

# ПАМ'ЯТНІ ДАТИ

Я.М. Шуба

## П.Г. Костюк – учений, який виявив нові грані «живого» кальцію

Перший понеділок вересня 2014 р. – біля дверей у кабінет академіка П.Г. Костюка на другому поверсі нового корпусу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України не спостерігається метушні усміхнених, пожвавлених співробітників відділу загальної фізіології нервової системи з квітами і солодошами в руках, яка ще декілька років тому було такою типовою для цього дня. Річ у тім, що день народження Платона Григоровича припадає на 20-те серпня – розпал відпускового сезону, коли більшість співробітників та часто-густо і сам Платон Григорович були відсутні на робочому місті, а тому у відділі стало вже доброю традицією відкривати новий академічний рік після загального повернення у перший понеділок вересня саме з вітань імениннику. В цьому році йому б виповнилося 90, але вже 5 років як цей традиційний ритуал перервався, і нас вже ніколи не зустріне привітне обличчя академіка, який, побачивши нас, починав жваво викладати на довгий стіл для засідань незвичні для повсякдення напої. Ми вже не почуємо історії його життя, кожен раз збагачені новими цікавими подробицями, і не отримаємо від нього напуття на нові наукові здобутки в черговому академічному році. Вже 5-й рік поспіль доводиться в цей час надихатися тільки спогадами.

Платон Григорович про свій день народження говорив, що для нього це тільки привід черговий раз усвідомити наскільки доля була до нього прихильною. Йому пощастило в

© Я.М. Шуба

тому, що з чотирьох своїх захоплень – музики, іноземних мов, медицини і біології віддав перевагу, як справі свого життя, саме біології, в тому, що залишився неушкодженим під час бомбардувань Сталінграда фашистами та служби військовим фельдшером у Польщі та Східній Пруссії, в тому, що його дружиною стала Людмила Василівна Хохол-Зеленська, в тому, що його першим наставником у науці виявився видатний електрофізіолог академік Данило Семенович Воронцов, в тому, що його роботами зацікавився майбутній Нобелівський лауреат з фізіології і медицини (1963 р.) Джон Екклз (John Eccles) і запросив його на стажування до своєї лабораторії в Австралії, в тому, що у 1960 р., в часи щільної «залізної зависи» радянська влада все-таки дозволила йому виїхати до капіталістичної Австралії, в тому, що керівництво АН УРСР звернуло на нього увагу і в 1966 р. запропонувало очолити Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР, зрештою в тому, що в житті і науці його завжди оточували розумні, мотивовані і енергійні люди. Звичайно, апелювання до «прихильної долі» було тільки ознакою надзвичайної скромності Платона Григоровича, який ніколи не підкреслював значимості своєї персони. Насправді ж без його прекрасних людських якостей, непересічних здібностей, велетенської працездатності жодні досягнення були б не можливі. Зате всі ці якості Платона Григоровича добре помічали ті, хто будь коли з ним спілкувався – вітчизняні і зарубіжні колеги-науковці, співро-

бітники, партнери з науково-організаційної і громадської роботи. Свідченням цього є хоча б той факт, що такі всесвітньовідомі вчені, як винахідник найбільш популярної електрофізіологічної методики patch-clamp, Нобелівський лауреат Ервін Неер (Erwin Neher), відкривач низькопорогових кальцієвих спайків Родольфо Лінас (Rodolfo Llinas), дослідник калієвої мембранної провідності Девід Браун (David Brown), авторитет у галузі кальцієвого сигналювання Оле Петерсен (Ole Petersen), спеціаліст із спряження збудження-скорочення Мартін Морад (Martin Morad) та багато інших, незважаючи на всю свою зайнятість, охоче відгукувалися на запрошення приїхати в Україну, щоб узяти участь у наукових конференціях, організовуваних на честь ювілейних дат до народження Платона Григоровича, та мати зайву можливість особисто з ним поспілкуватися.

Писати про видатного ученого і організатора науки, відомого громадського діяча, яким був Платон Григорович, невдячна справа. Здається вже все було сказано і написано, всі факти висвітлені і всі фотографії показані. Досить подивитися україно-, російсько- і англійськомовну версії Вікіпедії, прочитати книгу його особистих спогадів і роздумів «Над океаном часу» (Київ, «Наукова думка», 2005), переглянути низку документальних фільмів та пройти по численним посиланням в інтернеті, щоб отримати повне уявлення про його біографію, кар'єрне зростання, громадську роботу та науковий доробок. Тому я не буду повторюватись, а зосереджусь не на особі Платона Григоровича, як такої, а на улюбленому предметі його наукового інтересу – іонах кальцію та на співробітниках, які під його натхненням допомагали йому цей науковий інтерес задовольнити.

### **Історичне підґрунтя наукового інтересу**

Ідеї про особливу роль кальцію не тільки як складової мінералізованих тканин, а і як важливого фактора скорочення м'язів, нейросекреції та клітинного електрогенезу поступово

розвивалися ще з кінця 19-го сторіччя, але тільки на початку 70-х років 20-го вдалося отримати дані, які вказували на універсальність кальцієвої сигнальної системи. Перші експерименти, які узгоджувались із сигнальною роллю для кальцію, були проведені на м'язах. Сідней Рінгер (S. Ringer) ще у 1883 р. встановив, що ізольоване серце зберігає свою скоротливість виключно у розчинах, які містять кальцій [1], але пройшло більш ніж 60 років до того як Хейльбран (L.V. Heilbrunn) і Вієрчинські (F.J. Wiercinski) за допомогою ін'єкції кальцію у м'язове волокно жаби довели, що ефект кальцію є специфічним і здійснюється внутрішньоклітинно [2]. М'язові препарати ще досить довгий час залишалися чи не єдиним об'єктом для такого роду досліджень, і розширення концепції кальцієвого сигналювання як на інші тканини, зокрема нервову, так і за межі процесів м'язового скорочення, відбувалося доволі повільно. Саме в таке розширення, яке найбільш бурно проходило в 60-70-ті роки минулого сторіччя, П.Г. Костюку поряд з такими корифеями світової фізіології, як Бернард Кац (Bernard Katz), Рікардо Міледі (Ricardo Miledi), Поль Фетт (Paul Fatt), Сузуму Хагівара (Suzumu Hagiwara) довелося зробити вагомий внесок.

Учених перш за все цікавили шляхи постачання кальцію в цитоплазму клітин та які наслідки для її фізіологічної функції це має. Проведені дослідження дали початок концепції кальцієвої проникності клітинних мембран, тобто участі іонів кальцію в переносі трансмембранного струму, а звідси і у біоелектрогенезі, та їх ролі в активації нейросекреції.

Перші прямі вимірювання кальцієвого струму були здійснені Феттом і Гінсборгом (P. Fatt and B. Ginsborg) у 1958 р. на м'язових клітинах ракоподібних [3], які позбавлені здатності генерувати «натрієві» потенціали дії, зате мають у своїй мембрані потужну систему кальцієвої провідності. Водночас завдяки класичним працям Ходжкіна і співавт. було відомо, що гігантські нервові волокна

головоногих моллюсків генерують чисто «натрієві» потенціали дії, а кальцієва провідність їх мембрани є надзвичайно малою і не робить помітного внеску в електрогенез як потенціалу спокою, так потенціалу дії волокна [4]. Складалося враження, що кальцієвий струм потрібен тільки там, де слід зробити дещо більше, ніж просто згенерувати електричний сигнал. У зв'язку з цим поставало питання, а чи існує кальцієва провідність у сомі нейрона, де проходять основні метаболічні процеси, і в нервових закінченнях, з яких вивільняються нейромедіатори? Необхідність входу кальцію для активації секреції нейромедіаторів була переконливо продемонстрована в працях Каца і Міледі 60-70-х років, а от наявність специфічної кальцієвої провідності в сомі нейрона ще потрібно було довести.

У 1964 р. П.Г. Костюк у співавторстві з В.Д. Герасимовим і В.О. Майським за допомогою мікроелектродної техніки, в користуванні якою, до речі, Платон Григорович був піонером на теренах СРСР, показали здатність гігантських нейронів деяких видів прісноводних моллюсків генерувати потенціали дії в безнатрієвому середовищі за наявності іонів кальцію [5]. Можливість генерації «кальцієвих» потенціалів дії в безнатрієвому середовищі була незабаром підтверджена на нейронах морського моллюска – аплізії в низці інших лабораторій світу, а впродовж 60-70-х років продемонстрована на нейронах членистоногих, амфібій та багатьох типах нейронів ссавців. Отримані дані непрямо вказували на наявність кальцієвої провідності в соматичній мембрані нервової клітини, але для доведення факту існування в ній специфічного трансмембранного кальцієвого струму потрібні були прямі докази з використанням методу фіксації потенціалу.

Загалом, розповсюджена на той час мікроелектродна техніка електрофізіологічних досліджень давала змогу такі докази отримати і відповідні спроби були здійснені, але ця техніка зустрічалася з труднощами, коли потрібно було дослідити біофізичні власти-

вості кальцієвого струму. Найістотнішою з них була неможливість виділення в чистому вигляді компонента, який переноситься саме іонами кальцію, із загального трансмембранного струму нейрона, в створенні якого, як відомо, беруть участь і інші фізіологічні іони –  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . При цьому найбільше «клопоту» завдавали внутрішньоклітинні іони калію (зовнішньоклітинні натрію і хлору, зрештою, можна було легко замінити), потужний вихідний струм яких мав протилежний напрямок до вхідного кальцієвого струму, практично повністю його маскуючи. Оскільки мікроелектродна техніка можливості маніпуляцій з іонним складом цитоплазматичного середовища нейрона не надавала, то при її використанні доводилося сподіватися тільки на єдиний існуючий на початок 70-х років блокатор калієвого струму – тетраетиламоній, 100%-ва ефективність якого залишалася під великим сумнівом.

Ще одна проблема, яка поставала перед мікроелектродними дослідженнями полягала в тому, що вони проводилися на нейронах у складі гангліїв. Це перешкоджало ефективній заміні зовнішньоклітинних середовищ через обмеженість дифузії в міжклітинних просторах, огорожених сполучнотканинними оболонками, і не давало впевненості у повному усуненні натрію.

### **Тріумф внутрішньоклітинного діалізу**

Отже, сподіватися на реальний прорив у вивченні кальцієвої провідності плазматичної мембрани нервової клітини можна було тільки з вирішенням двох ключових методичних проблем: 1) можливості роботи на ізольованих нейронах і 2) отримання доступу до цитоплазматичного середовища нейронів безпосередньо в процесі електрофізіологічного експерименту. І це саме той випадок, коли геній Платона Григоровича не тільки як вченого-експериментатора, а і як лідера командної роботи, що вмів розпізнати потенціал людини і правильно підібрати кадри для вирішення надскладних завдань, проявився сповна.

Електрофізіологія – це наука, пов’язана з вимірюванням надмалих електричних сигналів від живих об’єктів і тому вимагає прецензійного електронного обладнання. В 60–70-ті роки минулого сторіччя в світі ще не існувало індустрії, яка б займалася розробкою і виготовленням апаратного забезпечення електрофізіологічних досліджень, а тому кожна електрофізіологічна лабораторія світу здебільшого покладалася на власні сили в цих питаннях. Платон Григорович добре усвідомлював, що за таких умов, особливо коли ставляться амбіційні завдання з розробки нових методичних підходів, спиратися варто на кадри не стільки з хорошими біологічними знаннями, як з фізико-технічними. В цьому плані він часто зауважував, що фізика легше навчити біології, ніж біолога фізиці. Підібрана ним на початку 70-х років команда молодих, енергійних науковців відділу загальної фізіології нервової системи з базовою фізичною освітою, ключовими «гравцями» якої стали Олег Олександрович Кришталь і Володимир Іванович Підоплічко, змогла не тільки успішно подолати безліч конкретних методичних проблем, а і створити принципово нову, цілісну, як тепер прийнято говорити, «екосистему» електрофізіологічних досліджень. Стрижнем цієї системи став метод так званого «внутрішньоклітинного діалізу» клітин, а її допоміжними, обслуговуючими складовими – все від способів ферментативно-механічної ізоляції різних типів нейронів до технологій виготовлення діалізуючих пластикових мікропіпеток і вимірювальних електронних схем з усією супутньою оснасткою. Відтоді і до появи методу patch-clamp в середині 80-х трійка прізвищ – П.Г. Костюк, О.О. Кришталь, В.І. Підоплічко на всіх мовах стала асоціюватися із найпередовішою технікою електрофізіологічних досліджень у світі, а Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця АН УРСР, очолюваний П.Г. Костюком, перетворився у «Мекку» паломництва електрофізіологів світу, які бажали цю техніку освоїти.

Метод «внутрішньоклітинного діалізу»

описаний в багатьох вітчизняних і зарубіжних джерелах (див. [6] і [7] відповідно), в тому числі і в об’єкті прагнення всіх науковців світу – журналі «Nature» [8]. Сутність методу у його останній модифікації до болю проста (все геніальне – просто, але приходить у голову тільки вибраним!) і полягала у «вклеюванні» нейрона у отвір мікроскопічних розмірів, проколотий на вістрі виготовленої з поліетилену мікропіпетки. При цьому якщо мембрану нейрона, звернуту всередину мікропіпетки, механічно зруйнувати, то штучний, безкалієвий внутрішньоклітинний розчин, яким заповнювали мікропіпетку, за допомогою дифузії через отвір у мембрані проникне всередину нейрона, зрештою замінивши собою його природне цитоплазматичне середовище (на це потрібно було 1-2 хв). Тобто відбудеться «діаліз» нейрона штучно створеним експериментатором середовищем. Відсутність калію з цитоплазматичного боку мембрани нейрона гарантувала повне усунення калієвого струму і надавала можливість реєструвати кальцієвий струм в абсолютно чистому вигляді. Остання модифікація методу «внутрішньоклітинного діалізу» фактично стала прообразом методу patch-clamp, що прийшов на заміну, і єдина принципова відмінність якого полягала тільки у використанні скла замість поліетилену для виготовлення мікропіпеток.

П.Г. Костюк і очолювана ним команда сповна скористалися новими експериментальними можливостями, які відкрились, провівши впродовж 70-80-х років ґрунтовний опис ключових біофізичних властивостей (потенціалзалежність, кінетика, селективність) кальцієвого струму соматичної мембрани нервової клітини, довівши наявність в ній специфічних потенціалкероаних кальцієвих каналів, які його переносять, і зробивши на основі отриманих експериментальних даних важливі висновки щодо структурно-функціональної організації цих каналів. За результатами проведених досліджень було опубліковано безліч статей не тільки у віт-

чизняних журналах, а і в таких популярних міжнародних наукових виданнях, як «Nature», «Journal of Physiology» (London), «Journal of General Physiology», «Pflugers Archive», «Neuroscience», які привернули увагу всіх науковців світу і ввійшли в анали класики цитування (Citation Classics).

У зв'язку з цим відзначу ще одну рису Платона Григоровича – його бажання донести отримані результати до якомога ширшого кола міжнародної наукової спільноти і тим самим утвердити лідируючий статус у світі як своєї наукової школи та Інституту, так і вітчизняної науки в цілому. Нагадаю, що це були роки тотального радянського контролю за всіма сферами діяльності, коли, навіть всі друкарські машинки обліковувались. Тому опублікування статті не те що у зарубіжному, а і у вітчизняному журналі вимагало проходження спеціальних експертних комісій, які давали заключення, що рукопис не містить секретних, антирадянських або інших заборонених до друку матеріалів. У випадку ж зарубіжних видань таких комісій було декілька відповідно до ієрархії відомчого підпорядкування організації, звідки виходила робота, а рукописи на розгляд потрібно було подавати у прошитому вигляді як на мові видання, так і їх дослівний переклад. Незважаючи на всі ці складнощі Платон Григорович наполягав, щоб кожен достойний результат був опублікований в англійській науковій літературі, всіяко стимулював до цього співробітників і сам докладав до цього значних зусиль. Важливість такого підходу стала особливо очевидною після розпаду СРСР, коли багато учнів Платона Григоровича виявилися за кордоном. При цьому їм не доводилося довго пояснювати, хто вони такі – їх імена були вже відомі, а коли поряд стояло ще і прізвище П.Г. Костюка, то це гарантувало ще і високу кваліфікацію.

#### **«Постдіалізний» період**

Після тріумфального опису кальцієвої провідності мембрани нервової клітини за допо-

могою методу внутрішньоклітинного діалізу Платон Григорович звертається до більш детальної характеристики різних аспектів функціонування нейрональних кальцієвих каналів. При цьому знову-таки велике значення має його прозорливість у підборі молодих співробітників, здатних реалізувати ідеї і концептуальні задуми свого Учителя. Саме з цією метою у 1980 р. Платоном Григоровичем на базі нашого Інституту була створена кафедра мембранної біофізики Московського фізико-технічного інституту, яка стала справжньою кузницею нових кадрів. На початку 80-х років світовий резонанс отримало доведення того факту, що селективність потенціалкеро-ваних кальцієвих каналів регулюється самими іонами кальцію: за фізіологічних умов вони пропускають виключно кальцій, але при відсутності зовнішньоклітинного кальцію вони стають проникними для натрію та низки інших одновалентних катіонів. Всебічне експериментальне обґрунтування цього факту було завершено П.Г. Костюком разом С.Л. Міроновим і Я.М. Шубою в 1983 р. і опубліковане в «Journal of Membrane Biology» [9]. При цьому була висунута революційна гіпотеза про існування із зовнішньоклітинного боку кальцієвого каналу високоафінного сайту зв'язування кальцію, який алостерично модулює властивості іонопровідної пори. Важливо зазначити, що це «структурне передбачення» було зроблено виключно на основі функціонально-реконструктивного підходу (тобто аналізом поведінки трансмембранних струмів за наявності різних концентрацій кальцію) і протирічило загальноприйнятій на той час точці зору. Підтвердження йому знаходиться тільки тепер з клонуванням кальцієвих каналів і розшифровкою їх структури.

При дослідженні кальцієвих струмів на діалізованих нервових клітинах був встановлений їх тісний взаємозв'язок із станом внутрішньоклітинного метаболізму (разом з С.А. Федуловою, М.С. Веселовським, П.О. Дорошенко, А.Е. Мартинюком, 1980-1983). Зокрема, були виявлені фактори, які у штуч-



ному внутрішньоклітинному середовищі є необхідною умовою для підтримання кальцієвих каналів у функціональному стані. З часу опублікування в журналі «Neuroscience» у 1981 р. [10] рецепт «коктейлю Костюка», обов'язковими компонентами якого є Mg-АТФ і цАМФ, став використовуватися всіма лабораторіями світу для забезпечення тривалої реєстрації кальцієвих струмів не тільки нервових, а і м'язових клітин в умовах діалізу. Ці дослідження показали, що у збудливих клітинах з недостатнім метаболізмом потенціалкерований вхід кальцію і, відповідно, процеси, які активуються іонами кальцію, будуть пригнічені і, таким чином, виявили один з механізмів ендогенної цитопротекції.

П.Г. Костюк був серед перших, кому вдалося показати неоднорідність кальцієвої провідності в межах однієї нервової клітини, чим були закладені основи сучасної класифікації потенціалкерованих кальцієвих каналів. Ним вперше був відкритий особливий тип низькопорогових кальцієвих каналів (разом з С.А. Федуловою, М.С. Веселовським, 1983), які здатні активуватися тільки після попередньої гіперполяризації потенціалу спокою нервової клітини, що їх виводить із стану стаціонарної інактивації. Ці канали виявилися виключно важливими для генерації періодичних хвиль потенціалу і пачкової активності нейрона. «Надсекретність» і «надпильність» радянської системи не дала змоги оперативно донести ці дані світовій науковій спільноті – повідомлення про це відкриття було спочатку опубліковано в «Доклады АН СССР» в 1983 р. [11], а англomовний варіант статті з'явився в «Journal of Physiology» (London) тільки в 1985 р. [12] – через що їх пріоритетність деякий час вважалася не визнаною. Знадобилося декілька років, щоб справедливість в цьому плані була відновлена. Остаточо це відбулося у 2008 р. на спеціально організованому в нашому Інституті міжнародному симпозіумі з нагоди 25-річчя відкриття низькопорогових кальцієвих каналів, на якому були присутні чи не всі причетні до їх дослідження науковці світу.

У першій половині 80-х років Платон Григорович ініціює поступовий перехід електрофізіологічного методичного арсеналу від «рідного» внутрішньоклітинного діалізу до щойно запропонованого світу методу patch-clamp. Як уже зазначалося, він базується на тих самих принципах, що і внутрішньоклітинний діаліз. Це і не дивно з огляду на те, що німецький фізіолог – один із винахідників patch-clamp Ервін Неер, який за проведені з його допомогою дослідження був удостоєний Нобелівської премії з фізіології і медицини за 1991 р., у 70-80-ті роки був частим гостем Платона Григоровича. Крім того, винахід у нас внутрішньоклітинного діалізу стимулював аналогічні пошуки і в інших лабораторіях світу, а тому подальший прогрес у цьому напрямку був неминучим. Перевагою скла над пластиком стало те, що мікропіпетки можна було виготовлювати з набагато меншим отвором і в цей отвір клітинну вже не треба було «вклеювати» із застосуванням спеціальних адгезивних сумішей – за дотримання певних умов клітинна мембрана сама по собі була здатна «намертво» злипатися зі склом. Це мало два позитивні наслідки – 1) скляною мікропіпеткою можна було на поверхні клітини обмежити мікроскопічну ділянку мембрани (patch) настільки малих розмірів, що в ній міг міститися тільки один іонний канал (а це близько 1 квадратного мікрона) і 2) роздільна здатність відведення електричних сигналів підвищувалась настільки, що стало можливим вимірювати струм, який через цей канал проходить (близько одної трильйонної частинки ампера).

Платон Григорович одразу ж угледів переваги нового методу для переходу на якісно новий рівень досліджень кальцієвої провідності нейрональної мембрани – рівень активності поодиноких кальцієвих каналів. Пригадую, як наприкінці 1981 р., незабаром після виходу основоположної статті з описом методу patch-clamp [13] він підійшов до мене (я тоді був аспірантом 2-го року) і каже: «Слава, ти продовжуй працювати над темою своєї

дисертації, але паралельно, щоб не втрачати часу, намагався поставити метод patch-clamp і виміряти струм поодинокого кальцієвого каналу». Враховуючи, що метод patch-clamp – це теж своя досить складна «екосистема», поїхати і подивитися на яку «вживу» за умов СРСР годі було і думати, виконання цього завдання з нуля, можливо, зайняло трохи більше часу, ніж хотілося б для декларування повної пріоритетності, але у 1985 р. стаття з описом активності поодиноких кальцієвих каналів у мембрані нервової клітини в «Доклады АН СССР» все-таки вийшла [14] і принаймні в СРСР це були дійсно перші вимірювання такого роду. Надалі Платон Григорович приділяв велику увагу цим дослідженням, завдяки чому в численних працях 1985-1991 рр., опублікованих як у вітчизняних, так і зарубіжних виданнях, вдалося розвинути концепцію гетерогенності потенціалкерованих кальцієвих каналів нейрональної мембрани, провести всебічний аналіз відмінностей в біофізичних властивостях їх різних типів як на рівні інтегральних струмів цілого нейрона, так і на рівні елементарної активності, створити кінетичну модель активації кальцієвого каналу, яка синтезувала дані за елементарною активністю і макроскопічним струмам.

Перспективне передбачення розвитку методичного арсеналу досліджень і своєчасне впровадження передових методичних підходів загалом дуже характерне для Платона Григоровича. Так, ще на початку використання гетерологічної експресії каналних білків йому вдалося з успіхом застосувати цей підхід для того, щоб вперше за допомогою матричної РНК, виділеної з мозку щура, функціонально експресувати в чужорідній клітинній системі ооцитів (ікринок) жаби і проаналізувати біофізичні властивості низькопорогових кальцієвих каналів, характерних для мозку (разом з С.А. Федуловою, О.П. Любановою та Я.М. Шубою, 1988-1994). Застосування ж флуоресцентної кальційметрії (разом з О.В. Тепікіним і П.В. Беланом, 1987-1993) дало змогу здійснити перехід від окремого випадку

вивчення потенціалкерованого входу кальцію до створення інтегральної картини кальцієвої сигналізації нервової клітини, що включала також механізми вивільнення і захоплення внутрішньоклітинного кальцію ендоплазматичним ретикулумом, мітохондріями та його виведення назовні. Слід зазначити, що всі ці методичні інновації здійснювалися спочатку в умовах хронічного радянського дефіциту, а потім – українського безгрошів'я і супроводжувалися розробкою власної інструментальної бази, яка, подекуди, вірно служить і до цього часу.

Велику увагу Платон Григорович приділяв не тільки з'ясуванню фундаментальних основ кальцієвої сигналізації, а і її патофізіологічним аспектам, що потенційно дуже важливо для створення нових способів лікування. Ним були встановлені закономірності змін кальцієвого гомеостазу і окремих молекулярних механізмів, відповідальних за його підтримання, при старінні (разом із А.В. Шмиголем, Н.В. Войтенко і О.Н. Верхратським, 1993-1996), а також при таких патологічних станах, як епілепсія (разом з О.Н. Верхратським, 1992), діабетичні нейропатії (разом з Н.В. Войтенко и О.П. Костюк, 1999-2003), гіпоксія (разом з О.О. Лук'янець, 1999-2003), хвороба Альцгеймера (разом з О.П. Костюк, 2010). Ці дослідження показали, що для всіх патологій характерним є зменшення потенціалкерованого входу кальцію в нервову клітину і послаблення механізмів його виводу з цитоплазми. Платон Григорович до останніх днів зберігав щирий інтерес до науки, любив бути присутнім на експериментах, даючи при цьому слушні поради.

## ЕПІЛОГ

Як автор великої кількості монографій і концептуальних оглядів, оснований на здобутках своєї наукової школи в Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, П.Г. Костюк зробив неоцінений внесок у формування уявлень про кальцієву сигналізацію у нервовій системі.

Нервова система – це унікальне середовище, в якому електричні сигнали створюються завдяки потокам іонів. Ті в свою чергу взаємодіють з молекулами, призводячи до їх змін, а зміни в молекулах зворотно впливають на електричні і хімічні сигнали. В цій круговерті іони кальцію відіграють ключову роль і значною мірою є її рушійною силою. Прозорливість і талант нашого Учителя дали змогу спочатку передбачити важливість досліджень в цій галузі, а потім і забезпечити їх успіх. Внесок П.Г. Костюка в одну з найважливіших проблем нейрофізіології завжди залишиться в історії науки. Його учні, як ті, що тепер продовжують працювати в Інституті, так і ті, що волею долі опинилися в різних лабораторіях світу, завжди будуть надихатися його прикладом і з теплою згадувати часи роботи з ним.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ringer S. A further contribution regarding the influence of different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol (London)*. 1883;4:29-43.
2. Heilbrunn LV, Wiercinski FJ. The action of various cations on muscle protoplasm. *J Cell Comp Physiol*. 1947 29:15-32.
3. Fatt P, Ginsborg BL. The production of regenerative responses in crayfish muscle fibres by the action of calcium, strontium and barium. *J Physiol*. 1958 Feb 17;140(2):59-60P.
4. Hodgkin AL, Keynes RD. Movements of labelled calcium in squid giant axons. *J Physiol*. 1957 Sep 30;138(2):253-81.
5. Gerasimov VD, Kostyuk PG, Maiski VA. Excitability of giant nerve cells of different representatives of pulmonate mollusks (Helix pomatia, Limnea stagnalis, Planorbis corneus) in solutions free of sodium ions. *Biull Eksp Biol Med*. 1964 Sep;58:3-7. Russian. [Герасимов ВД, Костюк ПГ, Майский ВА. Возбудимость гигантских нервных клеток различных представителей легочных моллюсков в растворах, не содержащих ионов натрия. *Бюл. Эксперим. Биол*. 1964;58(9):3-7].
6. Kostyuk PG, Krishtal OA. Mechanisms of electrical excitability of nerve cell. Moscow, "Nauka", 1981. Russian [Костюк ПГ, Крышталь ОА. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. Москва, «Наука», 1981].
7. Kostyuk PG, Krishtal OA, Pidoplichko VI. Intracellular perfusion. *J Neurosci Methods*. 1981 Oct;4(3):201-10.
8. Kostyuk PG, Krishtal OA, Pidoplichko VI. Effect of internal fluoride and phosphate on membrane currents during intracellular dialysis of nerve cells. *Nature*. 1975 Oct 23;257(5528):691-3.
9. Kostyuk PG, Mironov SL, Shuba YaM. Two ion-selecting filters in the calcium channel of the somatic membrane of mollusk neurons. *J Membr Biol*. 1983;76:83-93.
10. Kostyuk PG, Veselovsky NS, Fedulova SA. Ionic currents in the somatic membrane of rat dorsal root ganglion neurons-II. Calcium currents. *Neuroscience*. 1981;6(12):2431-7.
11. Veselovskii NS, Fedulova SA. 2 types of calcium channels in the somatic membrane of spinal ganglion neurons in the rat. *Dokl Akad Nauk SSSR*. 1983;268(3):747-50. Russian. [Веселовский НС, Федулова СА. Два типа кальциевых каналов в соматической мембране нейронов спинальных ганглиев крыс. *Докл Акад Наук СССР*. 1983;268(3):747-750].
12. Fedulova SA, Kostyuk PG, Veselovsky NS. Two types of calcium channels in the somatic membrane of newborn rat dorsal root ganglion neurones. *J Physiol*. 1985 Feb;359:431-46.
13. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch*. 1981 Aug;391(2):85-100.
14. Kostyuk PG, Savchenko AN, Shuba IaM. Barium currents through single calcium channels of a nerve cell membrane. *Dokl Akad Nauk SSSR*. 1985;280(6):1459-62. Russian. [Костюк ПГ, Савченко АН, Шуба ЯМ. Бариевые токи через одиночные кальциевые каналы мембраны нервной клетки. *Докл Акад Наук СССР*. 1985;280(6):1459-62].

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України*



## CONTENTS

K.O. Drachuk, A.V. Kotsjuruba, O.V. Bazilyuk, L.G. Stepanenko, V.F. Sagach. Propargylglycine restores endothelium-dependent relaxation of aortic smooth muscles in old rats	3
D.O. Minchenko, S.V. Danilovskyi, I.V. Kryvdiuk, N.A. Hlushchak, O.V. Kovalevska, L.L. Karbovskiy, O.H. Minchenko. Acute L-glutamine deprivation affects the expression of TP53-related protein genes in U87 glioma cells	11
A.I. Gozhenko, N.D. Filipets. The functional state of kidneys after adenosine triphosphate-sensitive potassium channels activation in experimental acute hypoxia	22
N.M. Voronych-Semchenko, T.V. Guranych. The changes of processes of free radical oxidation of lipids and proteins, antioxidant defence in rats with hypofunction of thyroid gland under iodine and copper deficit	30
I.V. Byelinska , O.V. Lynchak , T.V. Rybalchenko , O.M. Gurnyak. Hematological effects of the protein kinases inhibitor maleimide derivative of dimethylhydrazineinduced colorectal carcinogenesis of rats	40
A.I. Bereznyakova, V.F. Cheremisina, O.D. Jemela. Systemic and local immunity in rats with atopic dermatitis	50
B. Mankovsky, A. Urbanovych. The blood leptin content and the activity of the zonal system response in patients with diabetes mellitus type 2 with different body weight and disease duration	56
L.M. Gunina, J.D. Vynnychuk. Tissue hypoxia and related changes of homeostasis during vibration load in athletes: influence on physical performance	61
I. V. Ferents, I. V. Brodyak, M. Ya. Lyuta, O. R. Kulachkovsky, N. A. Sybirna. Effects of agmatine treatment on morphofunctional characteristics of the erythron in experimental diabetes mellitus in rats	70
Yu.O. Fedotova, G.O. Frolova. The influence of stimulation and blockade of A4 $\beta$ 2 nicotinic acetylcholine receptors on learning of female rats in key phases of ovary cycle	80
V.V. Trush, V.I. Sobolev. Thyroxine caused modulation of dexamethasone effects on the skeletal muscle of white rats	87
V.A. Berezovskyi, E.G. Chaka, I.G. Litovka, M.I. Levashov, R.V. Yanko. The effect of altered oxygen partial pressure on the resistance to hypoxia and expression of oxygen-sensitive genes in drosophila melanogaster	97
L.P. Gordienko, T.B. Beregova, K.S. Neporada, T.M. Falaleyeva. Oxidative stress development in the tissues of salivary glands of rats under monosodium glutamate-induced obesity	105
<b>CRONICLE</b>	108
<b>JUBILEE DATES</b>	112