



УДК 577.112.7:577.171.6:577.322.23

РАЗВИТИЕ ВЗГЛЯДОВ НА ПРИРОДУ И ФУНКЦИИ
ЭНДОГЕННЫХ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ
РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

ДАНИЛОВСКИЙ М. А.

НИИ экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

На примерах инсулина, гастрина, холецистокинина, пептидных регуляторов клеточной пролиферации, факторов позной асимметрии, вазо-прессина, окситоцина и вещества Р рассматривается взаимодействие этих регуляторных пептидов с эндогенными высокомолекулярными носителями. Обсуждаются вопросы химической и биологической природы эндогенных носителей и их роль в качестве депонаторов, протекторов, модуляторов активности, антагонистов и переносчиков к клеткам-мишеням регуляторных пептидов.

Несмотря на огромный экспериментальный материал, накопленный за последнее десятилетие о биологических эффектах, вызываемых веществами пептидной природы с величиной M_r от нескольких сотен до нескольких тысяч Д, которые условно называют регуляторными пептидами (РП), они продолжают оставаться объектом пристального изучения биологов различных специальностей. В настоящее время внимание исследователей переместилось от вновь открываемых РП или новых свойств уже известных РП в сторону изучения механизмов их действия, обуславливающих их необычные свойства. Не останавливаясь на перечислении свойств конкретных РП, поскольку на эту тему ежегодно публикуется ряд обзоров и монографий, систематизирующих подобные сведения, специфические особенности в проявлении действия РП можно обобщить следующим образом: а) способность одной и той же полипептидной структуры вызывать различные биологические эффекты—полифункциональность [1, 2, 3]; б) способность вызывать определенные биологические эффекты в определенном дозовом диапазоне, вне которого наблюдаемый эффект исчезает и/или проявляется новое биологическое свойство РП: своеобразная эффект-дозовая зависимость [3—5]; в) способность проявлять свое действие через промежутки времени, несоизмеримо большие времени жизни *in vivo*—отсроченные эффекты [6, 7]; г) способность проявлять свое

действие на организм, находящийся в патологическом состоянии, и не проявлять свое действие на интактный организм—модуляторное действие [1, 8, 9].

Для объяснения вышеперечисленных свойств РП привлекаются различные гипотезы о молекулярных механизмах действия РП:

1) процессинг РП *in vivo* и обуславливание биологических эффектов продуктами протеолиза РП [10—12]; 2) наличие популяций рецепторов в клетках-мишенях, имеющих различное сродство к данному типу РП [13, 14]; 3) различная доступность рецепторов РП на клетках-мишенях различных органов и, как следствие, зависимость эффектов от способа введения [13]; 4) способность РП вызывать экспрессию генома [15]; 5) особенности химического состава РП, обуславливающие высокую реакционную способность: большая подвижность молекулы в целом и ее частей, наличие избыточного положительного заряда и относительно высокого содержания высокогидрофобных аминокислот [16].

К настоящему времени получены экспериментальные доказательства, подтверждающие реальное существование всех этих механизмов. Вместе с тем, имеется небольшая группа экспериментальных фактов, позволяющих вскрыть механизм, принципиально отличный от всех вышеперечисленных, участвующий в обеспечении необычных свойств РП, включающий взаимодействие РП *in vivo* с эндогенным высокомолекулярным полимером и образование комплекса «РП-носитель». Взаимодействия такого типа могут оказывать существенное влияние на дальнейшую судьбу РП: активировать и инактивировать его, способствовать взаимодействию с клетками-мишенями, предохранять от протеаз и т. д.

Рассмотрим для иллюстрации этого механизма данные, полученные при изучении таких РП, как инсулин, гастрин, холецистокинин, пептидные регуляторы клеточной пролиферации, факторы поздней асимметрии, вазопрессин, окситоцин и вещество Р.

Инсулин. Наличие двух полипептидных цепей не допускает формально отнести инсулин к классу РП, однако малая величина M_r и наличие такого важного свойства, как полифункциональность (регуляция углеводного обмена, стимуляция пролиферации клеток в культурах, участие в регуляции нейрональной активности [5, 17]), позволяют рассматривать инсулин как переходную форму между белком и РП. В данном обзоре пример инсулина тем более значим, поскольку для инсулина были впервые найдены высокомолекулярные белковые модуляторы активности. Так, в 60-х годах появились сообщения, указывающие на существование особой формы инсулина—связанного инсулина [18—20], обладающей свойством тканеспецифичности. Связанная форма инсулина вызывала *in vitro* поглощение глюкозы только у жировой ткани, в отличие от свободного инсулина, стимулирующего поглощение глюкозы как жировой, так и мышечной тканью. Связанная форма инсулина по величине M_r превосходила свободный инсулин примерно в 10 раз, локализовалась на электрофореграммах в области трансферрина и орозомуконда: голодание или глюкозная нагрузка приводили к исчезновению активности инсу-

лина из области орозомукоида, как полагают авторы, за счет перехода инсулина из связанной формы в свободную [21]. Активность инсулина, связанного с трансферрином, не менялась. Был сделан вывод, что комплекс инсулина с орозомукоидом обеспечивает депонирование инсулина с целью быстрой и адекватной перестройки метаболизма при изменениях физиологического состояния организма. Трансферрин же, образующий комплекс с инсулином, определяет сродство инсулина именно к жировой ткани [21—23]. Следует особо отметить, что инсулин, находящийся в комплексе, не реагировал с антисывороткой против кристаллического инсулина.

Представленные данные указывают на то, что активность РП, величина его пула в крови и тканеспецифичность зависят от эндогенных высокомолекулярных веществ белковой природы.

Гастрин и холецистокинин. В настоящее время гастрин и холецистокинин можно лишь условно назвать пептидами пищеварительной системы, так как они обнаружены в ЦНС, и воздействие этих РП на ЦНС считается общеизвестным [17]. В Институте физиологии им. Павлова АН СССР был проведен большой цикл работ по изучению белков сыворотки крови, способных взаимодействовать с гастрином и формировать с ним комплексы различной степени устойчивости [24—28]. Эти белки по своей электрофоретической подвижности соответствовали фракциям преальбуминов, альбуминов, α - и γ -глобулинов (величина M_r их варьировала от 10 до 300 кД). Последующие исследования показали, что в состав этих белков входит альбумин, церуллоплазмин и иммуноглобулин G. Показано, что в модельных условиях 1 моль альбумина способен связать до 19 моль пентагастрина, и образование комплекса идет через С-концевой тетрапептид. Комплексообразование гастрина с церуллоплазмином приводит к снижению ферментативной активности церуллоплазмина на 18%. Иммуноглобулин, связывающий гастрин и получивший название гастроглобина, был найден не только в сыворотке крови, но и в поджелудочном соке собак. Гастроглобин обладал способностью подавлять желудочную секрецию при внутривенном введении, стимулированную предварительным введением гастрина. На основании проведенных исследований была выдвинута интересная гипотеза, объясняющая способность гастрина и холецистокинина влиять как на желудочную, так и на панкреатическую секрецию, и зависимость направленности этих эффектов от количества введенного гормона [29, 30]: вследствие идентичности С-концевого тетрапептида у гастрина и холецистокинина альбумин сыворотки крови является носителем для обоих этих гормонов. Введение в кровь гастрина в определенных дозах может приводить к вытеснению холецистокинина из альбумина и тем самым стимулировать панкреатическую секрецию. Подобный механизм может лежать в основе стимуляции желудочной секреции холецистокинином [32].

Приведенные данные указывают на то, что различные РП могут конкурировать за места связывания с одним и тем же белком сыворотки крови и могут значительно влиять на активность ферментов крови, а

связывание РП высокомолекулярным белком *in vivo* может приводить к устранению эффектов, вызванных РП.

Пептидные стимуляторы клеточной пролиферации. В настоящее время число известных пептидных стимуляторов клеточной пролиферации исчисляется несколькими десятками [5]. Практически все они существуют *in vivo* в виде комплексов с белками с величиной M_r 30—150 кД, причем, как это следует из последующих, хоть и немногочисленных примеров, роль этих белков неизмеримо сложнее, чем роль простых носителей.

В сыворотке крови обнаружены несколько белков, образующих комплекс с инсулиноподобным фактором роста (ИФР) с M_r 7.0 кД, что приводит к появлению в сыворотке трех форм высокомолекулярных комплексов, содержащих ИФР. Комплексы эти имеют различные физико-химические и биологические свойства: биологически активный комплекс, не диссоциирующий в кислом рН; биологически не активный комплекс, необратимо диссоциирующий в кислом рН на собственно ИФР и белок-носитель; биологически активный комплекс, диссоциирующий в кислом рН и реассоциирующий при изменении рН в нейтральную сторону без потери активности [32].

Для эпидермального ростового фактора (ЭРФ) с M_r 6 кД из подчелюстных желез мыши выделен белок-носитель со свойствами протеазы (M_r 29 кД). Комплекс ЭРФ с носителем примерно в два раза, по сравнению с такой же концентрацией ЭРФ, усиливает синтез ДНК в культуре человеческих фибробластов [33]. Механизм такого потенцирующего действия состоит в том, что именно носитель способствует связыванию комплекса ЭРФ-носитель со специфическими рецепторами на мембране фибробластов и проникновению ЭРФ в клетку [34].

Мы уже упоминали, что связанная форма инсулина не реагирует с антисывороткой против кристаллического инсулина. Для некоторых соматомединов получены сходные данные. Отмечено, что для соматомедина (M_r 6 кД) комплексообразование с высокомолекулярным белком сыворотки (M_r 140 кД) существенно искажает результаты радиоиммунологического анализа из-за затруднения доступности молекулы соматомедина к антителам [35], а подкисление сыворотки делает соматомедины более доступными для антител, вероятно, за счет диссоциации комплекса соматомедин-носитель [36].

Стимуляторы клеточной пролиферации не обладают таким широким спектром физиологического действия, как другие РП, однако переход к другим тест-системам, несомненно, выявит их новые свойства, что хорошо подтверждается примером упомянутого выше инсулина. Поэтому должны быть приняты во внимание особенности их взаимодействия с эндогенными высокомолекулярными белками: высокомолекулярные белки оказывают на РП активирующее и инактивирующее действие и способствуют проникновению РП в клетки-мишени.

Пептидные ингибиторы клеточной пролиферации. По своей химической природе ингибиторы клеточной пролиферации—кейлоны являются

веществами пептидной или гликопептидной природы. Что касается величины M_r , то даже для одного типа кейлонов в работах разных авторов она варьирует на один-два порядка [37]. Однако анализ литературных данных позволяет предположить, что широкая вариабельность значений M_r находится в прямой зависимости от применяемых методов очистки кейлонов. Так, M_r лимфоцитарного кейлона по мере усложнения применяемых методов очистки менялась от 70 до 1,5 кД [38]. Эти факты позволяют предположить существование *in vivo* нековалентного комплекса кейлон-носитель, диссоциирующего по мере процедур очистки. Имеются косвенные данные о существовании носителей гепацитарного [39], гранулоцитарного [40], фибробластического [41] кейлонов. Если первоначально существование кейлонов в комплексе с высокомолекулярными биополимерами считали артефактом [42], обусловленным методами экстракции, то к настоящему времени считается установленным существование биополимеров с M_r 30—100 кД, способных образовывать комплексы с кейлонами [37]. Химическая природа носителей кейлонов практически не изучена, и лишь для лимфоцитарного кейлона имеются данные, позволяющие предположить, что его носитель—это РНК с M_r 25 кД [43].

Несмотря на недостаток информации о носителях кейлонов, имеется несколько гипотез об их функциях. Так, Werner, Schulte [44] считают, что ввиду сходства процессов клеточного цикла «действующая часть» одинакова у всех кейлонов, а тканеспецифичность определяется именно носителем. Рахманов и соавт. [37] предполагают, что именно носитель «удерживает» кейлон в клеточной популяции, а распад комплекса кейлон-носитель приводит к «утечке» кейлона из популяции и, как следствие, возникает неконтролируемая пролиферация клеток.

Факторы поздней асимметрии. В НИИ экспериментальной медицины АМН СССР с 1978 г. интенсивно ведутся работы по изучению так называемых факторов поздней асимметрии (ФПА), представляющих собой группу пептидов с M_r 1—2 кД и проявляющих свою активность при очаговых поражениях ЦНС [45—48]. В модельных экспериментах на животных показано, что при односторонних поражениях структур двигательного анализатора ЦНС продуцирует факторы, вызывающие асимметричное функционирование спинальных центров у таких животных, что проявляется в асимметрии мышечного тонуса задних конечностей. Острый посттравматический период соответствует максимальной активности ФПА в ликворе и экстрактах мозга патологических животных, а в период компенсации двигательных расстройств активность ФПА снижается, причем это снижение происходит в основном не за счет уменьшения пула ФПА, а за счет появления в ЦНС группы белковых факторов, которые способны образовывать с ФПА комплекс и тем самым инактивировать его [49]. Эти факторы инактивации (ФИ) являются термолабильными белками с M_r около 80 и 150 кД с ИЭТ 3,7—3,9 и 7,5—8,5. Часть этих белков специфически взаимодействует с белком А, что позволяет предположить их принадлежность к классу IgG. ФИ (M_r около

150 кД) обнаружены и в сыворотке крови патологических животных. По предварительным данным, ФИ сыворотки можно отнести к классу IgG. Показано, что экстракты мозга и цереброспинальная жидкость животных-доноров, компенсировавших патологию, способны устранять позную асимметрию у свежееперированных реципиентов, а также у реципиентов, позная асимметрия которых вызвана введением ФПА [50, 51]. Получены убедительные экспериментальные доказательства того, что феномен устранения позной асимметрии обусловлен ФИ. Показано, что введение свежееперированным реципиентам экстрактов мозга доноров с различным содержанием ФПА и ФИ может влиять на скорость восстановления двигательных нарушений [52]. В настоящее время имеются доказательства наличия ФПА и ФИ в интактной ткани ЦНС.

Приведенные выше экспериментальные данные свидетельствуют о существовании нейрогуморального контроля за функционированием спинальных центров в нормальной и патологической ЦНС, осуществляемого группой РП и группой высокомолекулярных белков, способной инактивировать эти РП *in vivo* и *in vitro*, а также устранять действие этих РП на клетки-мишени спинного мозга. А одним из отличий патологического гомеостаза от нормального является изменение характеристик взаимодействия РП и белков-регуляторов их активности.

Вазопрессин и окситоцин. Данные о том, что вазопрессин и окситоцин транспортируются в портальное русло гипофиза в комплексе с белками-нейрофизинами, считаются хрестоматийными [53]. Несмотря на то, что физико-химические свойства нейрофизиннов и особенности взаимодействия их с вазопрессином и окситоцином хорошо изучены, нейрофизинам приписывается лишь роль простых носителей, предохраняющих эти пептидные гормоны от действия протеаз [54].

Вещество Р. Установлены существенные отличия в поведении экзогенной субстанции Р в плазме человека от добавленной экзогенной. Так, скорость деградации экзогенной субстанции Р выше, чем у эндогенной, и ее можно удалить из плазмы сорбцией на активированном угле. Добавление ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента увеличивает стабильность экзогенной субстанции Р в плазме. Эти данные позволяют предположить, что эндогенная субстанция Р в плазме связана с носителем, выполняющим протекторную функцию [55].

Кардиотропные нейрогормоны гипоталамуса. В гипоталамусе идентифицированы олигопептидные факторы «К», «Г», «С», обладающие коронарорасширяющим действием. Эти нейрогормоны локализованы в синаптической фракции, выделенной из ткани гипоталамуса, и содержатся там в комплексе с белками-носителями (БН). Несмотря на то, что комплексы БН с нейрогормонами обнаруживаются и в сыворотке крови, в висцеральных органах их содержание значительно варьирует. Так, в ткани сердца, скелетных мышцах и надпочечниках обнаруживается комплекс БНС, в надпочечниках и панкреатической железе присутствует БНГ, в печени—БНК. В селезенке, легких и почках эти комплексы практически отсутствуют. Это позволяет предположить, что

основная функция БН—это избирательный транспорт нейрогормонов к клеткам-мишеням. Имеются также данные о том, что в крови нейрогормоны «К» и «С» находятся в связанном виде с γ -глобулинами и в таком виде транспортируются к сердцу. Для БН нейрогормонов «С», «К», «Г» значения M_r составляют 20, 24 и 39 кД соответственно. Исследование состава БН позволило отнести их к типу N-гликозидосвязанных, маннозообогатенных гликопротеинов. Связь между БН и нейрогормонами имеет гидрофобный характер и разрушается при pH ниже 3.0 и при температуре -20° и 65° . Среди продуктов БН нейрогормонов «К» и «С» трипсином и кислыми гипофизарными катепсинами обнаруживаются фрагменты, обладающие высокой коронарорасширяющей активностью, что позволяет рассматривать эти БН в роли предшественников кардиотропных гормонов [56—58].

Таким образом, белковые носители могут одновременно осуществлять направленный транспорт и являться предшественниками РП.

Все приведенные выше экспериментальные данные указывают на существование важного, но еще практически не изученного механизма регуляции биологической активности РП, включающего взаимодействие РП с высокомолекулярными веществами, что приводит к появлению РП в свободной и связанной с носителем формах. Носители по своей химической природе принадлежат в основном к классам белков или к гликопротеидам и реже—к нуклеиновым кислотам.

Среди белков-носителей идентифицированы альбумины, иммуноглобулины, ферменты крови и прочие белки с M_r 10—150 кД. Известно, что альбумины являются переносчиками для нескольких десятков биологически активных веществ: витаминов, стероидных гормонов, лекарственных препаратов и т. д. [59]. Поэтому можно предположить, что альбумины как носители обладают наименьшей специфичностью по отношению к РП, а иммуноглобулины—наибольшей. Следует отметить также, что для одного РП может существовать несколько белков-носителей, обладающих различными химическими и биологическими свойствами.

Следует отметить, что образование комплекса РП-носитель может существенно модифицировать свойства РП: инактивировать РП, активировать РП, определять сродство к клеткам-мишеням. Носители могут также выступать в качестве депонатора РП, протектора РП от протеаз, антагониста действия РП, предшественника РП.

Образующийся комплекс РП-носитель может диссоциировать *in vivo* при изменении физиологического состояния организма, *in vitro*—при изменении pH среды. Такая диссоциация может происходить обратимо и необратимо.

Образование комплекса РП-носитель может приводить к конформационным изменениям молекулы носителя. Если носитель является ферментом, то происходит изменение ферментативной активности носителя, что может вызывать к изменениям метаболизма отдельного органа или организма в целом.

Одним из аспектов взаимодействия РП с носителем *in vivo* является защищенность РП от антител. Не исключено, что в основе значи-

462

тельного разброса при количественных радиоиммунных определениях РП в экстрактах органов или биологических жидкостей у разных авторов [60] лежит отсутствие однотипных химических процедур, приводящих к полной диссоциации комплексов РП-носитель. Другим аспектом таких взаимодействий может быть изменение свойств биотестируемого материала в процессе его фракционирования физико-химическими методами [51].

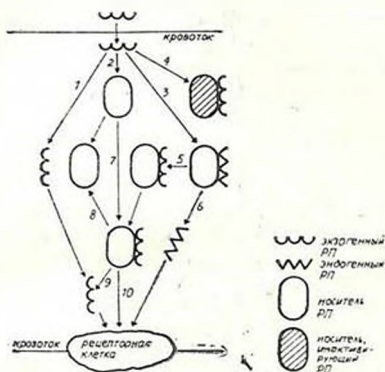


Рис. Схематическое изображение процессов, происходящих при введении в организм регуляторных пептидов

С позиции описанных и обсужденных выше экспериментальных фактов можно следующим образом представить те процессы, которые происходят при введении РП в организм (рисунок). Введение экзогенного РП (эРП) в кровь, например, приводит к появлению пула свободного эРП (путь 1), пула комплекса эРП-носитель (путь 2), пула эндогенного РП, отличного от эРП по своей химической природе и вытесненного с носителя эРП (путь 3—6). Возникающий физиологический эффект может быть обусловлен соответственно эРП, эндогенным РП и комплексом эРП-носитель (путь 2—7—10). Увеличение количества вводимого эРП должно приводить к увеличению пула эндогенных РП (причем могут проявляться качественно различные эндогенные РП) и к появлению новых биоэффектов соответственно. Можно предположить, что наиболее естественными для каждого эРП будут те биоэффекты, которые вызываются концентрациями, наиболее близкими к физиологическим. Процессы, протекающие по путям 1, 2, 3, могут участвовать в реализации таких свойств РП, как полифункциональность и дозовая зависимость.

Можно предположить о существовании некоей «буферной» системы белков крови, способных в определенных пределах связывать и инактивировать эРП, подобно тому, как альбумин комплексует попавшие в кровь ксенобиотики [59], и тем самым способствовать поддержанию гомеостатического постоянства организма (путь 4).

Комплекс эРП-носитель, циркулирующий в крови, постепенно диссоциирует (путь 2—7—8), что приводит к поддержанию некоторой минимальной концентрации эРП (путь 2—7—9), что может проявляться в удержании физиологических эффектов существенно более длительному, чем время жизни самого РП в крови. Комплекс эРП-носитель может интеркалировать в клетки-мишени и воздействовать на геном, что также приводит к отсроченным эффектам.

Модуляторность действия РП может быть обусловлена отличиями состава внутренней среды организма или органа, вызванного патологическим процессом, что приводит к формированию комплексов эРП-носитель со свойствами, отличными от тех, что существуют при нормальном гомеостазе.

На основании приведенных данных проблема изучения носителей РП представляется весьма актуальной. Помимо изучения фундаментальных механизмов регуляции действия РП, изучение проблемы носителей позволит решить и ряд задач прикладного характера (пероральное введение РП, преодоление барьерных преград, пролонгация действия РП). Необходимо отметить, что в настоящее время уже имеются примеры использования высокомолекулярных носителей РП для решения задачи уменьшения пула эндогенных РП. В качестве носителей в этих исследованиях выступают аутоантитела, вырабатываемые животными в ответ на введение им конъюгированных РП. Таким путем было достигнуто уменьшение эндогенного пула вазопрессина, окситоцина, соматостатина, кортиколиберина, фрагментов АКГГ, что приводило и к соответствующим физиологическим эффектам [61, 62]. Однако очевидные неопределенности подобного подхода делают этот путь далеким от прикладного применения. В то же время получение эндогенных носителей индивидуальных РП в чистом виде и последующее введение их в организм, а также познание механизмов их биогенеза позволит осуществить регуляцию активности РП *in vivo* именно тем путем, который избран самой природой.

PROGRESS IN OPINIONS ON THE NATURE AND FUNCTION. OF THE HIGH MOLECULAR WEIGHT CARRIERS OF REGULATORY PEPTIDES

DANILOVSKY M. A.

Scientific Research Institute of the Experimental Medicine, USSR Acad.
Medical Sci., Leningrad

The interaction between the regulatory peptides, such as insulin, gastrin, cholecystokinin, peptide regulators of cell proliferation, vasopressin, oxytocin, substance P etc. and endogenous high molecular carriers has been reviewed. The problems of chemical and biological nature of endogenous carriers and their role as the depositors, protectors, activity modulators, antagonists and transmitters of regulatory peptides to their target cells have been discussed.

1. Ашмарин И. П. Вестн. мед. химии. № 3, с. 3—7, 1984.
2. Ашмарин И. П. Биохимия, т. 51, № 4, с. 531—545, 1986.
3. Никифорович Г. В., Галактионов С. Г., Чипенс Г. И. Конформации пептидных биорегуляторов, М., Медицина, 1983.
4. Клуша В. Е. Пептиды-регуляторы функций мозга, Рига, Зинатне, 1984.
5. Куценъ С. И., Стойка Р. С. Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста, М., Наука, 1986.
6. Узбеков М. Г. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 95, № 2, с. 38—40, 1983.
7. Котов А. В., Келесиса А. Ф., Кузнецова С. А., Пальцев М. А. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 94, № 6, с. 68—71, 1982.
8. Титов С. А., Шамакина Н. Ю., Ашмарин И. П. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 95, № 2, с. 31—33, 1983.
9. Ашмарин И. П., Антонова Л. В., Титов М. И., Обухова М. И. Журн. высш. нервн. деят-сти, № 6, с. 1196—1203, 1980.
10. Гомзаков О. А. Вестн. мед. химии, № 3, с. 79—86, 1984.
11. Еропкин М. Ю. Успехи соврем. биол., т. 95, с. 65—83, 1983.
12. Ашмарин И. П. Журн. эволюц. биохимии, № 1, с. 3—10, 1982.
13. Чазов Е. И., Титов М. И., Виноградов В. А., Смагин В. Г., Смирнов В. Н. Вестн. мед. химии, № 3, с. 47—51, 1984.
14. Chang K. J., Guatrecases P. Federat. Proc., v. 40, p. 2729—2734, 1981.
15. Куценъ С. И. Успехи соврем. биол., т. 94, с. 376—392, 1982.
16. Зайятин А. А. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии, тезисы докладов Всесоюзной конференции, с. 10—11, Томск, 1985.
17. Климов П. К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы, Л., Наука, 1986.
18. Shaw W. N. Biochemistry, v. 2, p. 286—288, 1963.
19. Froesch E. R. Biochim. et biophys. acta, v. 121, p. 349—351, 1966.
20. Antonides H. N., Gundersen K. Endocrinology, v. 70, p. 95—98, 1962.
21. Старосельцева А. К.—В кн.: Биохимия гормонов и гормональной регуляции (под ред. К. А. Юдеева), с. 93—125, М., Наука, 1976.
22. Гранцева Н. К. Проблемы эндокринологии, т. 18, № 4, с. 61—64, 1972.
23. Гранцева Н. К., Мкртумова Н. М., Старосельцева А. К. Проблемы эндокринологии, т. 18, № 2, с. 102—106, 1972.
24. Полосатов В. М. Физиол. журн. СССР, т. 62, № 2, с. 315—318, 1978.
25. Полосатов В. М. Физиол. журн. СССР, т. 62, № 3, с. 466—468, 1978.
26. Полосатов В. М. Докл. АН СССР, т. 231, № 6, с. 1493—1494, 1976.
27. Полосатов В. М. Физиол. журн. СССР, т. 63, № 5, с. 750—752, 1977.
28. Полосатов В. М., Климов П. К. Физиол. журн. СССР, т. 63, № 12, с. 313—319, 1977.
29. Gregory R. A. J. Physiol., v. 241, № 1, p. 1—31, 1974.
30. Grossman M. N. Ann. Intern. Med., v. 64, № 1, p. 212—216, 1966.
31. Климов П. К., Полосатов В. М. Заболевания органов пищеварения, № 10, с. 59—65, 1977.
32. Cornell H. J. Int. J. Biochem., v. 15, № 4, p. 553—558, 1983.
33. Lembach K. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci., v. 73, p. 183—187, 1976.
34. Knauer D. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci., v. 79, p. 2310—2314, 1982.
35. Clements D. P., Underwood L. E., Chatelet P. J., Van Wyk J. J. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., v. 56, № 2, p. 384—389, 1983.
36. Рахманов Ю. А., Кетлинский С. А., Антошин А. И., Охулов В. Б. Клейоны и регуляция деления клеток М., Медицина, 1984.
37. Охулов В. Б., Колобова А. А. Иммунология, № 4, с. 12—20, 1981.

39. Verly W. G.—In: Chalones (ed. J. Houch), p. 401—425. N. Y., Pergamon Press, 1976.
40. Paukovits W. R.—In: Chalones (ed. J. Houch), p. 311—330. N. Y., Pergamon Press, 1976.
41. Richter K. H., Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem., Bd. 359, № 10, S. 1435—1439, 1978.
42. Malolo A. T. Boll. Ist. Sieroten, Milan, v. 54, p. 235—238, 1975.
43. Houc K. J. C. J. Reticuloendoth. Soc., v. 24, p. 571—526, 1978.
44. Werner D., Schulte M. Eur. J. Cancer, v. 11, p. 521—526, 1975.
45. Вартамян Г. А., Балабанов Ю. В. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 86, № 2, с. 147—150, 1978.
46. Вартамян Г. А. Физиол. человека, т. 7, № 3, с. 474—479, 1981.
47. Вартамян Г. А., Клемсеньев Б. И. Физиол. человека, т. 9, № 1, с. 122—126, 1983.
48. Вартамян Г. А., Варлинская Е. И. Физиол. человека, т. 12, № 1, с. 82—86, 1986.
49. Даниловский М. А., Токарев А. В., Клемсеньев Б. И. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 83, № 8, с. 132—135, 1985.
50. Даниловский М. А., Дулинсу В. В., Беленков Н. Ю., Вартамян Г. А. Физиол. журн. СССР, т. 73, № 5, с. 602—606, 1987.
51. Даниловский М. А., Клемсеньев Б. И., Вартамян Г. А. Докл. АН СССР, т. 278, № 2, с. 488—491, 1984.
52. Птицина И. Б., Даниловский М. А. Физиол. журн. СССР, т. 72, № 7, с. 888—892, 1986.
53. Walter R. Ann. N. Y. Acad. Sci., v. 248, p. 1—512, 1975.
54. Breslow E. Ann. Rev. Biochem., v. 48, p. 251—274, 1979.
55. Cannon D., Kravaneck S., Powell D. Arch. Pharmacol., v. 307, p. 251—255, 1979.
56. Срапионян Р. М. Нейрохимия, т. 6, № 1, с. 109—116, 1987.
57. Галоян А. А. Вopr. биохимии мозга. Изд-во АН АрмССР, Ереван т. 13, с. 9—38, 1978.
58. Саакян Н. С., Срапионян Р. М., Саакян Ф. М., Попова Т. В., Галоян А. А. Нейрохимия, т. 3, № 1, с. 12—20, 1984.
59. Луйк А. И., Лукьянович В. Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. Л., Медицина, 1984.
60. Ашмарин И. П. Журн. высш. нервн. деят-сти, т. 35, в. 2, с. 211—221, 1985.
61. Ашмарин И. П. Чтения им. А. Д. Сперанского, 12 января 1984 г., с. 2—8, М.
62. Актонова Л. В., Бурбасва Г. Ш., Каменский А. А., Ашмарин И. П. Докл. АН СССР, т. 258, № 6, с. 1477—1480, 1981.

Поступила 27. V 1988,