини власне мембранних компонентів локалізуються і компоненти глікокаліксу, зв'язані мембраною іони і регуляторні пептиди та інші біологічно активні речовини (БАР). Цим якраз і можна пояснити, чому на електронних фотографіях видно частково занурені в ліпідний матрикс білки, хоч умова максимізації числа водневих зв'язків між амінокислотними залишками при відсутності молекул води протирічить такій локалі-

зації білкової молекули. Тому на поперечних зрізах мембран ми "бачимо" білок, який не занурений в ліпідний матрикс, а локалізований на поверхні мембрани, обабіч якої молекули "вийшли" за межі усередненої поверхні на віддаль, яка сягає віддалі послідовно сполучених 3-6 атомів вуглецю.

В центрі ліпідного матриксу мембрани гідрофобні взаємодії між жирнокислотними залишками ліпідів двох моношарів не є постійними, а змінюються з частотою  $10^7 \cdot \text{сек}^{-1}$  не тільки паралельно, а й перпендикулярно площині мембрани. Це може приводити до утворення мініатюрних "вакуумів" (об'ємів з послабленими гідрофобними взаємодіями) в центрі гідрофобної зони матриксу, які на обидва боки мембрани можуть відкриватися тимчасовими "каналами", що утворюються внаслідок латеральної дифузії фосfolіпідів і мають діаметр, кратний діаметру однієї і більше молекул ліпідів. Такі тимчасові "вакууми" і "канали" можуть сприяти переміщенню через мембрану як гідрофільних, так і гідрофобних мембранних компонентів за типом "фліп-флоп", а також трансмембранному руху позамембранних речовин [17].

Через постійну латеральну і перпендикулярні до площини мембрани рухи її молекулярних, доменних і кластерних компонентів, мембрана не має чітких границь ні з боку цитоплазми, ні з боку позаклітинного матриксу. Обидві поверхні можна уявити як поверхню, що збурюється, вкрити брижами. В таких брижах гідрофільні голівки ліпідів то занурюються на різну глибину у гідрофобну зону плазматичної мембрани, то виходять на таку ж віддаль за межі усередненої поверхні мембрани. Це ж стосується і гідрофобних хвостів ліпідних молекул, частина яких завдовжки 3-6 атомів вуглецю тимчасово знаходиться близько до гідрофільних головок інших ліпідів, або зміщуються на таку ж віддаль в область розміщення жирнокислотних залишків молекул ліпідів іншого моношару. На такій збуреній поверхні ліпідів моношарів периферичні білки теж періодично занурюються в ліпідний матрикс на різну глибину, не змінюючи вихідні зв'язки з мембранними компонентами, а гідрофобні  $\alpha$ -спіралі (чи домени) молекул інтегральних білків і з боку N-кінця, і з боку C-кінця теж можуть тимчасово контактувати з гідрофільними головками ліпідів обох моношарів. Тобто, поверхня мембрани виглядає не як мозаїчна, коли частини

молекул усіх білків локалізовані на поверхні ПМ (мозаїка), а має вигляд ряботіння, коли одні і ті ж молекули білків частково (або повністю) поперемінно локалізовані то на рівні усередненої поверхні ліпідного матриксу, то вище чи нижче цього рівня [17].

Постійно збурені моношари мембрани сприяють вбудовуванню (інкрустації, інкорпорації) окремих молекул БАР і придбанню ними, можливо, єдиної фізіологічно активної конформації, в якій вони реалізують як рецепторні, так і безрецепторні ефекти. Конкретними результатами такої взаємодії можуть бути: більш ефективна взаємодія біорегулятора з специфічним рецептором, полегшення проникнення ефекторної молекули до гідрофобної ділянки рецепторів, утворення в мембрані тимчасових іон-провідних структур, безпосередня взаємодія з мембранозв'язаними білками і ферментами, в тому числі і з транспортними АТФазами, фосfolіпазою С, протеїнкіназою С, G-білками, локальні зміни фізико-хімічного стану ліпідного матриксу, що з одного боку, змінює активність мембранних ферментів, а з іншого - активність внутріклітинних процесів завдяки безпосередньому (безрецепторному) впливу на мембранні компоненти - продуценти внутріклітинних і внутримембранних месенджерів [17].

Що стосується "сусідства" плазматичної мембрани і глікокаліксу, то це нагадує два взаємодіючі гребінці, взаємодія зубців котрих (гліколіпідів, глікопротеїдів, протеогліканів) часто змінюється по глибині. Це дозволяє клітині змінювати свою форму без істотних змін молекулярної організації позаклітинного простору і, як наслідок, істотних змін кількості речовин в примембранному шарі. Таке розуміння молекулярної організації плазматичної мембрани дає можливість обґрунтовано переглянути поняття "фізіологічна концентрація" речовин [17]. Під "фізіологічною" потрібно розуміти ту концентрацію утилізонів (речовини, що несуть інформацію і використовуються в метаболізмі, наприклад, глюкоза), інформонів (речовини, що переносять лише інформацію, наприклад, гормон) та іонів, яка локалізована в "розмитій" поверхні мембрани завдяки різними типам (електростатичним, іонним, дипольним, гідрофобним і ін.) і різній силі (за глибиною) взаємодії їх з молекулами і надмолекулярними утвореннями мембрани і глікокаліксу. Така концентрація вказаних речовин "на мембрані", за попередніми підра-

хунками, перевищує їх концентрацію у кров'яному руслі.

Для становлення науки мембранології важливим є не тільки глибокі наукові пошуки, а й забезпечення високого рівня викладання відповідних курсів з структури і функції мембран. В цьому плані Україна має достатній досвід в написанні монографій і учбових посібників з мембранології. Першою монографією була "Молекулярная организация и ферментативная активность биологических мембран" (В.К. Рыбальченко, М.Д. Курский, 1977). Ця монографія ввійшла як учбовий посібник в програми Київського, Московського, Новосибірського і Ленінградського університетів. Цей факт свідчить не стільки на користь рівня цієї книги, скільки про відсутність на той час учбових посібників з мембранології. Автори не бажать заплутати читача і не переконують його в тому, що "ера друкування монографій з мембранології" почалась якраз з цієї книги. Досить назвати такі праці як "Транспорт сахаров через клеточные мембраны" (Н.Н. Никольский, А.С. Трошин, 1973), "Переокисное окисление липидов биологических мембран" (Ю.А. Владимиров, А.Н. Арчаков, 1972), "Общая физиология возбудимых мембран" (Б.И. Ходоров, 1975), "Биологические мембраны" (под ред. Д.С. Парсонса, 1979), "Биологическое окисление" (С.С. Кривобокова, 1971), "Ионная избирательность клеточных мембран" (А.А. Лев, 1975), "Действие физиологически активных соединений на биологические мембраны" (Л.А. Пирузян и др., 1974) та ін.. Проте, як видно із назв, в цих, високого рівня книгах, вирішуються окремі питання мембранології.

Першими навчальним посібниками з мембранології були "Структура и функции биологических мембран" П.Г. Богача, М.Д. Курського, М.Є. Кучеренка, В.К. Рибальченка (1981), "Основи електрофізіології" П.Г. Богача, М.Ю. Клевця, В.К. Рибальченка (1984). За ними були видані навчальні посібники, написані професором Московського університету О.О. Болдирєвим (або за його редакцією) "Биологические мембраны и транспорт ионов" (1985), "Введение в биохимию мембран" (1986), "Рецепторы клеточных мембран" (1987), В.І. Скоком, М.Ф. Шубою "Нервно-мышечная физиология" (1986), В.К.Рибальченком і М.М. Когановим "Структура и функции мембран"(1989), М.Д. Курським, С.М. Кучеренком "Біомембранологія" (1993).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

В навчальному процесі широко використовуються класичні монографії останніх 20 років минулого століття: "Липиды клеточных мембран" (Е.М. Крепс, 1981), "Механизмы электрической возбудимости нервной клетки" (П.Г. Костюк, О.А. Кришталь, 1981), "Механизмы электрической возбудимости нейрональной мембраны" (И.С. Магура, 1981), "Транспорт ионов через биологические мембраны и механизм действия физиологически активных веществ" (Б.А. Ташмухамедов, 1982), "Роль транспортных АТФаз в электромеханическом сокращении мышц" (О.В. Есырев, 1983), "Кальций и клеточная возбудимость" (П.Г. Костюк, 1986), "Химия биорегуляторных процессов" (В.П. Кухарь, А.И. Луйк и др., 1991) "Мембранотропна активність нейрогіпофізарних гормонів" (В.К. Рибальченко, Г.В. Островська, 1998) і ін. Таку ж мету переслідують і популярні видання: "Мембраны, молекулы, клетки" (Л.Д. Бергельсон, 1982), "Насосы и каналы клетки" (Е.А. Либерман, 1983), "Мембранология сегодня" (М.Д. Курский, 1984), "Жива електрика" (В.К. Рибальченко, Н.І. Конотопєць, 1990), "Генерація живої електрики" (В.К. Рибальченко, Н.І. Власенко, Б.П. Романюк, 1999) та інші.

Основні результати цього етапу дослідження у Київському університеті узагальнені в докторських дисертаціях В.К. Рибальченка ("Плазматическая мембрана гладкомышечной клетки: активный транспорт кальция, натрий-кальциевый обмен и реконструкция ионной проводимости," 1988) і Г.В. Островської ("Первинні механізми мембраномодуючої дії біорегуляторів природного і синтетичного походження", 2005), у двох монографіях і у 27 кандидатських дисертаціях.

#### Висновки

Підсумовуючи досягнення мембранологів Київського національного університету імені Тараса Шевченка за період з кінця позаминогого і за минуле століття, слід відмітити таке:

- розроблена конденсаторна теорія подразнення електричним струмом нервів і м'язів;
- вперше впроваджено мікроелектродну техніку як основний метод електрофізіологічних досліджень;
- встановлена адаптація нервів до електричного струму;
- розкриті механізми фізичного електротону;

Екологічні аспекти сучасної біології та медичної генетики

- передбачено існування збудливих і гальмівних синапсів;
- охарактеризовані повільні хвилі деполяризації гладких м'язів, іонний механізм їх електрогенезу і роль в скоротливих і секреторних процесах клітин органів травлення різних біорегуляторів, в т. ч. іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- вперше встановлені безрецепторні механізми ефектів біорегуляторів;
- модифікована рідинно-мозаїчна модель молекулярної організації мембран (двохвимірної) до миготливої (трехвимірної) моделі.

### Література

1. Богач П.Г. Об участии ионов кальция в мембранном механизме генерации потенциалов действия клеток гладких мышц / П.Г. Богач, В.К. Рыбальченко, Ю.Н. Волков / Биоф. мембран. - М.: Каунас, 1969. - С. 47 - 50.
2. Богач П.Г. Основы электрофизиологии / П.Г. Богач, М.Ю. Клевец, В.К. Рыбальченко - Киев: Выща школа, 1989. - 231 с.
3. Воронцов Д.С. Об анизотропической реакции спинномозговых корешков / Д.С. Воронцов // Физиол. журнал СССР. - 1951. - Т. 37, №2. - С. 152 - 164.
4. Воронцов Д.С. Электрическая реакция переднего корешка на антидромный импульс в нем / Д.С. Воронцов // Физиол. журнал СССР. - 1952. - Т. 38, №1. - С. 41 - 54.
5. Карамушка В.И. Взаимодействие фрагментов плазматических мембран гладкомышечных клеток с искусственными липидными мембранами : автореф. дис... канд. биол. наук / В.И. Карамушка. - Киев, 1983. - 20 с.
6. Клевец М.Ю. Механизмы действия адреналина, свойства гладких мышц кишечника : автореф. дис... канд. биол. наук / М.Ю.Клевец. - Киев, 1967. - 27 с.
7. Клименко Л.О. Наукова школа Данила Семеновича Воронцова / Л.О. Клименко // Проблеми екологічної та медично генетики і клінічної імунології. - Київ; Луганськ, 2010. - Вип 6. (102). - С. 368-378.
8. Костюк П.Г.. Микроелектродна техніка / П.Г. Костюк. - Киев: Наукова думка. - 2005. - 150 с.

9. Костюк П.Г.. Над океаном времени / П.Г. Костюк. - Київ: Наукова думка, 2005. - 202 с.
10. Кришталь О.О. Всесвітня слава науки і гордість українського народу - Платон Григорович Костюк / О.О. Кришталь, В.Ф. Сагач, А.М. Шевко // Фізіол. журнал. - 2010. - Т.56, № 4. - С. 3 - 9.
11. Лук'янець О.О. Пам'яті академіка П.Г. Костюка / О.О. Лук'янець// Фізіол. журн. - 2010. - Т. 56, №4. - С. 139-148.
12. Могилевич Б.Р. Роль ліпідного матриксу мембран у взаємодії регуляторних пептидів з мембраною : автореф. дис... канд. біол. наук / Б.Р. Могилевич. - Київ, 1995. - 24 с.
13. Островська Г.В. Дослідження дії вазопресину на мембрани ліпосом та везикул саркоплазматичного ретикулу / Г.В.Островська, С.І. Шевченко, Б.Р. Могилевич, В.К. Рыбальченко// Вісн. Київ. у-ту. Серія Біологія. - 1995. - Вип. 26. - С.81-86.
14. Пасынский А.Г. Биофизическая химия / А.Г. Пасынский. - М.: Высш. школа, 1963. - 432 с.
15. Петро Григорович Богач. Пам'ятні дати// Фізіол. журнал. - 2008. - Т.54, № 1. - С. 113 - 115.
16. Погребной П.В. Активация кальциемодулином окситоцин-чувствительной  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  - АТФазы и АТР-зависимого транспорта кальция плазматическими мембранами гладкомышечных клеток / П.В.Погребной, М.А.Солдаткина, В.К. Рыбальченко, Н.Е. Кучеренко// Докл. АН УССР. Серія Біологія. - 1987. - № 6. - С. 78-80.
17. Рыбальченко В.К. Миготлива модель молекулярної організації плазматичної мембрани / В.К. Рыбальченко, Г.В. Островська, Т.В. Рыбальченко, М.Є. Кучеренко// Доп. НАН України. Серія Біологія. - 2001. - № 7. - С. 149-152.
18. Рыбальченко В.К. Мембранотропна активність нейрогіпофізарних гормонів / В.К. Рыбальченко, Г.В. Островська. - Луганськ: Елтон - 2, 1998. - 84 с.
19. Рыбальченко Т.В. Біохімічні особливості безрецепторної міжклітинної сигналізації : автореф. дис... канд. біол. наук / Т.В. Рыбальченко. - Київ, 2002. - 16 с.



20. Рыбальченко В.К. Поверхностно-активные свойства диметилэтанолamina и его влияние на экто-АТФазную активность плазматических мембран / В.К. Рыбальченко, Н.В. Куликова, Г.В. Островская // Бюлл. эксп. биол. и медицины. - 1991. - Т. 110, № 2. - С. 157-159.

21. Рыбальченко В.К. "Липидная" гипотеза связывания окситоцина с плазматической мембраной гладкомышечной клетки / В.К. Рыбальченко // Докл. АН СССР. - 1990. - Т. 314, № 4. - С. 984-987.

22. Рыбальченко В.К. Плазматическая мембрана гладкомышечной клетки: активный транспорт кальция, натрий-кальцевый обмен и реконструкция ионной проводимости: автореф. дисс... д.биол.наук / В.К. Рыбальченко. - М., 1988. - 50 с.

23. Рыбальченко В.К. Молекулярная организация и ферментативная активность биологических мембран / В.К. Рыбальченко, М.Д. Курский - Киев: Наукова думка, 1977. - 211 с.

24. Рыбальченко В.К. Участие ионов кальция в трансмембранных электрических процессах клеток гладких мышц: дис... канд. биол. наук / В.К. Рыбальченко. - Киев, 1970. - 213 с.

25. Серков Ф.Н. Даниил Семенович Воронцов / Ф.Н. Серков - Киев: Наукова думка, 1986. - 126 с.

26. Сторінки історії і сьогодення / за ред. А.І. Масюка. - Київ: ВПЦ "Київський університет", 1995. - 47 с.

27. Ходжкин А. Нервный импульс / А. Ходжкин. - М.: Мир, 1965. - 126 с.

28. Костюк П.Г. Двухнейронная рефлекторная дуга / П.Г. Костюк - М.: Наука, 1959. - 225 с.

29. Чаговец В.Ю. Очерк электрических явлений на живых тканях с точки зрения новейших физико-химических теорий: дис... д.мед. наук / В.Ю. Чаговец. - СПб., 1903. - 307 с.

30. Чаговец В.Ю. Электрофизиология нервного процесса / В.Ю. Чаговец. - Спб, 1906. - 168 с.

31. Bulbring E. Effect of calcium, barium, and manganese on the action of adrenaline in the smooth muscle of guinea-pig taenia coli / E. Bulbring, T. Tomita // Proc. Roy. Soc. - 1969. - V. 172. - P. 121 - 136.

32. Pravidich-Neminsky V.V. Ein versuch der Registrierung der elektrischen Gehirnerscheinungen / V.V. Pravidich-Neminsky // Zbl. Physiol. - 1913. - V.27. - P. 951-960.

33. Robertson J. The ultrastructure of cell membranes and their derivatives / J. Robertson // Biochem. Soc. Symp. - 1959. - V. 16. - P. 3 - 43.

34. Singer S.J. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes / S.J.Singer, G.L. Nicolson // Science. - 1972. - V. 175. - P. 720 - 731.

35. Wallach D. Protein conformations in cellular membranes / D.Wallach, P. Zahler // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - V. 56. - P. 1552 - 1559.

#### Резюме

**Рибальченко Т.В., Опанасенко С.М., Держинський М.Е.** Історико-науковий аналіз мембранологічних досліджень у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка.

Проаналізовані мембранологічні дослідження науковцями Київського національного університету імені Тараса Шевченка з кінця позаминого століття. Охарактеризовані основні досягнення університетських науковців у дослідженні біологічних мембран.

**Ключові слова:** мембранологія, електрофізіологія, моделі молекулярної організації мембран.

#### Резюме

**Рыбальченко Т.В., Опанасенко С.Н., Держинский Н.Э.** Историко-научный анализ мембранологических исследований в Киевском национальном университете имени Тараса Шевченка.

Проанализированы мембранологические исследования в Киевском национальном университете имени Тараса Шевченка за период с конца 18 и за 20 столетие. Охарактеризованы основные достижения университетских исследователей в изучении биологических мембран.

**Ключевые слова:** мембранология, электрофизиология, модели молекулярной организации мембран.

#### Summary

**Rybalchenko T.V., Opanasenko S.M., Dzerzhynsky M.E.** An historical-scientific analysis of membranology researches in the Kyiv Taras Shevchenko National University.

Membranology researches in the Kyiv Taras Shevchenko National University were analyzed from 18-20 centuries. Describes the main achievements of university researches in the study of biological membranes.

**Key words:** membranology, electrophysiology, models of membrane organization membrane.

**Рецензент:** д.біол.н., проф. Б.П. Романюк