

ІСТОРІЯ БІОХІМІЇ

ЛАУРЕАТИ ПРЕМІЇ НАН УКРАЇНИ імені ПАЛЛАДИНА ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРОВИЧА 1975–1976 рр.

КУЗЬМА МИКИТОВИЧ ВЕРЕМЕЄНКО



У 1975 р. премії імені О. В. Палладіна був удостоєний Кузьма Микитович Веремеєнко, доктор біологічних наук, професор, керівник лабораторії біохімії Київського науково-дослідного інституту отоларингології МОЗ України за цикл робіт під загальною назвою: «**Біохімічні дослідження та впровадження в медичну практику протеолітичних ферментів і їх інгібіторів**», оформлених у двох монографіях.

Веремеєнко Кузьма Микитович (13.11.1922–28.02.2006) народився в селі Любечанинів Чернігівської області. Після закінчення школи у 1939 р. вступив до Київського медичного інституту. З жовтня 1939 до 1947 р. знаходився в лавах Червоної (Радянської) армії, з 1942 р. і до кінця Великої Вітчизняної війни був командиром артилерійської батареї у діючій армії. За бойові заслуги нагороджений орденами – Червоного прапора, Богдана Хмельницького III ступеня, Вітчизняної війни I ступеня, Червоної зірки та 20 медалями.

У 1947 р. Кузьма Микитович продовжив навчання в Київському медичному інституті, після закінчення якого вступив до аспірантури (1951–1953 рр.) Інституту біохімії АН УРСР.

Його керівником був акад. В. О. Беліцер. У 1954 р. К. М. Веремеєнко захистив кандидатську дисертацію «*Получение высокоочищенного препарата пепсина и изучение его свойств*». З 1954 р. до 1961 р. працював асистентом, пізніше – доцентом кафедри біохімії Київського медичного інституту (нині – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця). У 1961 р. створив і очолив лабораторію біохімії Київського науково-дослідного інституту отоларингології МОЗ України, керівником якої залишався фактично до кінця свого життя. У 1965 р. Кузьма Микитович захистив докторську дисертацію «*Протеїнази підшлункової залози та їх інгібітори*», а в 1967 р йому було присвоєно наукове звання «професор».

У цьому ж році К. М. Веремеєнко видав монографію «*Протеолитические ферменты поджелудочной железы и их применение в клинике*» (К.: Здоров'я. – 160 с.), в якій на сучасному на той час рівні знань викладено основні питання стосовно хімії та біохімії протеолітичних ензимів підшлункової залози – *трипсину і хімотрипсину*, а також стосовно можливості їхнього використання в різних галузях медицини. В монографії наведено дані про терапевтичну ефективність протеїназ за різних способів їх введення в організм людини.

Пізніше, у 1971 р. К. М. Веремеєнко видав другу монографію «*Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике*» (К.: Здоров'я, 1971. – 216 с.), в якій було узагальнено дані літератури і власних досліджень з обґрунтування можливості використання протеолітичних ензимів і їх інгібіторів у різних галузях медицини. Наведено дані про лікувальні властивості ензимів і про можливість їх використання в хірургії, отоларингології, офтальмології, стоматології, акушерстві і гінекології, урології, за бронхолегеневої патології. Було висвітлено питання про можливість використання інгібіторів ензимів протеолізу в діагностиці низки захворювань (*гострі панкреатити, злоякісні новоутворення, запальні процеси*), викладено дані щодо використання інгібіторів у лікуванні крововтрат різного генезу, травм та

стосовно механізмів їхньої терапевтичної дії тощо. У монографії також наведено дані про біохімію протеолітичних ензимів, природні і синтетичні інгібітори їх, а також сучасні методи визначення активності ензимів й інгібіторів у біологічних рідинах.

Саме за ці дві монографії Кузьма Микитович Веремеєнко і був удостоєний премії ім. О. В. Палладіна у 1975 році.

Важко переоцінити значення цих робіт, адже розуміння надважливої ролі специфічних протеїнів — ензимів у процесах життєдіяльності живих організмів обумовило необхідність їх появи. Дослідження ензиматичних процесів в організмі як у нормі, так і за патології, є необхідним для розшифрування метаболізму речовин з метою навчитися ними керувати за лікування. На той час були досягнуті значні успіхи в розробці методів виділення й очистки ензимів та їх інгібіторів, завдяки чому дослідники і лікарі отримали хімічно чисті ензимні препарати, які можна було використовувати як для науково-дослідних робіт, так і для потреб медицини. Це дало можливість впроваджувати досягнення теоретичної ензимології в медичну практику. Отже, виникла нова самостійна галузь — *медична ензимологія*, до якої входили такі розділи як використання ензимів з діагностичною, патогенетичною і лікувальною метою.

Особливо цікавим для клініцистів було питання терапевтичного використання ензимів, коензимів, інгібіторів ензимів. Саме цей напрям клінічної ензимології виявився найактуальнішим і отримав назву *ензимотерапія*.

В лікувальній практиці найбільше використовуються *протеолітичні ензими*, які відіграють суттєву роль у найважливіших біологічних процесах — *обміні протеїнів, зсіданні крові, регуляції кров'яного тиску*. У клініці накопичено великий досвід із використання *протеїназ підшлункової залози*, які виявляють важливі лікарські властивості і є ефективними препаратами в комплексній терапії різних запальних процесів.

Одночасно з протеолітичними ензимами широке визнання в клініці знайшли речовини, які гальмують активність протеолітичних систем — так звані *інгібітори протеїназ*. Їхня підвищена активність може бути причиною виникнення низки синдромів. *Інгібітори протеїназ* використовуються з діагностичною та лікувальною метою. Але узагальнюючих робіт, присвячених використанню їх у клініці, не було.

Саме цю прогалину заповнили монографії К. М. Веремеєнка, і тому можна із впевненістю стверджувати, що з його ім'ям пов'язано становлення в Україні нового напрямку біохімічної науки — *медичної ензимології*, метою якої було і є з'ясування ролі протеолітичних ензимів і механізмів регуляції їх дії в нормі та при патології. Вперше в СРСР ним було одержано *кристалічний трипсин і α -хімотрипсин* із підшлункової залози великої рогатої худоби, досліджено їхні фармакологічні та біологічні властивості, що стало передумовою для широкого впровадження цих препаратів в *отоларингологію, хірургію, урологію, стоматологію, ортопедію, пульмонологію* завдяки тому, що їм притаманна протизапальна, некролітична та протинабрякова дія. Ним також було доведено *можливість комбінованого використання цих протеїназ з антибіотиками та імуноактивними речовинами*.

Поряд із практичними розробками не менш важливе значення мають і фундаментальні роботи К. М. Веремеєнка щодо розшифрування складних механізмів взаємодії протеолітичних ензимів із сироватковими інгібіторами крові. Так, разом зі своїм вчителем акад. В. О. Беліцером К. М. Веремеєнко вперше виявив у сироватці крові два інгібітори, один з яких (*α_1 -інгібітор*) повністю пригнічував активність протеїназ, а другий, саме *α_2 -макроглобулін (α_2M)*, лише обмежував їхні функції. Внаслідок зв'язування з α_2M (який одержав назву «рестриктора ензиматичних функцій») протеолітичні ензими не розщеплювали високомолекулярні протеїни, але зберігали здатність гідролізувати низькомолекулярні протеїни і пептиди. Крім того, в комплексі з α_2 -макроглобуліном протеїнази ставали стабільнішими і недосяжними до дії інших інгібіторів крові, що сприяло тривалішому циркулюванню їх в організмі. Саме цей унікальний інгібітор серинових протеїназ, *α_2 -макроглобулін (α_2M)*, із використанням різних методичних підходів незалежно один від одного відкрили **В. Haverback** зі співавторами (1962 р.) та **К. М. Веремеєнко і В. О. Беліцер** (1963 р.).

Виявилось, що *α_2 -макроглобулін* — це високомолекулярний глікопротеїн плазми крові (720 кДа), який контролює активність протеїназ широкого спектра дії: він є інгібітором *серинових, тіолових, кислих* протеїназ та *металоензимів*. Пізніше було з'ясовано, що поряд із регуляторною функцією, *він відіграє важливу роль у клітинному рості, диференціації, метаболізмі сполучної тканини, модуляції*

активності різних цитокінів – інтерлейкінів, факторів росту, регуляції синтезу NO макрофагами тощо.

Узагальнюючи роботу цього періоду, К. М. Веремеєнко пише: «Важливою групою білків плазми крові є глікопротеїди, які регулюють активність протеолітичних ферментів, котрі відіграють ключову роль у функціонуванні основних гомеостатичних систем організму. Інгібітори протеїназ за вмістом серед функціонально активних білків займають третє місце після альбумінів та імуноглобулінів – близько 10% від загального вмісту білків плазми. Відомі і детально вивчені 10 білків інгібіторів протеїназ плазми крові, серед яких особливий інтерес становить високомолекулярний глікопротеїд – α_2 -макроглобулін (α_2M), котрий бере участь у контролі активності протеолітичних ферментів широкого спектра дії шляхом специфічного комплексоутворення. В останні роки показано, що поряд з регуляцією активності всіх чотирьох класів протеїназ α_2M відіграє важливу роль в імунологічних реакціях, клітинному рості, диференціації, метаболізмі сполучної тканини, модуляції активності різних цитокінів, регуляції синтезу оксиду азоту макрофагами та ін.» («Лабораторна діагностика». – 2000. – № 2. – С. 3).

Не менш важливе значення мали дослідження активності протеолітичних ензимів та їх інгібіторів у біологічних рідинах і тканинах із діагностичною метою, а також для оцінки перебігу патологічного процесу та ефективності терапії при ЛОР-захворюваннях. З цією метою у 1980 р. було створено Республіканський центр медичної ензимології (при НДІ отоларингології), який очолив К. М. Веремеєнко. Центр став координатором досліджень з медичної ензимології, де підвищували свою кваліфікацію наукові співробітники, лікарі-лаборанти з різних міст України, Росії та інших республік колишнього СРСР.

Пріоритетне значення мають і наукові праці К. М. Веремеєнка з вивчення протеїназ калікреїн – кінінової системи та фібринолізу. Ним було одержано нові дані стосовно механізмів активації фактора Хагемана (ХФ) та прекалікреїна, які є ключовими для запуску протеолітичних реакцій. Використання запропонованих К. М. Веремеєнком оригінальних методів дослідження компонентів кініногенезу виявило зростання активності кініноутворюючих ензимів (калікреїну) і зменшення рівня кініногену в плазмі крові хворих на запальні та алергічні захворювання верхніх

дихальних шляхів (полінози, інфекційно-алергічні риніти), що сприяло застосуванню нових методів патогенетичної терапії.

Нові дані К. М. Веремеєнко також одержав, досліджуючи протеолітичні системи при захворюваннях органів слуху. Ним встановлено активацію компонентів фібринолізу в отосклеротичній кістці і перелімфі хворих на отосклероз та розроблено методи застосування інгібіторів фібринолізу ендауральним електрофорезом. Показано, що в плазмі крові і перелімфі хворих на гострі неврити спостерігається гальмування фібринолітичної активності, що стало основою для розробки нового ефективного методу консервативного лікування хворих із використанням активатора плазмінотому – стрептокінази.

К. М. Веремеєнко велику увагу приділяв розробці нових біохімічних методів ранньої діагностики злоякісних новоутворень та їх метастазів у хворих на рак верхніх дихальних шляхів. Так, ним було показано, що в тканині, ураженій раком, різко зростає сумарна активність як серинових і цистеїнових протеїназ, так і специфічної протеїнази – еластази – на фоні значного зменшення вмісту їх інгібіторів, і це веде до розгальмування дії протеїнгідролізуючих ензимів на компоненти (протеїни) міжклітинного матриксу, який є бар'єром для інвазивних клітин. В результаті цієї роботи К. М. Веремеєнком було запропоновано метод корекції підвищеного протеолізу поліпептидним інгібітором контрикалом, що істотно знижує частоту метастазів та рецидивів пухлини гортані.

К. М. Веремеєнко виявив прогностичне значення методу дослідження сироваткових інгібіторів протеїназ (α_1 -ІІІ), а також вмісту фібриногену, рівень яких збільшується в плазмі крові хворих із III–IV стадіями злоякісних пухлин гортані. Виявилось, що небезпека рецидиву пухлини була більша у пацієнтів із високим вмістом α_1 -ІІІ і фібриногену.

Один із напрямів наукової діяльності К. М. Веремеєнка був пов'язаний із вивченням генетичного поліморфізму α_1 -інгібітора протеїназ. Виявлено роль фенотипових варіантів S, Z, M, I інгібітора як факторів ризику розвитку ЛОР-онкологічних захворювань, хронічного гнійного гаймориту, хронічного гнійного середнього отиту.

Результати наведених досліджень було узагальнено в монографіях: «Кининовая система». – К.: Здоров'я, 1977. – 184 с.; «Ферменты в отоларингологии». – К.: Здоров'я, 1980. – 183 с;

«Клинические проблемы фибринолиза». — К.: Здоров'я, 1993. — 343 с; «Протеолиз в норме и при патологии». — К.: Здоров'я, 1988. — 200 с.

За розробку теоретичних основ медичної ензимології та впровадження її методів у практику охорони здоров'я у 1987 р. К. М. Веремеєнко був удостоєний *Державної премії в галузі науки і техніки УРСР*, а у 1989 р. йому було присвоєно звання *заслужений діяч науки і техніки України*.

У подальшому (з 1990 до 2003 р.) К. М. Веремеєнко в своїй науковій роботі звернувся до з'ясування механізму дії ензимних препаратів при *системній ензимотерапії* (СЕТ) — ентеральному (пероральному) використанні поліензимних препаратів тваринного і рослинного походження з лікувальною метою. СЕТ передбачає системний вплив ензимів на різні фізіологічні і біохімічні процеси організму. Згідно з численними дослідженнями ці лікарські речовини здатні оптимізувати перебіг запальних процесів, імунних реакцій, нормалізувати реологічні властивості крові, ліпопротеїновий спектр, покращувати проникність сполучної тканини тощо. До базового складу такого лікарського препарату як «*Вобензим*» належать ензими *протеолітичної, амілолітичної та ліполітичної дії*, а препарати нового покоління («*Флогензим*», «*Вобе Мугос*») мають у своєму складі тільки *протеолітичні ензими*.

Механізм різнобічної лікувальної дії *перорально* введених ензимів повністю нез'ясований. Це стосується, в першу чергу, можливості появи великих протеїнових молекул у крові, взаємодії їх із протеїновими інгібіторами крові, молекулярних механізмів їх лікувальної дії.

Слід ще раз наголосити, що саме К. М. Веремеєнком вперше в СРСР (1959–1971 рр.) було одержано лікувальні препарати протеїназ із підшлункової залози — *кристалічний трипсин і α -хімотрипсин* для внутрішньом'язового введення, було обґрунтовано використання їх у медичній практиці як протизапальних, муколітичних і некролітичних засобів. В той же час молекулярні механізми взаємодії перорально введених протеїназ з протеїновими інгібіторами крові було зовсім не вивчено. Тому К. М. Веремеєнко поставив завдання детально дослідити *комплексоутворення протеїназ*, які входять до складу поліензимних препаратів і надходять у кров з *інгібіторами плазми крові*.

Детальний аналіз результатів досліджень з цього питання дозволив К. М. Веремеєнку висунути положення про основні механізми дії

ензимних препаратів відповідно послідовності їх реалізації:

1. *Активація рецепторів на поверхні ентероцитів з наступною дією як на травний тракт, так і на інші системи організму.*

2. *Утворення активованого α_2 -макроглобуліну (α_2M) під дією протеїназ, які надійшли із травного тракту в кров, і виявлення специфічної каталітичної активності ензиму в складі цього рестриктора протеїназ.*

3. *Модуляція клітинної активності комплексу α_2M -протеїназа опосередковано через рецептор до активованої форми α_2M . Це дає можливість стверджувати, що саме цей комплекс є основною діючою сполукою СЕТ.*

4. *Активація системи мононуклеарних фагоцитів і підвищення специфічної та неспецифічної реактивності фагоцитів.*

5. *Вплив на баланс ендogenous протеолітичних систем організму (зсідання крові, фібриноліз, кініногенез, еластоліз тощо).*

Таким чином, глибоке і всебічне розуміння деяких аспектів біохімічних механізмів системної дії ензимних препаратів відкриває перспективи як для подальших наукових розробок, так і для практичного використання СЕТ у клінічній практиці.

К. М. Веремеєнко визначив шляхи реалізації лікувальної дії введених перорально препаратів «*Вобензим*», «*Флогензим*», «*Вобе Мугос*» та оцінив їх ефективність при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів. Одержані результати підсумовано в монографії під редакцією К. М. Веремеєнка та В. М. Коваленка «*Системная энзимотерапия: Теоретические основы, опыт клинического применения*». — К.: Морион, 2000. — 319 с.

За безпосередньою участю К. М. Веремеєнка створено новий лікувальний засіб — «*Біоадгезив*» — біологічний клей на основі фібриногену, якому притаманна висока ефективність як адгезивного та гемостатичного засобу для безшовного з'єднання тканин і прискорення загоєння ран. «*Біоадгезив*» пройшов клінічне випробування в Інституті отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка АМН України, на кафедрах факультетської та госпітальної хірургії Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

У доробку К. М. Веремеєнка близько 300 статей, 7 монографій, 21 патент на винахід, 14 методичних рекомендацій. Він був членом редколегії «*Українського біохімічного журналу*», «*Лабораторної діагностики*», «*Клинической лабораторной диагностики*» (Росія), «*Журналу вушних, носових і горлових хвороб*», членом

спеціалізованої вченої ради Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України та Інституту отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка АМН України із присудження вчених ступенів доктора і кандидата наук. За досягнення в галузі медичної ензимології він нагороджений орденом Жовтневої революції.

Впродовж багатьох років Кузьма Микитович був членом наукової ради Державного комітету при Міністерстві охорони здоров'я СРСР «*Ферменти і їх застосування в медицині, народному господарстві*», організатором і учасником п'яти всесоюзних симпозіумів з медичної ензимології та двох українських наукових конференцій «*Ферменти в медицині*».

Достойний учень академіка В. О. Беліцера, професор Кузьма Микитович Веремеєнко перший в Україні створив наукову школу з медичної ензимології, добре знану і поціновану не тільки на теренах колишнього СРСР, але й далеко за його межами. Під його керівництвом підготовлено 48 кандидатів і 3 доктори наук біологічного та медичного профілів. Ця галузь науки, яка є не чим іншим як сплавом біохімії і практичної медицини наразі так бурхливо розвивається, що і нині залишаються актуальними слова всесвітньовідомого біохіміка Р. Абдергальдена, висловлені ним ще на початку 60-х років минулого століття: «*Ми знаходимось сьогодні на початку нової ери розвитку медицини – ери під знаком ензими*».

МИХАЙЛО ДМИТРОВИЧ КУРСЬКИЙ



Премією ім. О. В. Палладіна у 1976 р. було відзначено **Михайла Дмитровича Курського** – професора, доктора біологічних наук, завідувача відділу біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна та **Миколу Сергійовича Бакшеєва** (посмертно) – чл.-кор. АМН СРСР, головного акушера-гінеколога МОЗ УРСР – за монографію «*Биохимические основы механизма действия серотонина*» (К.: Наукова думка, 1974. – 296 с.).

У цій монографії на основі власних біохімічних і електрофізіологічних досліджень, а також даних літератури автори представили новий погляд на проблему молекулярного механізму дії *серотоніну* як *медіатора нервової системи та регулятора внутрішньоклітинного обміну речовин*. У ній вперше підсумовано та проаналізовано експериментальні дані про вплив серотоніну на обмін енерговмісних

МИКОЛА СЕРГІЙОВИЧ БАКШЕЄВ



сполук, протеїнів, ліпідів. Викладено сучасне уявлення про роль біологічних мембран у регуляції внутрішньоклітинного гомеостазу іонів кальцію у взаємозв'язку з функцією серотоніну. В роботі обговорюється значення серотоніну у фізіології та патології матки, розвитку вагітності та регуляції пологової діяльності. Описано метод клінічного використання серотоніну і кальцію для збудження і підсилення скоротливої здатності гладеньких м'язів матки. Монографія розрахована на спеціалістів – біохіміків, біофізиків, фізіологів, фармакологів, а також на широке коло лікарів: акушерів-гінекологів, терапевтів та студентів вищих учбових закладів біологічного і медичного профілю.

Михайло Дмитрович Курський (21.11.1930 р.) доктор біологічних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки, лауреат Державної премії

України в галузі науки і техніки народився на Донеччині. Після закінчення Київського ветеринарного інституту (1956 р.) Михайло Дмитрович завідував відділом наукової інформації і масового досвіду Рівненської обласної дослідної сільськогосподарської станції, а у 1957 р. вступив до аспірантури Української академії сільськогосподарських наук (нині – Національний університет біоресурсів і природокористування України) на кафедрі органічної та біологічної хімії, завідувачем якої на той час був проф. М. Ф. Гулий. Кандидатську дисертацію *«Изучение роли некоторых факторов в процессе липогенеза у животных»* виконував у відділі біохімії тканинних протеїнів (білків) Інституту біохімії АН УРСР (тепер Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України) під керівництвом академіка АН УРСР **М. Ф. Гулого**, яку успішно захистив у 1960 р., і був зарахований на посаду наукового співробітника відділу біохімії нервової системи та вченого секретаря Інституту біохімії, очолюваного акад. **О. В. Палладіним**. Талановитий науковець, Михайло Дмитрович виявився і талановитим організатором науки, що було ним доведено під час роботи на посаді вченого секретаря (1960–1964 рр.), а потім і заступника директора з наукової роботи інституту (1964–1977 рр.).

У 1963 році Михайлу Дмитровичу було присвоєно вчене звання старшого наукового співробітника. З 1968 до 1973 р. він був завідувачем лабораторії біохімії біогенних амінів Інституту біохімії. У квітні 1971 р. захистив докторську дисертацію *«Роль 5-окситриптамину (серотоніну) в біоенергетичних процесах»*. Його науковим консультантом був акад. **О. В. Палладін** (слід зазначити, що Михайло Дмитрович був останнім докторантом Олександра Володимировича). У 1974 р. М. Д. Курському присвоєно звання професора за спеціальністю «біохімія».

У 1973–1997 рр. М. Д. Курський керував відділом біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна, фундатором якого був член-кореспондент АН СРСР та УРСР, професор **Д. Л. Фердман**.

Взагалі Михайлові Дмитровичу пощастило зустрітись, навчатись і співпрацювати від самого початку своєї наукової діяльності з такими корифеями вітчизняної та світової біохімії, як акад. АН УРСР М. Ф. Гулий (перший наставник і керівник кандидатської дисертації), акад. АН СРСР та АН УРСР О. В. Палладін (науковий консультант докторської дисертації) і чл.-кор. АН СРСР та АН УРСР Д. Л. Фердман (завідувач відділу біохімії м'язів).

Інтерес до дослідження м'язів залишився у Михайла Дмитровича на все його подальше творче життя. І наразі Михайло Дмитрович працює головним науковим співробітником відділу біохімії м'язів, який вже тепер очолює його учень – чл.-кор. НАН України, професор С. О. Костерін.

М. Д. Курський є одим із провідних фахівців в Україні в галузі *структури та функції біомембран, біохімічних та фізико-хімічних процесів у мембранах клітин м'язів*. Біологічні мембрани є найпоширенішими і надзвичайно важливими надмолекулярними структурами живої клітини. Вони виконують роль бар'єра між зовнішнім і внутрішнім середовищем і водночас зв'язують життєдіяльність клітини із зовнішнім середовищем, забезпечують вибіркочувальну проникність і обмін між середовищем і клітиною, функціонують як безперервно діючі ефективні ензимні комплекси. Вони здійснюють транслокацію речовин, взаємодіють з біологічно активними речовинами та іншими хімічними й фізичними агентами і трансформують енергію подразнюючих стимулів у різні види біологічних функцій, забезпечують різноманітні процеси життєдіяльності: живлення, дихання, виділення, обмін поживних речовин, генерацію і поширення нервового імпульсу, збудження м'язів і секреторного процесу тощо.

Особлива увага у вивченні структури і функції біомембран приділялася дослідженням молекулярних механізмів *медіаторних ефектів*, зокрема впливу *біогенних амінів* на трансмембранні молекулярні процеси. Понад дванадцять років напружених наукових пошуків д. б. н. М. Д. Курський присвятив вивченню молекулярних механізмів дії одного з таких амінів – *серотоніну (5-окситриптаміну)* як медіатору передачі нервових імпульсів і регулятора клітинного метаболізму. Враховуючи електронно-донорні властивості *5-окситриптаміну*, він дослідив його *роль у функціонуванні дихального ланцюга, а також у спряженості процесів окислення і фосфорилування, вплив цього медіатору на вміст і обмін пуринових нуклеотидів, вміст і ступінь відновлення піримідинових нуклеотидів та на активність нуклеозидтрифосфат-гідролаз*.

Виходячи із сучасних уявлень про синоптичну передачу нервових імпульсів, М. Д. Курський висунув на перший план мембранні аспекти проблеми молекулярного механізму дії *серотоніну*, зокрема його взаємовідношення із трансмембранним обміном кальцію. Використовуючи нові

біохімічні і біофізичні методи дослідження, *Михайло Дмитрович разом зі своїми учнями виявив, що за впливу серотоніну збільшується пасивна проникність плазматичних мембран нервових і гладеньком'язових клітин для іонів кальцію. Одержані дані дали можливість ученому вперше встановити біохімічний механізм дії серотоніну.*

Дослідження М. Д. Курського, проведені на субмолекулярному і молекулярному рівнях, та їх результати становлять значний інтерес для спеціалістів, які вивчають біологічні властивості клітинних мембран і роль біогенних амінів в енергетичному обміні й регуляції вегетативних функцій організму.

Розпочате ним вивчення механізмів дії серотоніну і гормонів у гладеньких м'язах, зокрема в міометрії, скоротлива активність якого змінюється за різних функціональних станів організму і регулюється активними речовинами, фізіологічно і фармакологічно, знайшли подальше втілення в науковій роботі відділу біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України. Отже, М. Д. Курського можна вважати засновником школи з біохімічної мембранології м'язів.

Слід зазначити, що взагалі гладеньким м'язам належить важлива роль у забезпеченні життєдіяльності організму. Їх скорочення—розслаблення лежить в основі функціонування таких внутрішніх органів як *шлунково-кишковий тракт, кровоносні та лімфатичні судини, сечостатева, дихальна системи.* Серед інших гладеньком'язових органів особливу роль відіграє матка, яка забезпечує репродуктивну функцію організму і характеризується специфічною регуляцією активності.

Оскільки іони Ca є важливими сигнальними посередниками, що беруть участь у регуляції низки біохімічних і біофізичних процесів, зокрема відіграють тригерну роль у забезпеченні скорочення м'язів, увагу М. Д. Курського зі співробітниками в подальшому було зосереджено на дослідженні механізмів функціонування Ca^{2+} -транспортувальних систем м'язів.

Працюючи в цьому напрямі, співробітники відділу біохімії м'язів під керівництвом М. Д. Курського уперше здійснили систематичне дослідження процесів транспортування кальцію в плазматичних мембранах, мембранах саркоплазматичного ретикулума (СР) скелетних, серцевого та гладеньких м'язів. Експериментально встановлено, що пасивне транспортування Ca^{2+} на рівні сарколеми їхніх клітин відбувається через кальцієві потенціалзалежні канали, що механізм виходу Ca^{2+} із мембранної системи СР після його АТР-залежного закачу-

вання із цитозолу, обумовлений залуженням внутрішньоклітинного середовища. Одним із джерел H^+ при цьому є Ca^{2+}/H^+ обмін на рівні сарколеми в процесі пасивного транспортування Ca^{2+} через іонні канали. Другим джерелом підвищення рН є аміак, який утворюється за дезамінування АМР під час роботи м'язів.

Вміле поєднання біохімічних і фізико-хімічних методів дозволило М. Д. Курському і співробітникам ідентифікувати, виділити, реконструювати в ліпосоми та дослідити канальний фрагмент Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТР-ази СР скелетних м'язів і довести, що він придатний селективно проводити іони Ca.

У керованому ним відділі було обгрунтовано *мембранний механізм релаксації гладеньких м'язів, спряжений зі зменшенням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} внаслідок функціонування вискоєфективного, але низько селективного Na^+ - Ca^{2+} -обмінника та менш ефективного, але високо селективної Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-ази на рівні сарколеми, а також його енергозалежного депонування в мітохондріях.*

Вивчення властивостей Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТР-ази сарколеми міометрія, виділеної, очищеної і реконструйованої в ліпосоми, дозволило зробити висновок, що ензиму в протеоліпосомах притаманні каталітичні і транспортувальні властивості, які характерні для його мембранозв'язаної форми.

До вагомих наукових доробок Михайла Дмитровича належить і вивчення механізму регуляції функціонування Ca^{2+} -транспортувальних систем м'язів із включенням процесів рецепції, трансдукції й ампліфікації зовнішніх сигналів, зокрема через синтез вторинних посередників, шляхом циклонуклеотид-, кальцій-кальмодулін- та фосфоліпідзалежної модифікації протеїнів саркоплазматичного ретикулума скелетних м'язів, сарколеми міометрія та міокарда. При цьому з'ясовано каталітичні особливості ензимів аденілатциклазної системи, мембранних субстратів і рівня їхніх сАМР-, кальмодулін- та фосфоліпідзалежного фосфорилування, а також значення для цих процесів величини мембранного потенціалу. Під його керівництвом проведено солюбілізацію та реконструкцію в штучні ліпідні мембрани протеїнів фосфоефірних продуктів плазматичних мембран міометрія і міокарда. На основі вищезазначених досліджень здійснено цілеспрямований пошук біологічно та фармакологічно активних речовин, що змінюють внутрішньоклітинну концентрацію кальцію та скорочувальну активність м'язів.

Одержано значний експериментальний матеріал про мембранозв'язані системи транспортування Ca^{2+} у гладеньком'язових клітинах, кардіоміоцитах, каталітичні та кінетичні властивості цих систем. На розроблених моделях доведено, що агоністи М-холінорецепторів, які діють через GTP-зв'язувальні протейни на обмін фосфоінозитидів, збільшують проникність плазматичних мембран кардіоміоцитів для Ca^{2+} , здатність її зв'язувати та гідролізувати GTP. Встановлено, що сарколема міомерія свиней містить два види G-протейнів, які рибозилуються холерним і коклюшним токсинами.

У кожному з наукових напрямів, що розробляв учений, одержано вагомні результати, які відображено в понад 390 наукових публікаціях (серед них – 12 монографій, підручників та посібників для студентів університетів).

Під науковим керівництвом Михайла Дмитровича підготовлено 40 кандидатів і 10 докторів наук.

Роботи Михайла Дмитровича добре відомі не лише в Україні, але й за її межами. Вони неодноразово доповідалися на міжнародних, всесоюзних і республіканських наукових форумах, у тому числі на X Міжнародному конгресі біохіміків у Гамбурзі та X і XI конференціях Федерації європейських біохімічних товариств (FEBS) у Дрездені і Копенгагені відповідно, а також на міжнародному форумі в Індії.

Плідну наукову роботу М. Д. Курський завжди успішно поєднував з організаційною та громадською діяльністю. Він був членом Наукової ради з проблем біохімії тварин і людини АН СРСР, головою і заступником голови аналогічної ради АН УРСР, членом центральної ради Всесоюзного біохімічного товариства та віце-президентом Українського біохімічного товариства; головою, заступником і членом спеціалізованої вченої ради із захисту докторських і кандидатських дисертацій в Інституті біохімії; головним редактором і членом редколегії Республіканського міжвідомчого збірника «Біохімія тварин і людини» АН України, заступником голови науково-методичної ради з хіміко-біологічних наук товариства «Знання» УРСР та членом редакційної колегії журналу «Трибуна лектора». І зараз він є членом редколегії «Українського біохімічного журналу» та журналів «Медична хімія» (Тернопіль) і «Вісник проблем біології і медицини» (Полтава).

Багато років професор М. Д. Курський є членом експертної ради Вищої атестаційної комісії України (тепер Департаменту атестації

кадрів Міністерства освіти та науки, молоді і спорту України) з біологічних наук.

З 1968 до 1992 року Михайло Дмитрович читав нормативний курс біохімії та спецкурс з біоенергетики м'язів для студентів Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Він є ініціатором і автором створення першого в нашій країні навчального посібника зі структури і функції біомембран і відповідного спецкурсу, який викладав на біологічному факультеті, а пізніше – на кафедрі біології природничого факультету Національного університету «Києво-Могилянська академія».

За плідну наукову, педагогічну і громадську діяльність проф. М. Д. Курського було відзначено урядовими нагородами: Почесними грамотами Президії НАН України (1980, 2000, 2005), Почесною грамотою (2005) і нагрудним знаком «За наукові здобутки» (2009) Міністерства освіти та науки, молоді і спорту України, трьома медалями СРСР. Він є заслуженим діячем науки і техніки України (1995), лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки (1998), лауреатом державної стипендії видатним діячам науки. «За видатні досягнення у прогресі суспільства» у 2000 р. М. Д. Курського було нагороджено Міжнародною срібною медаллю Платона УАН.

Повертаючись до аналізу наукових розробок Михайла Дмитровича Курського, слід ще раз наголосити, що його дослідження не тільки поглиблюють наші знання в галузі загальної біохімії, біохімії м'язів та біохімічної мембранології, але є виключно важливими для практики, зокрема медичної.

Цілеспрямовано розвиваючи дослідження з вивчення молекулярного механізму нейромедіаторної дії серотоніну, Михайло Дмитрович вперше експериментально довів його зв'язок із пасивним транспортуванням іонів кальцію. І вже ґрунтуючись на теоретичних дослідженнях, він спільно із завідувачем кафедри акушерства і гінекології № 1 Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця чл.-кор. АМН СРСР, професором М. С. Бакшеєвим розробив і впровадив у медичну практику метод використання серотоніну і кальцію для збудження та посилення скоротливої здатності гладеньких м'язів під час пологової діяльності. Цей метод був поширений у клініках вісімнадцяти областей України. М. Д. Курський і М. С. Бакшеєв є співавторами монографії «*Биохимические основы действия серотонина*», за яку й були відзначені премією ім. О. В. Палладіна у 1976 р.

Бакшеєв Микола Сергійович (01.05.1911–03.10.1974 рр.), доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН СРСР народився в селі Стариково Курської губернії (нині Белгородська область Російської Федерації). Після закінчення школи (1929 р.) вступив до Харківського медичного інституту, який закінчив у 1933 р.

Після закінчення інституту Микола Сергійович вирішив обрати професію хірурга, але влаштуватися за цією спеціальністю було важко. Тому, за рекомендацією свого товариша – відомого у майбутньому хірурга А. Г. Караванова, він зайняв вільне місце акушера-гінеколога (ординатора) на базі лікарні, де була кафедра акушерства та гінекології 1-го Харківського медичного інституту. Він вважав цю роботу тимчасовою, не сподіваючись, що вона залишиться головною у його подальшому житті. Очолював кафедру професор Петро Харитонович Хажинський, якого з перших днів зацікавили в учневі працелюбність, вміння глибоко пізнавати предмет, знання новинок спеціальної літератури. І професор зарахував Миколу Сергійовича на посаду асистента кафедри.

З 1936 до 1940 р. М. С. Бакшеєв проходив службу в лавах Червоної Армії, під час якої захворів на туберкульоз легенів. Після демобілізації він повернувся до Харкова на кафедру акушерства та гінекології, де виконав кандидатську дисертацію і успішно її захистив у 1941 р. Після захисту дисертації він поїхав до Ялти на лікування в санаторій для хворих на туберкульоз. Влітку 1941 р. з початком війни М. С. Бакшеєв повернувся до Харкова, де продовжив лікування і роботу. Восени німці окупували місто, і Микола Сергійович опинився на окупованій території. Він продовжував працювати в лікарні акушером-гінекологом, ризикуючи життям, допомагав підпільникам (за що після війни був нагороджений медаллю «Партизан Великої Вітчизняної війни»).

Після визволення Харкова від німецьких окупантів М. С. Бакшеєв працював асистентом кафедри акушерства та гінекології Харківського медичного інституту (1943–1948 рр.). З 1948 до 1950 р. був доцентом кафедри акушерства та гінекології Львівського медичного інституту. У 1950 р. міністр охорони здоров'я УРСР П. Л. Шупик запропонував Миколі Сергійовичу прочитати курс лекцій в Ужгородському університеті, де потім очолив кафедру акушерства та гінекології і водночас обіймав посаду декана лікувального факультету. У 1951 р. він захистив докторську дисертацію

на тему «Застосування граміцидину С в акушерстві та гінекології». Проводячи науково-дослідну роботу з тваринами під час роботи над докторською дисертацією, Микола Сергійович отримав травму руки із зараженням високовірулентним штамом стафілокока. Почався тяжкий сепсис – науковець мимоволі став піддослідним у своїх же дослідженнях.

Найпродуктивнішою була діяльність М. С. Бакшеєва в Київському медичному інституті (тепер Національний університет ім. О. О. Богомольця), куди він був запрошений і де очолив кафедру акушерства та гінекології № 1 (1959–1974 рр). Водночас він був головним акушером-гінекологом МОЗ України. Саме тут виявився весь його невичерпний хист здібного клініциста, талановитого вченого, видатного організатора охорони здоров'я. Він зумів влити наукову струмину в роботу кафедри, підняти на сучасніший рівень навчальний процес, приділити пильну увагу методиці викладання. Лекції професора відзначалися великою майстерністю, читав він їх на високому професійному рівні, дуже емоційно й дохідливо.

Головними науковими проблемами, над якими працював М. С. Бакшеєв та його учні, були: фізіологія та патологія скоротливої діяльності матки під час вагітності й у пологах з використанням фізіологічних і біохімічних методів дослідження, пізні гестози вагітних, гіпоксія плода і асфіксія новонародженого (починаючи з вивчення етіології, механізмів цієї патології і закінчуючи розробкою інтенсивної терапії та профілактики), онкогінекологія. Глибокому вивченню М. С. Бакшеєвим проблеми фізіології та патології скоротливої діяльності матки під час вагітності та у пологах сприяло його тісне співробітництво з науково-дослідними інститутами біохімії та фізіології АН УРСР. В особливо близьких наукових контактах він був із професорами М. Д. Курським, М. Ф. Шубою. *Пріоритетними для нього були дослідження з питання макроергічних сполук м'яза матки під час вагітності та в пологах, що дало можливість створити свою концепцію щодо фізіології пологів та аномалій пологової діяльності.*

Наукові роботи М. С. Бакшеєва були широко відомі й дістали визнання в усьому світі. За монографію «*Маточные кровотечения в акушерстве*», К.: 1966, 1975 гг. (було два випуски), яка й на сьогодні є настільною книгою багатьох акушерів-гінекологів, він був нагороджений премією АМН СРСР ім. В. Ф. Снегірьова.

М. С. Бакшеєв у рівній мірі розробляв як акушерські, так і гінекологічні проблеми.

Він запропонував систему лікування хворих із хронічними запальними захворюваннями геніталій, велику увагу приділяв лікуванню онкогінекологічних хворих. Розробив метод комплексного лікування хворих на рак яєчників, основою якого була дія алкілюючих агентів, гормональних препаратів і лікарських речовин на пухлинну клітину, спрямована на підтримку фізіологічних функцій організму під час лікування та після його закінчення, що дало можливість подовжити життя таким хворим на багато років.

Невтомна турбота про здоров'я жінки, матері та дитини виявлялася не тільки в науковій та практичній роботі Миколи Сергійовича, але і в його активній громадській діяльності. Він очолював республіканське і був заступником голови Всесоюзного наукового товариства акушерів-гінекологів, відповідальним секретарем журналу «Педіатрія, акушерство та гінекологія» (УРСР), членом редколегії журналу «Акушерство и гинекология» (СРСР), делегатом багатьох конгресів, з'їздів, пленумів акушерів-гінекологів, на яких завжди виступав із доповідями, брав найактивнішу участь

у дискусіях. М. С. Бакшеевим опубліковано 12 монографій і близько 300 наукових робіт з найактуальніших питань акушерства і гінекології. Під його керівництвом було захищено 20 докторських і 52 кандидатські дисертації. У 1968 р. Микола Сергійович Бакшеев був обраний членом-кореспондентом АМН СРСР. Він був лауреатом премій ім. В. Ф. Снегирьова, ім. В. С. Груздева АМН СРСР.

М. С. Бакшеев по праву посідає одне з чільних місць серед провідних акушерів-гінекологів ХХ століття. Він був блискучим клініцистом широкого діапазону, видатним науковцем, прекрасним педагогом і лектором, талановитим організатором охорони здоров'я.

Підсумовуючи наведений вище матеріал, слід відмітити, що об'єднання зусиль двох відомих спеціалістів в своїх галузях — біохіміка М. Д. Курського і акушера-гінеколога М. С. Бакшеева дали можливість зробити вагомий внесок у розробку наукових питань біологічної та медичної науки.

Р. П. Виноградова, В. М. Данилова

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

В роботі використано матеріали наукової бібліотеки Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України.