

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВ БЕЛКОВОЙ ХИМИИ В ИБМХ

А.В. Колесниченко, Т.О. Плевакова*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул., 10; *эл. почта: alenqw7@gmail.com

80 лет назад был основан Институт биомедицинской химии (ИБМХ), который вначале назывался Институт биологической и медицинской химии Академии Медицинских Наук СССР. За первые десятилетия работы Института были проведены значимые исследования, которые не только способствовали более глубокому пониманию биохимических процессов в живом организме, но и заложили основу для дальнейшего развития этих областей.

Главные направления ИБМХ того времени касались структуры ферментов (в первую очередь различных протеаз), их субстратов и ингибиторов, роли ферментов углеводного обмена в развитии патологий, а также изучения механизмов гидролитического и окислительно-гидролитического превращения органических соединений, исследования белков соединительной ткани, в том числе коллагенов, изучения аминокислотного обмена.

Работы тех лет сложно найти в современных онлайн базах литературных источников, поэтому данный обзор поможет понять ценность исследований, проведённых в ИБМХ за первые 40 лет работы, а также какое развитие получили данные направления в наше время.

Ключевые слова: ферменты; химия белков

DOI: 10.18097/PBMC20247005263

ВВЕДЕНИЕ

В 2000 году Институту биомедицинской химии присвоено имя выдающегося ученого-биохимика, академика Василия Николаевича Ореховича, который на протяжении 40 лет, с 1949 года по 1989 год, возглавлял ИБМХ. Им были заложены основы белковой химии и российской школы изучения протеолитических ферментов. За последние десятилетия работы Василия Николаевича получили развитие в рамках разработки и использования постгеномных высокопроизводительных методов анализа для исследования биосистем и новых методов анализа для улучшения концентрационной чувствительности анализа при обнаружении белков.

Традиции, заложенные в ИБМХ с момента его создания, — тщательный подбор кадров, использование самого передового оборудования, уникальность выбранных направлений, актуальны и сегодня. В обзоре приведены сведения о результатах знаковых исследований сотрудников ИБМХ за первые десятилетия после создания Института. Публикации за этот период мало представлены в современных базах литературных источников, что не снижает их значимости. Тщательность проведённых сотрудниками ИБМХ экспериментов, всесторонний анализ полученных данных, наглядность представленных результатов позволяют рассматривать результаты, как основу современной белковой химии, несмотря на то, что они получены более полувека назад.

1. ПРОТЕАЗЫ, ПЕПТИДАЗЫ И ДРУГИЕ ФЕРМЕНТЫ

С момента создания в ИБМХ активно проводилось изучение первичной структуры, строения активных центров, способов активации ферментов, а также их возможных субстратов и продуктов.

Значительная часть научных исследований В.Н. Ореховича связана с изучением биохимических проблем эмбриогенеза, злокачественного роста и регенерации тканей. Первая экспериментальная работа была опубликована им в 1933 году в первом номере первого тома Докладов Академии наук СССР [1]. Она называлась “К вопросу об активации протеолиза в регенерирующих тканях”. В.Н. Орехович исследовал интенсивность протеолиза на разных этапах регенерации тканей. Повышение активности протеолитических ферментов наблюдалось не только в активно растущей части регенерата, но и в тканях ампутированного органа. При исследовании вопросов злокачественного роста В.Н. Орехович доказал, что протеолитические ферменты опухолей лучше расщепляют белки того же вида животных, а белки других видов животных ферментами данной опухоли или не расщепляются совсем, или расщепляются очень слабо. Результаты работ были широко представлены в печати в нашей стране и за рубежом. За период с 1933 года по 1945 год В.Н. Ореховичем было опубликовано около 25 статей, посвящённых проблемам злокачественного роста, эмбриогенеза и регенерации тканей. Роль протеаз и регуляторов их активности, значение их деструктивных и регуляторных функций в процессе канцерогенеза изучаются в настоящее время в сотнях лабораторий мира [2–5].

Лаборатория биохимии и химической патологии белков, которую возглавлял В.Н. Орехович, одной из первых в мире и первой в нашей стране включилась в исследование тканевых протеаз. В лаборатории были выделены и охарактеризованы катепсины (А, В, D, H, L) и дипептидил аминопептидаза IV [6–8], а в ряде работ была исследована их роль в развитии различных патологических состояний [9, 10].

В 1988 году лабораторию биохимии и химической патологии белков возглавила ученица Василия Николаевича — доктор биологических наук, профессор Нина Ивановна Соловьева. В лаборатории продолжились исследования роли тканевых протеаз, а также их регуляторов в канцерогенезе на клиническом материале и трансформированных клеточных линиях.

На сегодняшний день старейшая лаборатория ИБМХ ведёт исследования под руководством академика Андрея Валерьевича Лисицы. Основные направления в области белковой химии — фундаментальные исследования механизмов биотрансформации лекарств и возможности её модуляции на клеточных линиях гепатоцитарного происхождения с использованием омикс-технологий, биоинформатики и клеточных технологий; анализ влияния ключевых генов сигнального пути эмбриональной дифференцировки (Hh) на экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) при карциноме шейки матки. Постановка научных проблем, заложенная В.Н. Ореховичем, не утратила своей актуальности до настоящего времени.

Работы В.Н. Ореховича и его сотрудников по выделению, изучению структуры активных центров и биологических функций протеолитических ферментов способствовали формированию современных представлений о роли протеаз как ферментов, выполняющих не только деструктивные, но и регуляторные функции, что важно для понимания молекулярных основ как физиологических, так и патологических процессов. Значение и роль протеолитических ферментов трудно переоценить в эру протеомики и пептидомики, поскольку эти ферменты способны изменять свойства белковых молекул, тем самым регулировать направленность процессов в организме.

1.1 Ферменты ЖКТ

Пепсин — один из первых ферментов, исследованием которого занималась лаборатория под руководством В.Н. Ореховича [11–13]. Изучалось строение его активного центра, установлено, что при гидролизе пептидного фрагмента с N-конца фермента происходит его активация [14–16], что положило начало исследованиям его первичной и пространственной структуры в нашей стране. Дальнейшие работы продолжились в Институте биоорганической химии РАН и Институте молекулярной биологии РАН. Они привели к расшифровке трёхмерной структуры пепсина и значительно расширили представления о механизме его действия (д.х.н. Н.С. Андреева, чл.-корр. РАН. В.М. Степанов, д.х.н. Л.М. Гиноман).

В настоящее время пепсин и другие препараты ферментов ЖКТ широко используются при состояниях, которые сопровождаются отсутствием или дефицитом собственных ферментов. Ферментозаместительная терапия особенно важна при нарушениях экзокринной функции поджелудочной железы, а также лактазной недостаточности у грудных детей. Помимо этого, лактазу используют

в пищевой промышленности для создания популярных на сегодняшний день безлактозных молочных продуктов.

1.2 Ферменты углеводного обмена

Углеводы занимают важное место в метаболизме организма, поскольку одновременно участвуют в энергетических и синтетических реакциях физиологических и патологических процессов: синтезе ДНК, РНК, компонентов межклеточного матрикса, восстановлении NAD и NADP, а также участвуют в реакциях гликирования и гликозилирования белков.

В ИБМХ активно велись исследования углеводного обмена и изучались болезни, связанные с дефектами ферментов. В лаборатории биохимии и патохимии углеводного обмена под руководством профессора Евгении Лазаревны Розенфельд из лизосом была выделена и охарактеризована кислая γ -амилаза (α 1,4-гликозидаза) [17, 18], которая участвует в распаде гликогена. Позднее было установлено, что при дефекте данного фермента развивается болезнь накопления гликогена — генерализованный гликогеноз (болезнь Помпе). Данное заболевание является одним из немногих типов гликогенозов, для которого в качестве терапии используется рекомбинантный фермент, но его максимальная эффективность наблюдается только на ранней стадии болезни. Поэтому ведутся разработки по применению генной терапии для лечения болезни Помпе [19]. Кроме этого, исследовались и другие дефекты обмена углеводов [20] и связанные с ними нарушения [21, 22].

Благодаря работам Е.Л. Розенфельд и её сотрудников начала развиваться пренатальная диагностика болезней углеводного обмена, были заложены основы для раннего выявления патологии и назначения своевременного лечения.

1.3 Аспарагиназа

Аспарагиназа — фермент, расщепляющий аминокислоту аспарагин. Исследования данного фермента проводились в ИБМХ в лаборатории медицинской энзимологии под руководством академика Сергея Руфовича Мардашёва после обнаружения её противоопухолевого эффекта на лейкозные клетки у мышей, поэтому рассматривались различные бактериальные аспарагиназы и выявлялись факторы, влияющие на аспарагиназную и глутаминазную активности ферментов [23, 24].

Поскольку фермент обладает потенциалом использования для лечения опухолевых заболеваний крови у человека [25, 26], аспарагиназа по-прежнему является объектом исследования, проводимых в лаборатории медицинской биотехнологии ИБМХ сначала под руководством профессора Н.Н. Соколова, а в настоящее время под руководством Д.Д. Жданова.

Механизм цитостатического действия аспарагиназы связан с гидролизом аспарагина и уменьшением его концентрации в клетках

опухоли, которым эта аминокислота необходима для синтеза белков и нуклеиновых кислот. В отличие от здоровых опухолевые клетки не способны синтезировать аспарагин самостоятельно из-за низкой активности аспарагинсинтетазы. Главным недостатком такой химиотерапии является возможная аллергическая реакция на используемый бактериальный фермент, поэтому в настоящее время разрабатываются методы для снижения иммуногенности, улучшения физико-химических свойств аспарагиназы и увеличения периода полувыведения [27, 28].

1.4 Калликреин-кининовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы

Во время исследований воспалительного процесса, проводимых в ИБМХ под руководством доктора биологических наук Татьяны Сергеевны Пасхиной, был обнаружен фактор, повышающий проницаемость сосудов. Позднее было установлено, что это калликреин плазмы — фермент, разрушающий кининогены до брадикинина и каллидина [29], которые в том числе повышают проницаемость сосудов. Исследованы способы активации прекалликреина [30], а также свойства и роль брадикинина и каллидина [31–35].

Примерно в тоже время был выделен ещё один фермент — карбоксикапепсин (современное название — ангиотензин превращающий фермент, АПФ), который катализирует сразу две важные реакции: разрушает брадикинин и образует ангиотензин II из ангиотензина I [36, 37]. Так началось более детальное изучение калликреин-кининовой (ККС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и их роли в организме в первую очередь в регуляции сосудистого тонуса (рис. 1).

Уже было известно, что калликреин-кининовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы образуют сосудорасширяющие и сосудосуживающие молекулы соответственно, благодаря которым регулируется артериальное давление. Но при эндотелиальной дисфункции происходит повышение сосудистого тонуса, что приводит к гипертонии и ухудшению других сердечно-сосудистых заболеваний, а также к преэклампсии у беременных и задержке внутриутробного развития плода [40]. В связи с этим велись поиски способов лечения гипертонии за счёт ингибирования АПФ [41, 42], которые, хотя и в другом контексте, продолжают в ИБМХ и в настоящее время [43].

В настоящее время показана роль ККС не только в регуляции тонуса сосудов и давления, но и в активации плазминогена, продукции NO и воспалительных процессах [44].

Функции РААС определяются балансом двух путей: канонического, приводящего к активации ангиотензина II с помощью АПФ и его эффектам, и неканонического, в ходе которого уменьшается действие ангиотензина II благодаря АПФ2. За счёт работы этих путей регулируется кровяное давление, водно-солевой баланс, проницаемость сосудов, окислительный стресс, гибель и пролиферация клеток, провоспалительные и противовоспалительные эффекты, ангиогенез, фиброз и гемостаз [45].

АПФ2, помимо своей карбоксипептидазной функции в неканоническом пути РААС, также является рецептором к вирусным белкам SARS-CoV-2 и SARS-CoV [46]. В результате такого взаимодействия происходит снижение активности АПФ2 и уменьшение защитного эффекта неканонического пути РААС, что приводит к поражению главным образом лёгких, сердца, печени и почек [47, 48].

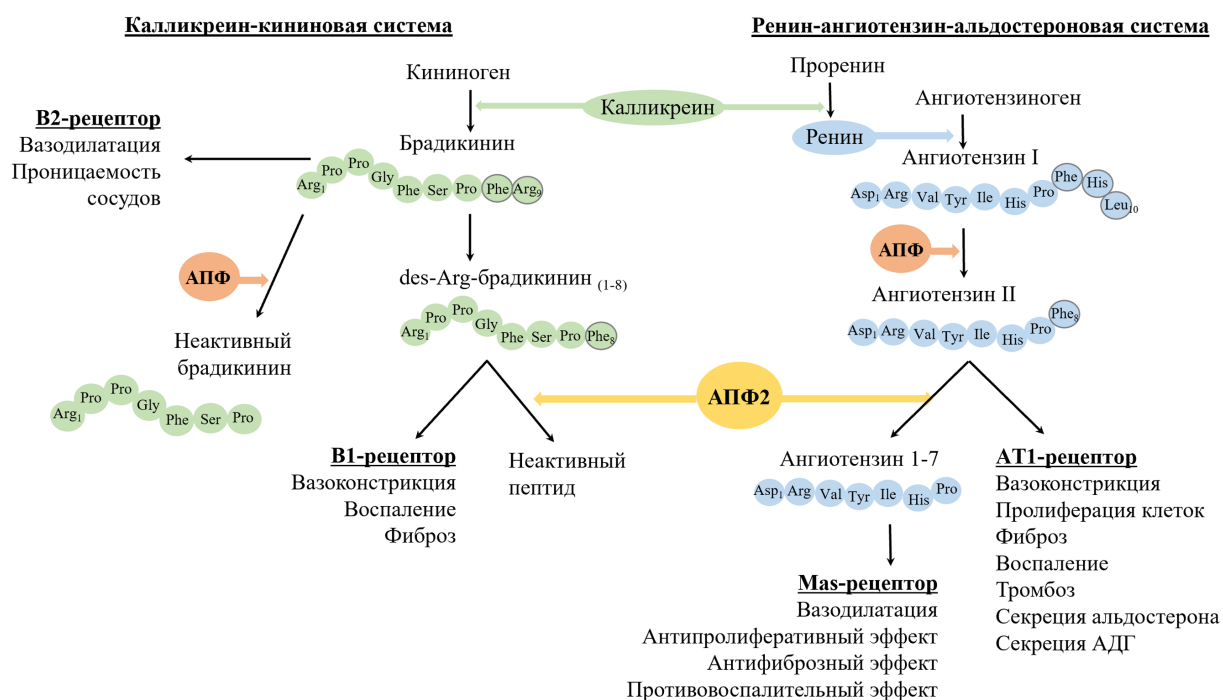


Рисунок 1. Взаимосвязь кинин-калликреиновой системы (ККС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Адаптировано из [38, 39].

2. ОБМЕН КОЛЛАГЕНА

Начиная с 1945 года основное внимание в научно-исследовательской работе В.Н. Ореховича уделялось изучению химии и биохимии белков соединительной ткани. Выдающимся вкладом В.Н. Ореховича в области белковой химии являются его исследования белков группы коллагена, их физико-химических свойств, химического состава и структуры, а также обмена этих белков при различных нормальных физиологических и патологических состояниях. Коллагены — семейство белков внеклеточного матрикса, на которые приходится 25–35% общей массы белка. Коллагены входят в состав костей, хрящей, кровеносных сосудов, дентина зубов, межпозвоночных дисков, связок, лёгких и др. [50].

Интерес к этим белкам обусловлен их участием в физиологических и патологических процессах: росте и старении организма, гемостазе, репаративных, воспалительных и опухолевых процессах, коллагеновых заболеваниях [51].

К 1947 году далеко не все процессы, в которых участвует коллаген, были установлены и изучены. Под руководством В.Н. Ореховича из кожи животных был выделен проколлаген (неизвестный на тот момент белок) [52]. В ходе дальнейших экспериментов было доказано, что проколлаген — предшественник коллагена [53, 54].

С тех пор исследования по изучению структуры и роли коллагена не останавливались [55, 56]. Было показано нарушение трёхспиральной структуры и стабильности коллагена в отсутствие образования гидроксипролина и гидроксизина [57]. Доказан синтез коллагена на рибосомах эндоплазматического ретикулума [58]. Выделена коллагеновая мРНК и воспроизведена трансляция коллагеновых пептидов в бесклеточной системе [59]. Продemonстрировано взаимодействие коллагена с фибронектином [60]. Показано торможение синтеза проколлагена и, соответственно коллагена, кортизоном (стероидным гормоном коры надпочечников) [61]. Последний факт имеет важное значение в патогенезе гиперкортицизма, а также при лечении стероидными противовоспалительными препаратами, поскольку при длительной повышенной концентрации гормонов угнетается синтез коллагена и развивается стероидный остеопороз.

К настоящему времени стали известны и другие причины, которые влияют на биосинтез, сборку, посттрансляционную модификацию, секрецию и распад коллагена:

- более 1000 мутаций генов коллагена, приводящих к различным заболеваниям (табл. 1) [62];
- аутоиммунные заболевания (красная волчанка, ревматоидный артрит).

Участие коллагенов в опухолевой прогрессии, восстановлении тканей, развитии фиброза, а также заболевания соединительной ткани, имеющие прогрессирующее течение, приводящие к инвалидизации, снижению работоспособности человека, стимулируют учёных и дальше заниматься изучением коллагенов и их заболеваний. Кроме того, изучение роли коллагенов в процессе старения кожи привело к активному использованию коллагенов и их гидролизатов в косметической и пищевой промышленности. И здесь важно помнить: при поверхностном использовании коллаген не проникнет в кожу из-за большого размера, а при приёме через ЖКТ он гидролизуется на отдельные аминокислоты, поэтому не способен попасть в кожу в неизменном виде.

3. ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Аминокислоты являются важными молекулами для синтеза разных соединений (белков, ферментов, гормонов, нейромедиаторов, нуклеотидов и др.) и регуляции работы организма [63]. Некоторые специфические реакции, характерные для аминокислот были открыты и изучены сотрудниками ИБМХ. Научной группой под руководством академика Александра Евсеевича Браунштейна в 1947 году был открыт процесс переаминирования, который носит современное название — трансаминирование [64], активно исследовали участие пиридоксальфосфата в обмене триптофана [65], цистеина [66–68], треонина [69]. В 1952 году А.Е. Браунштейн вместе с М.М. Шемякиным описали теорию пиридоксалевого катализа, обобщив все известные реакции с данным коферментом в метаболизме аминокислот на тот период, что способствовало открытию других реакций с участием этого кофермента [70, 71].

Таблица 1. Заболевания, вызванные мутациями генов коллагенов. Адаптировано из [62]

Ген	Заболевание
COL1A1; COL1A2	Несовершенный остеогенез, остеопороз
COL2A1	Хондродисплазии, остеоартроз
COL4A3; COL4A4	Синдром Альпорта
COL5A1; COL5A2	Синдром Элерса-Данлоса типы I и II
COL9A1; COL9A2; COL9A3	Множественная эпифизарная дисплазия, заболевание межпозвоночных дисков, остеоартроз
COL10A1	Метафизарная хондродисплазия Шмидта
COL11A1; COL11A2	Несиндромальная потеря слуха, остеоартроз
COL17A1	Генерализованный атрофический доброкачественный буллезный эпидермолиз

Со временем было установлено, что определение активности трансаминаз крови (АСТ и АЛТ) (точнее их соотношение, называемое коэффициентом де Ритиса) можно использовать для диагностики поражений печени и сердца [72].

Также А.Е. Браунштейн вместе с сотрудниками лаборатории доказал, что аммиак, который высвобождается в ходе гидролиза амидной группы глутамина, далее включается в орнитиновый цикл, где обезвреживается, превращаясь в мочевины [73]. Косвенно было показано, что глутамин является переносчиком аммиака в организме. Его количество значительно увеличивается из-за связывания аммиака при дефектах цикла мочевины.

Ученик А.Е. Браунштейна — Владимир Зиновьевич Горкин (впоследствии чл.-корр. РАН), основным направлением своей научной деятельности избрал изучение регуляторных свойств моноаминоксидаз (МАО) — важнейших ферментов обмена медиаторных аминов: серотонина, дофамина, тирамина и др. [74, 75]. К тому времени уже были открыты первые ингибиторы МАО, которые начали использовать в клинической практике для лечения депрессивных состояний. Однако они вызывали множество побочных эффектов, поскольку были неселективными ингибиторами фермента. В связи с этим одним из важнейших направлений научной деятельности В.З. Горкина был поиск молекул, которые будут избирательно ингибировать МАО и тем самым уменьшать количество нежелательных эффектов [76–82].

В настоящее время ингибиторы МАО продолжают использоваться при лечении более широкого спектра психических расстройств: панических атак, посттравматических стрессовых расстройств, а также при нейродегенеративной болезни Паркинсона [83].

4. ПРЕПАРАТЫ/АНТИБИОТИКИ

Академик Михаил Михайлович Шемякин, чье имя сегодня носит Институт биоорганической химии, в начале своей карьеры в ИБМХ возглавлял лабораторию, в которой проводились исследования механизмов гидролитического и окислительно-гидролитического превращения органических соединений [84–87]. Результаты этих исследований помогли разработать теорию работы пиридоксаль-зависимых ферментов (работа совместно с А.Е. Браунштейном), объяснить механизм реакции Хукера и гидролитического расщепления некоторых антибиотиков [88]. Кроме этого, М.М. Шемякин исследовал структуру, способы синтеза и механизм действия антибиотиков. Так были определены структуры ауремицина и тетрациклина [89] и описаны некоторые стадии синтеза тетрациклинов [90, 91]. Исследован механизм действия левомицетина (хлоромидетина) [92] и разработаны способы его синтеза [93, 94], которые с небольшими доработками до сих пор используются в промышленности для синтеза данного антибиотика.

5. ГЛЮКОЗОКСИДАЗНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ

Определение концентрации глюкозы — важный показатель для диагностики и контроля сахарного диабета (I, II типа, MODY и т.д.), а также гестационного и стероидного диабетов. Сотрудником ИБМХ Владимиром Константиновичем Городецким в 1960 году был разработан метод определения глюкозы в крови, который представлял собой модификацию методов Миддлтона и Гриффитса [95] и Маркса [96] благодаря чему расходовалось меньшее количество образца на одно определение и использовался отечественный препарат глюкозооксидазы [97]. К тому же метод позволял избирательно определять глюкозу в присутствии различных сахаров и других восстанавливающих веществ не углеводной природы. Немного позднее В.К. Городецкий и И.С. Лукомская изготовили систему тест-полосок для полуколичественного определения глюкозы в моче [98].

Современные способы измерения концентрации глюкозы работают по тем же принципам, что и методы измерения прошлого, но с небольшими доработками, способствующими увеличению чувствительности и стабильности методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом году исполнилось 80 лет ИБМХ. Следует подчеркнуть, что наука, и биомедицинская химия не исключение, — область человеческой деятельности, в основании которой опыт и результаты многих поколений, и эти результаты обязаны знать и использовать современные исследователи для новых достижений. Восемь десятков лет для ИБМХ — история успешной деятельности, в которой важен вклад каждого сотрудника. Биомедицинская химия признана биологической наукой XXI века. Препредиктивная и превентивная медицина, биобезопасность, оперативные меры при возникновении биологических угроз — современные вызовы, которые формируют новые векторы развития для коллектива ИБМХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орехович В.Н. (1933) К вопросу об активации протеолиза в регенерирующих тканях. Доклады Академии наук СССР, **1**(1), 118–122. [Orekhovich V.N. (1933) K voprosu ob aktivacii proteoliza v regeneriruyushchih tkanyah. Doklady Akademii Nauk SSSR, **1**(1), 118–122.]
2. Reed C.E., Kita H. (2004) The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. J. Allergy Clin. Immunol., **114**(5), 997–1008. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.060
3. Vergnolle N. (2016) Protease inhibition as new therapeutic strategy for GI diseases. Gut, **65**(7), 1215–1224. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309147
4. Naveed M., Nadeem F., Mehmood T., Bilal M., Anwar Z., Amjad F. (2021) Protease — A versatile and ecofriendly biocatalyst with multi-industrial applications: An updated review. Catal. Lett., **151**, 307–323. DOI: 10.1007/s10562-020-03316-7

5. Razzaq A., Shamsi S., Ali A., Ali Q., Sajjad M., Malik A., Ashraf M. (2019) Microbial proteases applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **7**, 110. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00110
6. Казакова О.В., Орехович В.Н. (1979) Катепсины D из нормальных органов и некоторых опухолей человека. *Биохимия*, **44**(10), 1762–1767. [Kazakova O.V., Orekhovich V.N. (1979) Cathepsins D from normal and neoplastic tissues. *Biokhimiya*, **44**(10), 1762–1767.]
7. Логунов А.И., Орехович В.Н. (1972) Выделение и свойства высокоочищенного катепсина А из селезенки быка. *Биохимия*, **37**(4), 855–861. [Logunov A.I., Orekhovich V.N. (1972) Isolation and some physico-chemical properties of purified cathepsin A from bovine spleen. *Biokhimiya*, **37**(4), 855–861.]
8. Казакова О.В., Орехович В.Н. (1963) Изучение свойств катепсинов I и II из перевиваемой крысиной саркомы М-1. *Вопросы медицинской химии*, **9**(5), 500–507. [Kazakova O.V., Orekhovich V.N. (1963) Izuchenie svojstv katepsinov I i II iz perevivaemoj krysinoj sarkomy M-1. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, **9**(5), 500–507.]
9. Локишина Л.А., Лубкова О.Н., Гуреева Т.А., Орехович В.Н. (1985) Изучение свойств и специфичности катепсина Н из селезенки быка. *Вопросы медицинской химии*, **31**(5), 125–130. [Lokshina L.A., Lubkova O.N., Gureeva T.A., Orekhovich V.N. (1985) Izuchenie svojstv i specifichnosti katepsina H iz seledenki byka. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, **31**(5), 125–130.]
10. Логунов А.И., Орехович В.Н. (1972) Субстратная специфичность катепсина А и его отношение к ингибиторам. *Биохимия*, **37**(5), 1061–1066. [Logunov A.I., Orekhovich V.N. (1972) Substrate specificity of cathepsin A and its attitude to inhibitors. *Biokhimiya*, **37**(5), 1061–1066.]
11. Страчицкий К.И., Орехович К.Д. (1949) О специфичности кристаллических протеиназ пищеварительного тракта. *Вопросы медицинской химии*, **1**(1–2), 151–158. [Strachickij K.I., Orekhovich K.D. (1949) O specifichnosti kristallicheskih proteinaz pishchevaritel'nogo trakta. *Voprosy Meditsinskoj Khimii* **1**(1–2), 151–158.]
12. Орехович К.Д. (1949) Сравнительная характеристика интенсивности ферментативного гидролиза различных белков кожи. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **27**(1), 73–75. [Orekhovich K.D. (1949) Sravnitel'naya harakteristika intensivnosti fermentativnogo gidroliza razlichnyh belkov kozhi. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, **27**(1), 73–75.]
13. Орехович В.Н., Локишина Л.А., Троицкая О.В. (1956) О концевых аминокислотах в пепсиногене. *Доклады Академии наук СССР*, **110**(6), 1041–1043. [Orekhovich V.N., Lokshina L.A., Troickaya O.V. (1956) O koncevyh aminokislotah v pepsinogene. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **110**(6), 1041–1043.]
14. Локишина Л.А., Орехович В.Н. (1957) Об активации пепсиногена. *Биохимия*, **22**(4), 699–701. [Lokshina L.A., Orekhovich V.N. (1957) On pepsinogen activation. *Biokhimiya*, **22**(4), 699–701.]
15. Lokshina L.A., Orekhovich V.N., Sklyankina V.A. (1964) Esterase activity of pepsin. *Nature*, **204**, 580. DOI: 10.1038/204580a0
16. Локишина Л.А., Орехович В.Н. (1966) Изучение действия ацетилимидазола на пепсин. *Биохимия*, **31**(1), 143–150. [Lokshina L.A., Orekhovich V.N. (1966) Investigation of the effect of acetylimidazole on pepsin. *Biokhimiya*, **31**(1), 143–150.]
17. Розенфельд Е.Л., Попова И.А., Шубина А.И. (1961) α -1,4-Экзополиглюкозидаза (γ -амилаза) печени. *Биохимия*, **26**(6), 1016–1021. [Rosenfeld E.L., Popova I.A., Shubina A.I. (1961) Liver α -1,4-exopolyglucosidase (γ -amylase). *Biokhimiya*, **26**(6), 1016–1021.]
18. Михайлов В.П., Бельский Д.М., Розенфельд Е.Л. (1978) Характеристика кислой α -глюкозидазы (γ -амилазы) печени человека как гликопротеин. *Доклады Академии наук СССР*, **242**(5), 1223–1225. [Mihajlov V.P., Belen'kij D.M., Rozenfel'd E.L. (1978) Harakteristika kisloj α -glyukozidazy (γ -amilazy) pecheni cheloveka kak glikoprotein. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **242**(5), 1223–1225.]
19. Unnisa Z., Yoon J.K., Schindler J.W., Mason C., van Til N.P. (2022) Gene therapy developments for Pompe disease. *Biomedicine*, **10**(2), 302. DOI: 10.3390/biomedicine10020302
20. Rosenfeld E.L., Popova I.A., Chibisov I.V. (1976) Some cases of type III glycogen storage disease. *Clin. Chim. Acta*, **67**(2), 123–130. DOI: 10.1016/0009-8981(76)90250-3
21. Чибисов И.В., Карманский И.М., Шеляпина В.В., Леонтьев А.Ф., Розенфельд Е.Л. (1978) Липопротеиды сыворотки крови при генерализованной форме гликогеноза III типа. *Вопросы медицинской химии*, **24**(4), 555–559. [Chibisov I.V., Karmansky I.M., Shelyapina V.V., Leontiev A.F., Rozenfeld E.L. (1978) Lipoproteins of blood serum in generalized form of glycogenosis type III. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, **24**(4), 555–559.]
22. Rosenfeld E.L., Chibisov I.V., Karmansky I.M., Tabolin V.A., Chistova L.V., Leontiev A.F. (1980) Serum lipoproteins of patients with glycogen storage disease. *Clin. Chim. Acta*, **102**(1), 99–104. DOI: 10.1016/0009-8981(80)90438-6.
23. Еременко В.В., Евсеев Л.П., Николаев А.Ю. (1968) Аспарагиназа *Bacterium cadaveris*. *Микробиология*, **37**(2), 207–212. [Eremenko V.V., Evseev L.P., Nikolaev A.Y. Asparaginase of *Bacterium cadaveris*. *Mikrobiologiya*, **37**(2), 207–212.]
24. Мардашев С.Р., Еременко В.В., Николаев А.Я. (1970) Идентификация *Pseudomonas* sp. и влияние условий выращивания на аспарагиназную и глутаминазную активности. *Микробиология*, **39**(1), 11–17. [Mardashev S.R., Eremenko V.V., Nikolaev A.Ya. (1970) Identification of *Pseudomonas* sp. and the effect of growth conditions on asparaginase and glutaminase activity. *Mikrobiologiya*, **39**(1), 11–17.]
25. Pokrovskaya M.V., Pokrovsky V.S., Aleksandrova S.S., Sokolov N.N., Zhdanov D.D. (2022) Molecular analysis of L-asparaginases for clarification of the mechanism of action and optimization of pharmacological functions. *Pharmaceutics*, **14**(3), 599–623. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030599
26. Sankaran H., Sengupta S., Purohit V., Kotagere A., Moulik N.R., Prasad M., Gota V. (2020). A comparison of asparaginase activity in generic formulations of *E. coli* derived L-asparaginase: *In vitro* study and retrospective analysis of asparaginase monitoring in pediatric patients with leukemia. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **86**(6), 1081–1088. DOI: 10.1111/bcp.14216
27. Dobryakova N.V., Zhdanov D.D., Sokolov N.N., Aleksandrova S.S., Pokrovskaya M.V., Kudryashova E.V. (2023) *Rhodospirillum rubrum* L-asparaginase conjugates with polyamines of improved biocatalytic properties as a new promising drug for the treatment of leukemia. *Appl. Sci.*, **13**(5), 3373. DOI: 10.3390/app13053373

28. *Shishparenok A.N., Gladilina Y.A., Zhdanov D.D.* (2023) Engineering and expression strategies for optimization of L-asparaginase development and production. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(20), 15220. DOI: 10.3390/ijms242015220
29. *Зыкова В.П., Пасхина Т.С.* (1965) Обнаружение калликреина в глобулиновой фракции белков сыворотки крови кролика. Доклады Академии наук СССР, **165**(6), 1439–1442. [*Zykova V.P., Pashkina T.S.* (1965) Obnaruzhenie kallikreina v globulinovoy frakcii belkov syvorotki krovi krolika. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **165**(6), 1439–1442.]
30. *Яровая Г.А., Доценко В.Л., Крижевская Ю.В., Морозова Н.А., Орехович В.Н.* (1979) Активирование прекалликреина сыворотки крови человека различными активаторами. Биохимия, **44**(7), 1279–1285. [*Yarovaya G.A., Dotsenko V.L., Krizhevskaya Yu.V., Morozova N.A., Orekhovich V.N.* (1979) Activation of prekallikrein from human blood serum. *Biokhimiya*, **44**(7), 1279–1285.]
31. *Егорова Т.П., Пасхина Т.С.* (1967) Очистка кининогена (брадикининогена) из плазмы крови кролика и изучение его свойств. Биохимия, **32**(2), 354–362. [*Egorova T.P., Pashkina T.S.* (1967) Purification of kininogen (bradikininogen) from rabbit blood plasma and study of its properties. *Biokhimiya*, **32**(2), 354–362.]
32. *Пасхина Т.С., Макевнина Л.Г., Егорова Т.П., Левина Г.О.* (1977) Идентификация кининов, освобождаемых панкреатическим калликреином свиньи из низкомолекулярного кининогена кролика. Биохимия, **42**(6), 1144–1147. [*Pashkina T.S., Makevnina L.G., Egorova T.P., Levina G.O.* (1977) Identification of kinins releasing by pig pancreatic kallikrein from rabbit low molecular weight kininogen. *Biokhimiya*, **42**(6), 1144–1147.]
33. *Бондарь З.А., Пасхина Т.С., Кринская А.В., Мелкумова И.С.* (1977) Значение определения уровня калликреиногена в крови при хронических заболеваниях печени. Советская медицина, **78**(2), 72–76. [*Bondar Z.A., Pashkina T.S., Krinskaya A.V., Melkumova I.S.* (1977) The importance of determining the blood kallikreinogen level in chronic affections of the liver. *Sovetskaya Medicina*, **78**(2), 72–76.]
34. *Пасхина Т.С., Полянцева А.Р., Егорова Т.П., Кринская А.В., Нартикова В.Ф.* (1979) Компоненты кининовой системы, свободные кинины и ингибиторы протеиназ в отечных жидкостях у больных с нефротическим синдромом. Вопросы медицинской химии, **25**(5), 588–599. [*Pashkina T.S., Poliantseva A.R., Egorova T.P., Krinskaya A.V., Nartikova V.F.* (1979) Kinin system components, free kinins and proteinase inhibitors in the edematous fluids of nephrotic syndrome patients. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, **25**(5), 588–599.]
35. *Баскова И.П., Пасхина Т.С., Полянцева Л.Р., Якубовская Р.И., Тиеро А.* (1983) Оценка с помощью хромоген субстратов показателей калликреин-кининовой и свертывающей систем в плазме крови больных с нефротическим синдромом. Вопросы медицинской химии, **29**(5), 96–99. [*Baskova I.P., Pashkina T.S., Polyantseva L.R., Yakubovskaya R.I., Tiero A.* (1983) Use of chromogenic substrates for estimation of components of kallikrein-kinin and blood coagulation systems in blood plasma of patients with nephrotic syndrome. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, **29**(5), 96–99.]
36. *Елисеева Ю.Е., Орехович В.Н.* (1963) Выделение и изучение специфичности карбоксикапепсина. Доклады Академии наук СССР, **153**(4), 954–956. [*Eliseeva Yu.E., Orekhovich V.N.* (1963) Vydelenie i izuchenie specifichnosti karboksikapepsina. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **153**(4), 954–956.]
37. *Елисеева И.Е., Орехович В.Н., Павлихина Л.В., Алексеенко Л.П.* (1970) Карбоксикапепсин — ключевой фермент двух систем, регулирующих кровяное давление. Вопросы медицинской химии, **16**(6), 646–649. [*Eliseeva I.E., Orekhovich V.N., Pavlihina L.V., Alekseenko L.P.* (1970) Karboksikapepsin – klyuchevoj ferment dvuh sistem, reguliruyushchih krovyanoje davlenie. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, **16**(6), 646–649.]
38. *Re R.N.* (2004) Mechanisms of disease: Local renin-angiotensin-aldosterone systems and the pathogenesis and treatment of cardiovascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, **1**(1), 42–47. DOI: 10.1038/ncpcardio0012
39. *Bekassy Z., Lopatko Fagerström I., Bader M., Karpman D.* (2022) Crosstalk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, **22**(7), 411–428. DOI: 10.1038/s41577-021-00634-8
40. *Беркелиева С.Ч., Орехович В.Н., Малая Л.Т.* (1983) Изменение активности дипептидил-карбоксипептидазы при гипертонической болезни и её осложнениях. Кардиология, **11**, 71–76. [*Berkelieva S.Ch., Orekhovich V.N., Malaya L.T.* (1983) Changes in the activity of dipeptidyl carboxypeptidase related to essential hypertension and its complications. *Kardiologiya*, **11**, 71–76.]
41. *Филатова М.П., Крит Н.А., Ковальчук О.В., Комарова О.М.* (1980) Синтез девятичленного пептидного ингибитора пептидилдипептидазы. Биоорганическая химия, **6**(11), 1605–1614. [*Filatova M.P., Krit N.A., Kovalchuk O.V., Komarova O.M.* (1980) Synthesis of a nine-membered peptide inhibitor of peptidyl dipeptidase. *Bioorganicheskaya Khimiya*, **6**(11), 1605–1614.]
42. *Ларионова Н.И., Маслов Е.В., Елисеева Ю.Е., Павлихина Л.В.* (1982) Титрование активных центров ферментов обратимыми ингибиторами. Дипептидил-карбоксипептидаза — ингибитор SQ 20881 из яда змей *Bothrops jararaca*. Биохимия, **47**(8), 1332–1337. [*Larionova N.I., Maslov E.V., Eliseeva Yu.E., Pavlihina L.V.* (1982) Titration of active sites of dipeptidyl-carboxypeptidase from bovine kidney cortex by the reversible inhibitor SQ 20881 from snake *Bothrops jararaca* venom. *Biokhimiya*, **47**(8), 1332–1337.]
43. *Федченко В.И., Веселовский А.В., Копылов А.Т., Медведев А.Е.* (2023) Поиск потенциальных гипотензивных пептидов в аминокислотной последовательности реналазы человека и их идентификация в протеолитических фрагментах этого белка. Биомедицинская химия, **69**(6), 403–408. [*Fedchenko V.I., Veselovsky A.V., Kopylov A.T., Medvedev A.E.* (2023) The search for potential hypotensive peptides in the amino acid sequence of human reninase and their identification in proteolytic fragments of this protein. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **69**(6), 403–408.] DOI: 10.18097/PBMC20236906403
44. *Moreau M.E., Garbacki N., Molinaro G., Brown N.J., Marceau F., Adam A.* (2005) The kallikrein-kinin system: Current and future pharmacological targets. *J. Pharmacol. Sci.*, **99**(1), 6–38. DOI: 10.1254/jphs.srj05001x
45. *Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., Coffman T.M., Kawai T., Rizzo V., Eguchi S.* (2018) Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, **98**(3), 1627–1738. DOI: 10.1152/physrev.00038.2017

46. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. (2020) Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, **367**(6485), 1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762
47. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. (2020) The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.*, **98**(2), 314–322. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.013
48. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Moch H. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, **395**(10234), 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
49. Sibilla S., Godfrey M., Brewer S., Budh-Raja A., Genovese L. (2015) An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: Scientific background and clinical studies. *Open Nutraceuticals J.*, **8**(1), 29–42. DOI: 10.2174/1876396001508010029
50. Shoulders M.D., Raines R.T. (2009) Collagen structure and stability. *Annu. Rev. Biochem.*, **78**(1), 929–958. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833
51. Wang H. (2021) A review of the effects of collagen treatment in clinical studies. *Polymers*, **13**(22), 3868. DOI: 10.3390/polym13223868
52. Орехович В.Н., Тустановский А.А., Орехович К.Д., Плотнокова Н.Е. (1948) О проколлагене кожи. *Биохимия*, **13**(1), 55–60. [Orekhovich V.N., Tustanovskij A.A., Orekhovich K.D., Plotnikova N.E. (1948) O prokollagene kozhi. *Biokhimiya*, **13**(1), 55–60.]
53. Орехович К.Д. (1950) О содержании проколлагена в коже животных различного возраста. Доклады Академии наук СССР, **71**(8), 521–522. [Orekhovich K.D. (1950) O sodержanii prokollagena v kozhe zhivotnyh razlichnogo vozrasta. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **71**(8), 521–522.]
54. Орехович В.Н., Павлихина Л.В. (1957) О превращении проколлагена в коллаген. Вопросы медицинской химии, **3**(3), 195–201. [Orekhovich V.N., Pavlikhina L.V. (1957) The transformation of procollagen into collagen. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, **3**(3), 195–201.]
55. Орехович В.Н., Тустановский А.А., Черников М.П. (1949) Аминокислотный состав проколлагена. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, **11**, 372–374. [Orekhovich V.N., Tustanovskij A.A., Chernikov M.P. (1949) Aminokislotnyj sostav prokollagena. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, **11**, 372–374.]
56. Коган Г.Л., Берман А.Е., Мазуров В.И. (1973) Биосинтез коллагена в бесклеточной системе в присутствии РНК, выделенных из полисом куриных эмбрионов. *Биохимия*, **38**(4), 872–874. [Kogan G.L., Berman A.E., Mazurov V.I. (1973) Biosynthesis of collagen in cell-free system in the presence of RNA isolated from the polysomes of the chicken embryos. *Biokhimiya*, **38**(4), 872–874.]
57. Замараева Т.В., Инсарова И.Д., Мазуров В.И. (1976) Биосинтез и свойства коллагена, образующегося в хрящевой ткани куриных эмбрионов в присутствии различных аналогов пролина. Вопросы медицинской химии, **22**(6), 830–834. [Zamaraeva T.V., Insarova I.D., Mazurov V.I. (1976) Biosynthesis and properties of collagen in cartilage of chick embryos in presence of various proline analogues. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, **22**(6), 830–834.]
58. Оборотова Т.А., Берман А.Е., Мазуров В.И. (1979) Биосинтез коллагена и других белков на прочно и непрочно связанных полирибосомах из куриных эмбрионов. *Биохимия*, **44**(9), 1715–1720. [Oborotova T.A., Berman A.E., Mazurov V.I. (1979) Biosynthesis of collagen and other proteins on tightly and loosely bound polyribosomes from chick embryos. *Biokhimiya*, **44**(9), 1715–1720.]
59. Берман А.Е., Горнаева Н.П., Оборотова Т.А., Мазуров В.И. (1980) Биосинтез коллагена в бесклеточной системе из зародышей пшеницы на поли(А)-РНК, выделенной из мембраносвязанных полирибосом куриных эмбрионов. *Биохимия*, **45**(1), 63–74. [Berman A.E., Gornaeva N.P., Oborotova T.A., Mazurov V.I. (1980) Biosynthesis of collagen in a cell-free system from wheat germs on poly(A)-RNA isolated from membrane-bound polyribosomes of chicken embryos. *Biokhimiya*, **45**(1), 63–74.]
60. Златопольский А.Д., Белкин В.М., Зыкова Т.А., Мазуров В.И. (1982) Взаимодействие ¹²⁵I-коллагена с растущими полипептидами фибронектина полирибосом куриных эмбрионов. Вопросы медицинской химии, **20**(2), 108–114. [Zlatopolsky A.D., Belkin V.M., Zyкова T.A., Mazurov V.I. (1982) Interaction of ¹²⁵I-collagen with growing fibronectin polypeptides from chicken embryo polyribosomes. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, **20**(2), 108–114.]
61. Орехович В.Н., Мазуров В.И. (1960) Изучение α- и β-компонентов проколлагенов. *Биохимия*, **25**(5), 814–824. [Orekhovich V.N., Mazurov V.I. (1960) On α- and β-components of procollagen. *Biokhimiya*, **25**(5), 814–824.]
62. Myllyharju J., Kivirikko K.I. (2001) Collagens and collagen-related diseases. *Ann. Med.*, **33**(1), 7–21. DOI: 10.3109/07853890109002055
63. Wu G. (2009) Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, **37**(1), 1–17. DOI: 10.1007/s00726-009-0269-0
64. Konikova A., Dobbert N., Braunstein A. (1947) Labilization of the I±-hydrogen of amino-acids in the presence of aminopherase. *Nature*, **159**, 67–68. DOI: 10.1038/159067a0
65. Браунштейн А.Е., Горяченкова Е.В., Пасхина Т.С. (1949) Энзиматическое образование аланина из L-кинуренина и L-триптофана и роль витамина В6 в этом процессе. *Биохимия*, **14**(2), 163–179. [Braunshtejn A.E., Goryachenkova E.V., Pashkina T.S. (1949) Enzimatischeskoe obrazovanie alanina iz L-kinuregina i L-triptofana i rol' vitamina B6 v etom processe. *Biokhimiya*, **14**(2), 163–179.]
66. Браунштейн А.Е., Азарх Р.М. (1950) Об участии витамина В6 в энзиматическом образовании сероводорода из L-цистеина. Доклады Академии наук СССР, **71**(1), 93–96. [Braunshtejn A.E., Azarh R.M. (1950) Ob uchastii vitamina B6 v enzimatischeskom obrazovanii serovodoroda iz L-cisteina. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **71**(1), 93–96.]
67. Браунштейн А.Е., Горяченкова Е.В. (1950) Участие витамина В6 в образовании цистеина путем энзиматического переноса серы. Доклады Академии наук СССР, **74**(3), 529–532. [Braunshtejn A.E., Goryachenkova E.V. (1950) Uchastie vitamina B6 v obrazovanii cisteina putem enzimatischeskogo perenosu sery. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **74**(3), 529–532.]
68. Горяченкова Е.В., Азарх Р.М. (1950) О роли витамина В6 в энзиматическом образовании таурина в печени. Вопросы медицинской химии, **2**, 224–230. [Goryachenkova E.V., Azarh R.M. (1950) O roli vitamina B6 v enzimatischeskom obrazovanii taurina v pecheni. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, **2**, 224–230.]
69. Браунштейн А.Е., Виленкина Г.Ю. (1949) Ферментативное образование глицина из серина, треонина и других гидроксиаминокислот в тканях животных. Доклады Академии наук СССР, **65**, 243–246. [Braunshtejn A.E., Vilenkina G.Yu. (1949) Fermentativnoe obrazovanie gliTsina iz serina, treonina i drukih gidroksiaminokislot v tkanyah zhivotnyh. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **65**, 243–246.]

70. Браунштейн А.Е., Шемякин М.М. (1952) Теория процессов аминокислотного обмена, катализируемых пиридоксальными ферментами. Доклады Академии наук СССР, **85**(5), 1115–1118. [*Braunshtejn A.E., Shemyakin M.M.* (1952) Teoriya processov aminokislotnogo obmena, kataliziruemykh piridoksalevymi fermentami. Doklady Akademii Nauk SSSR, **85**(5), 1115–1118.]
71. Браунштейн А.Е., Шемякин М.М. (1953) Теория процессов аминокислотного обмена, катализируемых пиридоксальными ферментами. Биохимия, **18**(4), 393–411. [*Braunshtejn A.E., Shemyakin M.M.* (1953) Teoriya processov aminokislotnogo obmena, kataliziruemykh piridoksalevymi fermentami. Biokhimiya, **18**(4), 393–411.]
72. Ewid M., Sherif H., Allihimy A.S., Alharbi S.A., Aldrewesh D.A., Alkuraydis S.A., Abazid R. (2020) AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. BMC Res. Notes, **13**, 1–6. DOI: 10.1186/s13104-020-05031-3
73. Северина И.С. (1960) К вопросу о роли глутамина в процессе мочевинообразования. Биохимия, **25**(5), 847–854. [*Severina I.S.* (1960) On the role of glutamine in hepatic ureogenesis. Biokhimiya, **25**(5), 847–854.]
74. Горкин В.З., Романова Л.А. (1959) О некоторых свойствах моноаминоксидазы митохондрий печени и мозга крыс. Биохимия, **24**(5), 826–832. [*Gorkin V.Z., Romanova L.A.* (1959) Some properties of the mitochondrial monoamine oxidase of the rat liver and brain. Biokhimiya, **24**(5), 826–832.]
75. Горкин В.З., Китросский Н.А., Кляшторин Л.Б., Комиссарова Н.В., Леонтьева Г.А., Пучков В.А. (1964) О субстратной специфичности аминоксидаз. Биохимия, **29**(1), 88–96. [*Gorkin V.Z., Kitrossky N.A., Klyashtorin L.B., Komissarova N.V., Leontyeva G.A., Puchkov V.A.* (1964) On the substrate specificity of amine oxidases. Biokhimiya, **29**(1), 88–96.]
76. Горкин В.З., Гриднева Л.И., Ермолаев К.М., Желязков Д.К. (1963) Новый негидразинный ингибитор моноаминоксидазы. Доклады Академии наук СССР, **153**(2), 468–469. [*Gorkin V.Z., Gridneva L.I., Ermolaev K.M., Zhelyazkov D.K.* (1963) Novyj negidrazinnyj inhibitor monoaminooksidazy. Doklady Akademii Nauk SSSR, **153**(2), 468–469.]
77. Вережкина И.В., Горкин В.З., Гриднева Л.И., Лерман М.И., Романова Л.А., Ходера А. (1964) О торможении активности митохондриальных аминоксидаз некоторыми трициклическими соединениями. Доклады Академии наук СССР, **157**(1), 191–193. [*Verevkina I.V., Gorkin V.Z., Gridneva L.I., Lerman M.I., Romanova L.A., Hodera A.* (1964) O tormozhenii aktivnosti mitohondrial'nykh aminooksidaz nekotorymi triciklicheskimy soedineniyami. Doklady Akademii Nauk SSSR, **157**(1), 191–193.]
78. Вина И., Горкин В.З., Гриднева Л.И., Кляшторин Л.Б. (1966) О механизме торможения активности митохондриальных моноаминоксидаз паргилином. Биохимия, **31**(2), 282–290. [*Vina I., Gorkin V.Z., Gridneva L.I., Klyashtorin L.B.* (1966) On the mechanism of inhibitory effect of pargyline on enzymatic activity of mitochondrial monoamine oxidases. Biokhimiya, **31**(2), 282–290.]
79. Ермолаев К.М., Гриднева Л.И., Майминд В.И., Горкин В.З. (1967) Торможение активности моноаминоксидазы 2-N-ацетиламиноциклогексен-2-оном и родственными ему соединениями. Вопросы медицинской химии, **13**(3), 286–290. [*Ermolaev K.M., Gridneva L.I., Maimind V.I., Gorkin V.Z.* (1967) Inhibition of monoamine oxidase activity by 2-N-acetylaminocyclohexen-2-on and related compounds. Voprosy Meditsinskoi Khimii, **13**(3), 286–290.]
80. Горкин В.З., Точилкин А.И., Андреева Н.И., Машковский М.Д., Журавлева Г.В., Колесникова М.А. (1974) Исследование антимоноаминоксидазного действия и фармакологических свойств гидрохлорида 2,3-дигидро-1Н-бенз[d,e]изохинолина. Фармакология и токсикология, **37**(6), 651–655. [*Gorkin V.Z., Tochilkin A.I., Andreeva N.I., Mashkovsky M.D., Zhuravleva G.V., Kolesnikova M.A.* (1974) A research into the antimonoaminooxidase action and pharmacological properties of 2,3-dihydro-1H-benz[d,e]isoquinoline hydrochloride. Farmakologiya i Toksikologiya, **37**(6), 651–655.]
81. Бауманис Э.А., Калнина И.Э., Москвитина Т.А., Козлов Л.В., Горкин В.З. (1978) О множественности моноаминоксидаз: торможение изопропилгидразидом D,L-серина моноаминоксидазной активности митохондрий. Биохимия, **43**(8), 1496–1503. [*Baumanis E.A., Kalnina I.E., Moskvitina T.A., Kozlov L.V., Gorkin V.Z.* (1978) On the multiplicity of monoamine oxidases: Inhibition of mitochondrial monoamine oxidase activity by isopropylhydrazide of D,L-serine. Biokhimiya, **43**(8), 1496–1503.]
82. Машковский М.Д., Горкин В.З., Аснина В.В., Вережкина И.В. (1981) Влияние пиразидола и депренила на моноаминоксидазу кишечника крысы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, **91**(3), 309–311. [*Mashkovsky M.D., Gorkin V.Z., Asnina V.V., Verevkina I.V.* (1981) Effect of pyrazidol and deprenyl on monoamine oxidase of the rat intestine. Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny, **91**(3), 309–311.]
83. Youdim M.B.H., Edmondson D., Tipton K.F. (2006) The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. Nat. Rev. Neurosci., **7**(4), 295–309. DOI: 10.1038/nrn1883
84. Шемякин М.М., Щукина Л.А. (1948) Гидролитические и окислительно-гидролитические превращения хинонов. Журнал общей химии, **18**(11), 1925–1944. [*Shemyakin M.M., Shchukina L.A.* (1948) Gidroliticheskie i oksislitel'no-gidroliticheskie prevrashcheniya hinonov. Zhurnal Obshchej Khimii, **18**(11), 1925–1944.]
85. Швецов Ю.Б., Щукина Л.А., Шемякин М.М. (1949) Гидролитические превращения окси- и ацетокситрикетонов тетрагидронафталинового ряда. Журнал общей химии, **19**(3), 498–506. [*Shvecov Yu.B., Shchukina L.A., Shemyakin M.M.* (1949) Gidroliticheskie prevrashcheniya oksi- i acetoksitriketonov tetragidronaftalinovogo ryada. Zhurnal Obshchej Khimii, **19**(3), 498–506.]
86. Щукина Л.А., Хохлов А.С., Шемякин М.М. (1951) Гидролитическое расщепление 3-окси-1,4-нафтохинона Журнал общей химии, **21**(6), 908–925. [*Shchukina L.A., Hohlov A.S., Shemyakin M.M.* (1951) Gidroliticheskoe rasshcheplenie 3-oksi-1,4-naftohinona. Zhurnal Obshchej Khimii, **21**(6), 908–925.]
87. Шемякин М.М., Бочвар Д.А., Щукина Л.А. (1952) О строении окисей непредельных соединений. Журнал общей химии, **22**(3), 439–442. [*Shemyakin M.M., Bochvar D.A., Shchukina L.A.* (1952) O stroenii okisej nepredel'nykh soedinenij. Zhurnal Obshchej Khimii, **22**(3), 439–442.]
88. Шемякин М.М., Щукина Л.А. (1957) Теория окислительно-гидролитических превращений органических молекул. Биохимия, **22**(1–2), 214–225. [*Shemyakin M.M., Shchukina L.A.* (1957) A theory of oxidative-hydrolytic transformations of organic molecules. Biokhimiya, **22**(1–2), 214–225.]

89. Шемякин М.М., Щукина Л.А. (1953) Строение ауреомицина и тетраамицина. Доклады Академии наук СССР, **89**(3), 499–500. [Shemyakin M.M., Shchukina L.A. (1953) Stroenie aureomicina i terramicina. Doklady Akademii Nauk SSSR, **89**(3), 499–500.]
90. Шемякин М.М., Колосов М.Н., Арбузов Ю.А., Е Юй-Юань, Шен Хуай-юй, Склобовский К.А., Карапетын М.Г., Гуревич А.И. (1959) Промежуточные стадии синтеза тетрациклинов. Доклады Академии наук СССР, **128**(1), 113–116. [Shemyakin M.M., Kolosov M.N., Arbuzov Yu.A., E Yui-Yuan', Shen Huai-yui, Sklobovskij K.A., Karapetyan M.G., Gurevich A.I. (1959) Promezhutochnye stadii sinteza tetraciklinov. Doklady Akademii Nauk SSSR, **128**(1), 113–116.]
91. Шемякин М.М., Колосов М.Н., Карапетын М.Г., Чаман Е.С. (1957) Начальные стадии синтеза тетрациклинов. Доклады Академии наук СССР, **112**(4), 669–672. [Shemyakin M.M., Kolosov M.N., Karapetyan M.G., Chaman E.S. (1957) Nachal'nye stadii sinteza tetraciklinov. Doklady Akademii Nauk SSSR, **112**(4), 669–672.]
92. Шемякин М.М., Колосов М.Н., Левитов М.М., Германова К.И., Карапетын М.Г., Швецов Ю.Б., Бамдас Э.М. (1956) Зависимость антимикробной активности хлоромецетина от его строения и механизм действия хлоромецетина. Журнал общей химии, **26**(3), 773–782. [Shemyakin M.M., Kolosov M.N., Levitov M.M., Germanova K.I., Karapetyan M.G., Shvecov Yu.B., Bamdas E.M. (1956) Zavisimost' antimikrobnoy aktivnosti hloromicetina ot ego stroeniya i mekhanizm dejstviya hloromicetina. Zhurnal Obshchej Khimii, **26**(3), 773–782.]
93. Шемякин М.М., Бамдас Э.М., Виноградова Е.И., Карапетын М.Г., Колосов М.Н., Хохлов А.С., Швецов Ю.Б., Щукина Л.А. (1953) Изучение путей синтеза и синтез оптически-деятельных аналогов хлоромецетина (левомецетина). Журнал общей химии, **23**(2), 1854–1867. [Shemyakin M.M., Bamdas E.M., Vinogradova E.I., Karapetyan M.G., Kolosov M.N., Hohlov A.S., Shvecov Yu.B., Shchukina L.A. (1953) Izuchenie putej sinteza i sintez opticheski-deyateln'nyh analogov hloromicetina (levomicetina). Zhurnal Obshchej Khimii, **23**(2), 1854–1867.]
94. Шемякин М.М., Бамдас Э.М., Виноградова Е.И., Витковский Д.П., Губерниев М.А., Орехович В.Н., Хохлов А.С., Швецов Ю.Б., Щукина Л.А. (1954) Рацемизация L-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетил-амино-1,3-пропандиола с последующим превращением рацемата в хлоромецетин (левомецетин). Журнал общей химии, **24**(11), 2076–2084. [Shemyakin M.M., Bamdas E.M., Vinogradova E.I., Vitkovskij D.P., Guberniev M.A., Orekhovich V.N., Hohlov A.S., Shvecov Yu.B., Shchukina L.A. (1954) Racemizaciya L-treo-1-(*p*-nitrofenil)-2-dihloracetil-amino-1,3-propandiola s posleduyushchim prevrashcheniem racemata v hloromicetin (levomicetin). Zhurnal Obshchej Khimii, **24**(11), 2076–2084.]
95. Middleton J.E., Griffiths W.J. (1957) Rapid colorimetric micro-method for estimating glucose in blood and C. S. F. using glucose oxidase. Br. Med. J., **2**(5060), 1525–1527. DOI: 10.1136/bmj.2.5060.1525
96. Marks V. (1959) An improved glucose-oxidase method for determining blood, C.S.F. and urine glucose levels. Clin. Chim. Acta, **4**(3), 395–400. DOI: 10.1016/0009-8981(59)90110-x
97. Городецкий В.К. (1962) Энзиматический метод количественного определения глюкозы в крови с помощью отечественного препарата глюкозооксидазы, б.и., Каталог Российской Государственной Библиотеки (РГБ), Москва. [Gorodetskij V.K. (1962) Enzimaticeskij metod kolichestvennogo opredeleniya glyukozy v krovi s pomoshch'yu otechestvennogo preparata glyukozooksidazy, b.i., Katalog Rossijskoj Gosudarstvennoj Biblioteki (RGB), Moskva.]
98. Городецкий В.К., Лукомская И.С. (1965) Изготовление и применение тест-бумажек для экспресс-метода определения глюкозы в моче, Вопросы медицинской химии, **11**(5), 91–94. [Gorodetskij V.K., Lukomskaia I.S. (1965) Manufacture and use of test-paper for the express-method of glucose estimation in urine, Voprosy Meditsinskoj Khimii, **11**(5), 91–94.]

Поступила в редакцию: 26. 08. 2024.
После доработки: 27. 08. 2024.
Принята к печати: 27. 08. 2024.

FUNDAMENTALS OF PROTEIN CHEMISTRY AT THE INSTITUTE OF BIOMEDICAL CHEMISTRY

A.V. Kolesnichenko*, T.O. Pleshakova

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: alenqw7@gmail.com

Eighty years ago, the Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) initially known as the Institute of Biological and Medical Chemistry of the Academy of Sciences of the USSR was founded. During the first decades significant studies were performed; they not only contributed to a deeper understanding of biochemical processes in the living organisms, but also laid the foundation for further development of these fields. The main directions of IBMC were focused on studies of structures of enzymes (primarily various proteases), their substrates and inhibitors, the role of enzymes of carbohydrate metabolism in the development of pathologies, study of the mechanisms of hydrolytic and oxidative-hydrolytic transformation of organic compounds, studies of connective tissue proteins, including collagens, study of amino acid metabolism. It is difficult to find papers from that period in current online literature databases, so this review will help to understand the value of studies performed at IBMC during the first 40 years after its organization, as well as their impact on modern research.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: enzymes; protein chemistry

Received: 26.08.2024; revised: 27.08.2024; accepted: 27.08.2024.