

Ю.В. Данилович

Характеристики пасивного виходу Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулула клітин міометрія щурів

С использованием модели пермеабилizованных дигитонином миоцитов матки крыс и $^{45}\text{Ca}^{2+}$ показано, что пассивный выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула (катион был предварительно аккумулятирован в энергoзависимом процессе) чувствителен к 2 ммоль/л кофеина, 0,1 ммоль/л лидокаина, а также к экзогенному Ca^{2+} (активировался при увеличении концентрации Ca^{2+} от 10^{-7} до 10^{-4} моль/л и угнетался при 10^{-3} моль/л) и значению pH (стимулировался защелачиванием среды), кроме того существенно подавлялся Mg^{2+} (0,2–4 ммоль/л). Анализ полученных результатов позволяет предположить, что использованная нами модель является адекватной для изучения процессов высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула, опосредованного каналами рианодинового рецептора.

ВСТУП

Розробка ефективних методів корекції порушень контрактильної функції міометрія потребує вивчення мембранних і молекулярних механізмів її регуляції. В основі різноманітних патологій скоротливої активності матки (слабкість пологової активності, викидні, передчасні пологи, атонія та гіпертонус матки тощо) лежить порушення механізмів підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу іонів кальцію [22]. Отже, вивчення властивостей і дослідження процесів регуляції пасивного та активного транспорту Ca^{2+} в субклітинних структурах міометрія становить першочергову проблему фізіології та біохімії жіночої репродуктивної системи [3, 17].

Активация гладеньком'язових клітин (ГМК) супроводжується короткотривалим генералізованим підвищенням концентрації Ca^{2+} в міоплазмі (так званого транзєнта), наступне зниження вмісту катїона досягається енергoзалежними процесами, передусім роботою Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФази плазма-

тичної мембрани (ПМ), Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФази саркоплазматичного ретикулула (СР) та зв'язуванням з буферами [14, 17, 21]. Передбачається, що в окремих ГМК 60–80 % Ca^{2+} після транзєнта депонується СР [12], хоча морфологічні дослідження свідчать, що в ГМК розмір СР сягає лише 8 % клітинного об'єму [14]. Також встановлено, що у міометрії він суттєво збільшується за обробки естрогенами та в умовах вагітності, тобто його значення може підвищуватися при функціональному навантаженні [20]. При наявності селективного інгібітора Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФази ПМ калоксину спостерігається ендотелїзалежна релаксація інтактних смужок аорти щурів [9]. Ці результати свідчать про важливу роль СР у механізмах зниження концентрації Ca^{2+} в міоплазмі. При ініціалії контрактильної активності збільшення концентрації Ca^{2+} в ГМК досягається швидко і в необхідному ступені за допомогою його вивільнення з СР (кальцій-індуковане вивільнення Ca^{2+} через канали ріанодинового рецептора) [14, 21]. Це вивільнення є можливою, хоча і малодослід-

© Ю.В. Данилович

женою, ланкою ініціації контрактильної активності в міомерії [7, 8, 23]. Тобто СР – центральний елемент кальцієвої сигналізації в ГМК. Хоча вивченню процесів енергозалежної акумуляції Ca^{2+} у внутрішньоклітинних депо міоцитів матки приділялася значна увага [1, 6], закономірності пасивного виходу катіона з СР досліджені значно менше. Враховуючи незначний розмір СР у міомерії, вдалою моделлю при вивченні обміну Ca^{2+} в ньому є пермеабілізовані міоцити, в яких неспецифічна проникність підвищується з використанням детергентів різної природи, зокрема дигітоніну [1, 6]. Цей експериментальний підхід дозволяє також досліджувати транспортні процеси за умови нативної морфології внутрішньоклітинних мембранних структур.

Відомо, що кофеїн збільшує концентрацію Ca^{2+} в міоплазмі більшості ГМК і стимулює контрактильну активність. Цей ефект пов'язаний з активацією пасивного викиду катіона з кофеїн(ріанодин)-чутливих депо СР [4, 14]. Отже, метою нашого дослідження було продемонструвати, що окремі характеристики вивільнення катіона з кофеїнчутливого пулу СР пермеабілізованих дигітоніном міоцитів матки шурів збігаються з властивостями інших ГМК.

МЕТОДИКА

Виділення суспензії інтактних міоцитів з міомерія шурів. Суспензію ГМК матки невагітних самиць шурів, естрогенізованих за 16 год до забору тканини, одержували з використанням колагенази і соєвого інгібітора трипсину [19]. У 1 мл отриманої клітинної суспензії містилося в середньому $6,6 \cdot 10^6$ міоцитів; кількість життєздатних клітин становила 90–95 % від загальної кількості клітин (цю характеристику визначали при фарбуванні клітинного препарату прижиттєвим барвником трипановим синім). Підраховували загальну кількість і кількість життєздатних клітин за допомогою гемоцитометра (камери Горяєва).

Дослідження умов енергозалежного накопичення та пасивного вивільнення Ca^{2+} в пермеабілізованих міоцитах. Пермеабілізовані міоцити протягом 5 хв акумулювали Ca^{2+} ($^{40}\text{Ca}^{2+}$ + $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в індикаторних кількостях) у середовищі такого складу (ммоль/л): тріс- HCl – 50, рН 7,4, KCl – 125, NaCl – 25, АТФ – 3, MgCl_2 – 3, K_3PO_4 – 2, CaCl_2 – 0,1, NaN_3 – 10, а також дигітоніну – 0,1 мг/мл. Наявність азиду натрію зумовлювалася необхідністю інгібування енергозалежного накопичення Ca^{2+} в мітохондріях (МХ), смність яких значно більша, ніж СР [1, 6]. Акумуляцію Ca^{2+} в СР через 5 хв зупиняли тапсигаргіном (10 мкмоль/л), після чого клітинний препарат розводили п'ятикратно в середовищі наступного складу (ммоль/л): тріс- HCl – 50 (рН 7,4), KCl – 125, NaCl – 25. Через 15, 60, 120, 180, 240 с аліквоти клітинного препарату відбирали та зупиняли реакцію швидким розділенням компонентів на фільтрі, а згодом підраховували питому радіоактивність. В окремих випадках середовище акумуляції Ca^{2+} містило тапсигаргін, тобто були блоковані обидва основні шляхи енергозалежної акумуляції – МХ і СР.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ссавців ідентифіковано три гени, які кодуєть скелетну, серцеву та мозкову ізоформи ріанодинового рецептора, для скелетної і серцевої ізоформ характерний альтернативний сплайсинг. Ріанодиновий рецептор являє собою канал з кількома рівнями провідності для Ca^{2+} , здатний активуватися Ca^{2+} (фізіологічний активатор) і мілімолярними концентраціями кофеїну (штучний активатор, який використовують в дослідах *in vitro*, зокрема, на пермеабілізованих клітинах). У більшості ГМК є кальцієвий канал, який за характеристиками подібний до скелетної та серцевої ізоформ. Мозкова ізоформа зв'язує ріанодин, але не активується кофеїном. Серцева ізоформа більш чутлива (порівняно зі скелетною) до активаторної дії низьких концентрацій Ca^{2+} , але

менш чутлива до інгібуючої дії високих концентрацій Ca^{2+} , Mg^{2+} та рутенієвого червоного, має більшу спорідненість до ріанодину [4, 14].

Характерною особливістю міометрії є відсутність кофеїнової контрактури, що доведено численними електрофізіологічними дослідженнями [14, 23]. У деяких працях продемонстровано також, що кофеїн не здатний стимулювати вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинних пулів у міометрії людини та щурів [14, 23]. Його аплікація до нативних ГМК може викликати зниження внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), що можна пояснити інгібіторною дією кофеїну на фосфодієстеразу циклічних нуклеотидів, відповідне збільшення вмісту цГМФ і цАМФ буде стимулювати акумуляцію Ca^{2+} в СР і енергозалежний транспорт катіона Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФазою ПМ [13]. Водночас існують протилежні дані. Зокрема, в хімічно скінованих міоцитах з матки вагітних жінок кофеїн мав змогу стимулювати пасивне вивільнення Ca^{2+} [11]. Аналіз мРНК у смужках міометрія щурів демонструє наявність усіх трьох ізоформ ріанодинового рецептора в міоцитах, але переважає мозкова ізоформа [16]. Подальші дослідження змін $[\text{Ca}^{2+}]_i$ з використанням indo-1 виявили існування ріанодин(кофеїн)-чутливих пулів СР у 30 % досліджених міоцитів [16]. У вагітних щурів, як і у людини, також експресувались усі три ізоформи ріанодинового рецептора [15, 16]. Разом з тим автори припустили варіант альтернативного сплайсингу мозкової ізоформи, яка є чутливою до кофеїну. В іншій праці доведено наявність лише мозкової ізоформи в невагітній матці щурів [18]. Активація цієї ізоформи кофеїном і відповідне підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ стає можливим в умовах попереднього навантаження СР катіоном. На думку дослідників, альтернативною можливістю пояснення чутливості СР до кофеїну в цьому разі є експресія скелетної та серцевої ізоформ ріанодинового рецептора. В

жіночому міометрії мозкова ізоформа виявилася постійно експресованою, тоді як серцева експресувалася за умови вагітності, при цьому кофеїн викликав звільнення попередньо акумульованого $^{45}\text{Ca}^{2+}$ з СР [5]. Автори пояснюють посилення експресії серцевої ізоформи збільшенням вмісту цитокінів і факторів росту в матці, а також відповідних рецепторів на міоцитах, в першу чергу, трансформувального фактора росту β , що є наслідком специфічного гормонального статусу вагітної матки. Збільшення вмісту відповідних рецепторів можна досягти при введенні в організм стероїдних гормонів, наприклад, в умовах естрогенізації дослідних тварин. Таким чином, питання існування кофеїнчутливих кальцієвих пулів у міометрії залишається відкритим. Втім в умовах нашого досліду, а саме попередньої естрогенізації тварин, навантаження СР катіоном з використанням моделі пермеабілізованих міоцитів можна прогнозувати ефективність використання кофеїну з метою стимулювання пасивного транспорту Ca^{2+} з СР.

У попередніх дослідженнях [10] нами встановлено, що пасивне вивільнення Ca^{2+} з пермеабілізованих дигітоніном клітин міометрія щурів, що був попередньо акумульований у них за допомогою енергозалежного процесу при наявності азиду натрію, посилювалося за умови додавання в середовище розведення 2 нмоль/л ріанодину. Ця речовина є індуктором вивільнення Ca^{2+} з СР через канали ріанодинового рецептора [4, 14]. При наявності 10 ммоль/л азиду натрію (інгібітора енергозалежного накопичення катіона в МХ) і 10 мкмоль/л тапсигаргіну (специфічного інгібітора Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФази СР) [1, 14] спостерігається певна акумуляція катіона в суспензії пермеабілізованих міоцитів: (148 ± 12) пмоль $^{45}\text{Ca}^{2+}$ /млн клітин за 5 хв ($n=5$), яка є вищою за рівень накопичення без АТФ (близько 100 пмоль $^{45}\text{Ca}^{2+}$ /млн клітин за 5 хв). Можливим поясненням відміченого явища

може бути посилення сорбції катіона при наявності АТФ або акумуляція кальцію азид- та тапсигаргіннечутливими пулами (в міометрії такі досі невідомі), що ускладнює подальшу інтерпретацію результатів досліджень процесів пасивного вивільнення Ca^{2+} . Величина енергозалежного накопичення катіона без тапсигаргину (відбувається накопичення Ca^{2+} в СР) становить (208 ± 8) пмоль $^{45}\text{Ca}^{2+}$ /млн клітин за 5 хв ($n=9$). Одержані результати вказують, що кальцієва ємність СР відносно незначна, що відповідає раніше отриманим даним на цій же моделі [1, 6]. Тому першочерговим завданням було підібрати оптимальні умови для активації вивільнення катіона саме з кофеїнчутливого пулу СР і продемонструвати, що окремі характеристики цього процесу відповідають тим, які одержані для інших об'єктів.

Проведеними дослідженнями встановлено, що 2 ммоль/л кофеїну, який був у середовищі розведення клітинного препарату, стимулює активоване розведенням пасивне вивільнення Ca^{2+} з пермеабілізованих міоцитів (таблиця). У контрольному досліді (без кофеїну) пасивний вихід катіона з СР відбу-

вається за наявності в середовищі розведення 20 мкмоль/л CaCl_2 (та кількість, яка потрапляє в середовище розведення з клітинним препаратом), що, згідно з літературними даними [4, 14], цілком достатньо для кальційзалежної активації виходу Ca^{2+} . Таким чином, кофеїн стимулює вивільнення Ca^{2+} з СР пермеабілізованих міоцитів матки шурів, який був попередньо акумульований в енергозалежному процесі при наявності азиду натрію (акумуляція в МХ надійно заблокована). Аналогічний за напрямком, але значно менший за величиною ефект чинив на пасивний вихід Ca^{2+} з СР локальний анестетик лідокаїн (див. таблицю), який, згідно з літературними даними, розглядається як активатор викиду Ca^{2+} з СР, опосередкованого каналами ріанодинового рецептора. Оскільки в середовищі розведення був тапсигаргін (2 мкмоль/л), що зумовлено додаванням клітинного препарату, можна сподіватися, що він надійно пригнічує ізоотопний обмін ($^{40}\text{Ca}^{2+}/^{45}\text{Ca}^{2+}$) впродовж пасивного виходу катіона.

Основним фізіологічним індуктором і регулятором пасивного транспорту Ca^{2+} з СР є зміна концентрації катіона в міоплазмі



Рис. 1. Залежність пасивного виходу Ca^{2+} з пермеабілізованих міоцитів від концентрації Ca^{2+} у середовищі розведення (буфер Ca^{2+} -ЕГТА) за умови, коли енергозалежна акумуляція Ca^{2+} в міоцитах відбувалася при наявності 10 ммоль/л азиду натрію та 10 мкмоль/л тапсигаргину (а) або лише азиду натрію (б); $n=5-9$. За віссю ординат – кількість Ca^{2+} , яка залишилась у внутрішньоклітинних пулах на 1 хв пасивного виходу

Кількість Ca^{2+} (пмоль $^{45}\text{Ca}^{2+}$ /млн клітин) яка залишається в саркоплазматичному ретикулумі у процесі його пасивного виходу в контролі та за наявності в середовищі розведення пермеабілізованих міоцитів 2 ммоль/л кофеїну або 0,1 ммоль/л лідокаїну ($M \pm m$; $n=5-9$)

Показник	Час, хв					
	0	0,25	1	2	3	4
Контроль	208±8	40±3	39±3	34±2	31±2	32±2
Кофеїн	208±8	23±3	22±2	21±2	20±1	15±2
Лідокаїн	208±8	33±1	33±1	32±2*	29±2*	30±2*

* за виключенням цих значень зміни достовірні ($P \leq 0,05$) відносно контролю.

в безпосередній близькості від СР [4, 14]. Нами показано (з використанням буфера Ca^{2+} -ЕГТА), що за умови, коли попередня енергозалежна акумуляція катіона здійснювалася при наявності тапсигаргіну та азиду натрію (заблоковане накопичення Ca^{2+} як у МХ, так і у СР) підвищення концентрації екзогенного катіона від 10^{-7} до 10^{-3} моль/л супроводжувалося зниженням пасивного виходу Ca^{2+} з пермеабілізованих клітин міоцитів у середовище розведення, яке не містило кофеїну (рис. 1, а). Протилежна картина спостерігалася при вивченні кофеїндукованого (2 ммоль/л) виходу Ca^{2+} в умовах, коли попередня енергозалежна акумуляція здійснювалася без тапсигаргіну (Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФази СР мала змогу акумулювати Ca^{2+} в СР). Збільшення концентрації Ca^{2+} від 10^{-7} до 10^{-4} моль/л супроводжувалося стимуляцією пасивного виходу катіона з клітин міоцитів, а до 10^{-3} моль/л інгібувало процес (див. рис. 1,б). Таким чином, в останньому варіанті дослідження кофеїнстимульований пасивний вихід Ca^{2+} посилюється низькими і пригнічується високими концентраціями екзогенного катіона і за цією властивістю ідентичний тому, який опосередковується ріанодиноними рецепторами СР, оскільки відомо, що зазначені структури мають дві регуляторні кальційзв'язувальні ділянки – з високою (активаторні) та низькою (інгібіторні) спорідненістю [4]. Аналіз двох варіантів проведення експерименту свідчить, що СР дійсно бере участь в обміні Ca^{2+} в умовах застосованої моделі. Причому в першому випадку (відсутність накопичення Ca^{2+} у

внутрішньоклітинні пули) ефект екзогенного катіона може бути пояснений простим пригніченням десорбції Ca^{2+} пермеабілізованими міоцитами при збільшенні концентрації катіона. У другому варіанті, ймовірно, спостерігається регуляція вивільнення Ca^{2+} з СР екзогенним катіоном.

У сучасній науковій літературі сформоване уявлення про механізм активуючої дії кофеїну на пасивне вивільнення Ca^{2+} з СР, в основі якого лежить збільшення спорідненості активаторних ділянок на ріанодиновому рецепторі до екзогенного катіону за дії кофеїна [4, 14]. Наведені в нашій

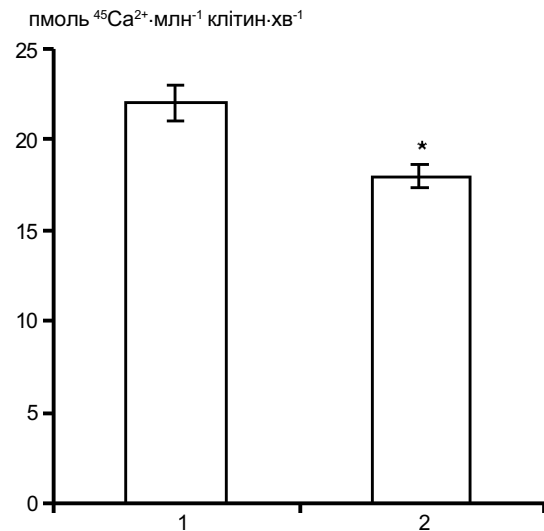


Рис. 2. Кофеїндукований (2 ммоль/л) пасивний вихід Ca^{2+} з пермеабілізованих міоцитів у середовище розведення з рН 7,5 (1) та 8,0 (2) за умови, коли енергозалежна акумуляція Ca^{2+} у міоцитах відбувалася при наявності 10 ммоль/л азиду натрію, ($n=5-10$), * $P < 0,05$. За віссю ординат – кількість Ca^{2+} , яка залишилась у внутрішньоклітинних пулах на 1 хв пасивного виходу

роботі результати досліджень свідчать, що кофеїн стимулює пасивний транспорт Ca^{2+} при наявності екзогенного Ca^{2+} , який в свою чергу, стимулює кофеїнактивований транспорт катіона. Здається, що ефекти кофеїну і Ca^{2+} здатні до сумачії, що передбачає наявність якихось нових механізмів активаторної дії кофеїну. Можливо, відбувається малоспецифічна мембранотропна дія кофеїну за високих концентрацій, яка може бути у дослідах з МХ [2]. Втім це питання потребує подальшого вивчення.

Дослідження рН-залежності кофеїн-індукованого пасивного виходу Ca^{2+} з СР пермеабілізованих міоцитів показало, що звільнення катіона достовірно посилювалось при залуженні середовища розведення міоцитів від рН 7,5 до 8,0 (рис. 2). Регуляція активності кальцієвих каналів СР

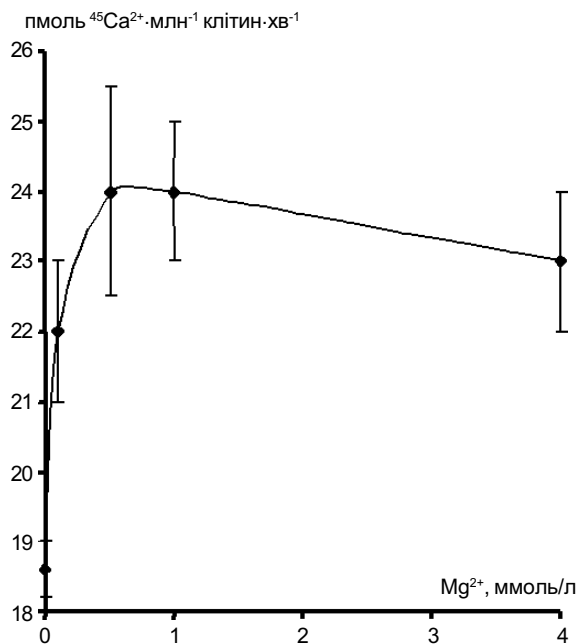


Рис. 3. Залежність активованого кофеїном і кальцієм пасивного виходу Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикула від концентрації позаретикулярного магнію в суспензії пермеабілізованих міоцитів матки шурів. Попередня акумуляція Ca^{2+} здійснювалась в енергозалежному процесі за наявності азиду натрію (10 ммоль/л). За віссю ординат – кількість Ca^{2+} , яка залишилась у внутрішньоклітинних пулах на 1 хв пасивного вивільнення ($n=5$)

протоном є добре доведеним експериментальним фактом, характерним для скелетної та серцевої ізоформ ріанодинового рецептора [4]. Таким чином, дослідження рН-залежності кофеїн-індукованого виходу Ca^{2+} в СР свідчить про його зв'язок з каналами ріанодінових рецепторів СР. Відомо, що Mg^{2+} у мілімолярних концентраціях є потужним інгібітором вивільнення Ca^{2+} каналами ріанодинового рецептора СР [4, 14]. У наших дослідженнях (див. рис. 3) спостерігалось виражене концентраційно-залежне (0,2–4 ммоль/л) інгібування іонами магнію кофеїн-індукованого пасивного виходу Ca^{2+} з пермеабілізованих міоцитів.

Отже, аналіз одержаних результатів дозволяє припустити, що застосована нами модель є адекватною для вивчення процесів вивільнення Ca^{2+} з СР, які опосередковані каналами ріанодинового рецептора, зокрема пасивний вихід Ca^{2+} активується низькими і пригнічується високою концентрацією цього катіона, рН-чутливий і ефективно пригнічується мілімолярною концентрацією Mg^{2+} .

Iu.V. Danylovych

CHARACTERISTICS OF PASSIVE Ca^{2+} -TRANSPORT FROM MYOMETRIUM SARCOPLASMIC RETICULUM.

With use of model of permeabilized myocytes from rat uterus and $^{45}\text{Ca}^{2+}$ it is shown, that passive Ca^{2+} transport from sarcoplasmic reticulum (cation has been preliminary accumulated in ATP-dependent process) is sensitive to 2 mM caffeine, 0,1 mM lidocaine, and also to exogenous Ca^{2+} (it was activated at increase in concentration Ca^{2+} from 10^{-7} up to 10^{-4} M and was suppressed at 10^{-3}) and pH level (was stimulated by alkalization of medium), along with significant suppression of Mg^{2+} (0,2 - 4 mM). The analysis of the results received allows us to assume that the model used by us is adequate for studying processes of Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum, mediated by ryanodine receptor channels.

O.V.Palladin Biochemical Institute NAS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабич Л.Г., Шлыков С.Г., Борисова Л.А. Энергозависимый транспорт Ca^{2+} во внутриклеточных структу-

- рах гладкої м'язи // Біохімія. – 1994. – **69**, вип. 8. – С. 1218–1229.
2. Вадзюк О.Б., Костерин С.О. Вплив кофеїну на азидчутливе Mg^{2+} , АТФ – залежне збільшення флуоресцентної відповіді тетрацикліну при моделюванні акумуляції іонів Са в МХ // Укр. біохім. журн. – 2003. – **75**, №6. – С.
 3. Костерин С.А. Транспорт кальція в гладких м'язах. – К.: Наук. думка, 1990. – 216 с.
 4. Рубцов А.М., Батрукова М.А. Кальциевые каналы (рианодиновые рецепторы) саркоплазматического ретикулума: структура и свойства // Біохімія. – 1997. – **62**, вип. 9. – С. 1091–1105.
 5. Awad S.S., Lamb H.K., Morgan J.M. Differential expression of ryanodine receptor RyR2 mRNA in the non-pregnant and pregnant human myometrium // Biochem. J. – 1997. – **322**. – P. 777–783.
 6. Babich L.G., Burdyga Th.V., Shlykov S.G. Evidence for the intracellular nonmitochondrial calcium store in uterine smooth muscle cells // Укр. біохім. журн. – 1997. – **69**, №2. – С. 19–29.
 7. Barata H., Thompson M., Zielinska W. The role of cyclic-ADP-ribose-signaling pathway in oxytocin-induced Ca^{2+} -transients in human myometrium cells // Endocrin. – 2004. – **145**, №2. – P. 881–889.
 8. Burgardt R.C., Barhoumi R., Sanborn B.M. Oxytocin-induced Ca^{2+} responses in human myometrial cells // Biol. Reproduct. – 1999. – **60**. – P. 777–782.
 9. Chandhary J., Walia M., Matharu J. Caloxin: a novel plasma membrane Ca^{2+} pump inhibitor // Amer. J. Physiol. – 2001. – **280**. – P.C. 1027–1030.
 10. Danylovyh Yu. V., Tugay V.A. Research of processes of the passive Ca^{2+} transport on a model of intact and permeabilization smooth muscle cells of the uterus // Укр. біохім. журн. – 2005. – **77**, №2. – С. 51.
 11. Izumi H., Garfield R.E., Morishita F. Some mechanical properties of skinned fibers of pregnant human myometrium // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1994. – **56**, №1. – P. 55–62.
 12. Kargacin M.E., Kargacin G.J. Direct measurement of Ca^{2+} uptake and release by the sarcoplasmic reticulum of saponin permeabilized isolated smooth muscle cells // J. Gen. Physiol. – 1995. – **106**. – P. 467–484.
 13. Krall J.F., Morin A. The role of cyclic GMP in cells with the properties of smooth muscle cultured from the rat myometrium // J. Cell Physiol. – 1986. – **129**. – P. 250–256.
 14. Laporte R., Hui A., Laher J. Pharmacological modulation of sarcoplasmic reticulum in smooth muscle // Pharmacol. Rev. – 2004. – **46**, №4. – P. 439–513.
 15. Martin C., Chapman K.E., Thornton S. Changes in the expression of myometrial ryanodine receptor mRNAs during human pregnancy // Biochem. and Biophys. Acta. – 1999. – **1451**. – P. 343–352.
 16. Martin C., Hyvelin J.-M., Chapman K.E. Pregnant rat myometrial cells show heterogeneous ryanodine- and caffeine-sensitive calcium stores // Amer. J. Physiol. – 1999. – **277**, №46. – P.C. 243–252.
 17. Matthew A., Shmygol A., Wray S. Ca^{2+} entry, efflux and release in smooth muscle // Biol. Res. – 2004. – **37**, №4. – P. 617–624.
 18. Mironneau J., Macrez N., Morel J.L. Identification and function of ryanodine receptor subtype 3 in non-pregnant mouse myometrial cells // J. Physiol. – 2002. – **538**, №3. – P. 707–716.
 19. Mollard P., Mironneau J., Amedee T. Electrophysiological characterization of single pregnant rat myometrial cells in short-term primary culture // Amer. J. Physiol. – 1986. – **19**, №1. – P.C. 47–54.
 20. Ross R., Klebanoff S.J. The smooth muscle cell. In vivo synthesis of connective tissue proteins // J. Cell Biol. – 1971. – **50**. – P. 159–171.
 21. Sanders K.M. Mechanisms of calcium handling in smooth muscles // J. Appl. Physiol. – 2001. – **91**. – P. 1438–1449.
 22. Uterine contractility. Mechanisms of control / Ed. R.E. Garfield.: Serano Symposia, USA. – 1990. – 388 p.
 23. Wray S., Kupittayanant S., Smygol A. The physiological basis of uterine contractility: a short review // Exp. Physiol. – 2001. – **86**, №2. – P. 239–246.

In-т біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 26.09.2006