

1 ВСЕСОЮЗНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕЙРОПЕПТИДЫ: ИХ РОЛЬ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ» (Томск, ноябрь, 1985 г.)

19—20 ноября в Томске состоялась I Всесоюзная конференция по проблеме «Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии», организованная Всесоюзным кардиологическим центром и его Сибирским филиалом. Участниками конференции были представители многих городов страны, что свидетельствует о широком размахе исследований по проблеме нейропептидов. Работа конференции проходила в 3-х основных направлениях: синтез и биохимические механизмы образования и деградации нейропептидов (НП), роль НП в физиологии и патологии и клиническое применение НП.

В докладах, посвященных экспериментальному исследованию биологического действия НП, были приведены дополнительные подтверждения положения о многообразии эффектов (полифункциональности) НП, их участии в регуляции разнообразных функций организма, развитии отставленных во времени эффектов, а также новые материалы о механизмах действия НП в условиях нормы и патологии.

Показано участие НП в развитии аллергических реакций, в частности, обнаружено повышение содержания эндорфинов в крови у больных бронхиальной астмой, пропорциональное тяжести клинических проявлений инфекционно-аллергической и атопической форм астмы. При лечении астмы кортикостероидами содержание эндорфинов в крови снижалось (А. А. Адо и соавт., Москва).

В ряде докладов были приведены данные об участии НП в формировании алкогольной мотивации (А. В. Азаров, Л. Ф. Келесиса, Н. Л. Куликова, Москва). При этом внутрижелудочковое введение Leu-энкефалина и энкефалиноподобного тетрапептида уменьшало, а введение β -эндорфина увеличивало потребление алкоголя крысами с выработанной алкогольной мотивацией в условиях свободного выбора воды и этанола. Ю. В. Буров, А. И. Майский (Москва) обнаружили зависимость содержания пептида дельта-сна в мозгу от предрасположенности крыс к потреблению этанола.

А. В. Валдман, М. М. Козловская и В. А. Арсфолов (Москва) представили доказательства связи иммуно- и нейромодулирующих свойств НП. По их данным, НП, обладающие иммуностимулирующими свойствами, обнаруживают также психотропную активность, и наоборот. Авторы особо подчеркивают, что модулирующие эффекты НП в большей мере выражены при состояниях дезадаптации, чем в условиях физиологической нормы.

В ряде сообщений были представлены материалы о роли НП в формировании стресса. Так, Л. А. Алекминская (Томск) показала, что в ранние сроки стресса (экспериментальный инфаркт миокарда) энкефалины интенсифицируют выброс катехоламинов из надпочечников с дальнейшей их деградацией за счет активации моноаминоксидазы; стрессиндуцированное усиление метастворазарения лимфосаркомы, по данным Е. Н. Амосовой и соавт. (Томск), снижается аналогом Leu-энкефалина. Под влиянием стресса в плазме крови повышается содержание Leu- и Met-энкефалина (Е. С. Аргинтаев, Томск), введение Leu- и Met-энкефалина, морфина и налоксона полностью подавляет стрессиндуцированный выброс в кровь кортикостерона. Ю. Б. Лишманов и соавт. (Томск) привели экспериментальные доказательства антистрессового действия опиоидных пептидов на стадии тревоги, что способствует повышению резистентности к патогенному действию стресс-реакции на стадии истощения.

Целый ряд докладов был посвящен участию НП в регуляции деятельности ЦНС. Среди них привлекают внимание сообщение Г. Н. Легостаева (Москва), показавшего, что при микроионофоретическом подведении к нейронам виноградной улитки Leu- и Met-энкефалина изменяется чувствительность этих нейронов к «классическим» нейромедаторам и доклады А. Г. Камкина и соавт. (Рига) и И. С. Киселевой и соавт. (Москва), в которых рассмотрено участие НП в регуляции эффективности синаптической передачи. С. К. Судаков (Москва) показал значение вазопрессина и окситоцина в механизмах доминирования пищевой и оборонительной мотиваций, что способствует пониманию роли этих НП в процессах обучения и памяти. Р. И. Круг-

ликов (Москва) рассмотрел некоторые принципы исследования действия НП на интегративную деятельность мозга, в частности особенности используемых в таких исследованиях методических приемов.

О роли НП в регуляции сна сообщил *В. М. Ковальзон* (Москва), обративший внимание на отсутствие убедительных доказательств гипногенного действия пептида дельта-сна, хотя ряд синтетических аналогов этого пептида проявляет выраженную гипногенную активность. В докладе были также представлены данные о гипногенном влиянии мурамыл-пептидов. Об отставленных биохимических и электрофизиологических эффектах НП сообщили *Л. М. Герштейн* и соавт. (Москва).

В связи с одной из актуальнейших проблем современной нейробиологии—«транспортом памяти», в том числе патологических состояний и функциональной асимметрии мозга большой интерес представил доклад *Г. Н. Крыжановского, В. К. Луценко, М. Ю. Карганова* (Москва), посвященный роли НП в формировании патологической системы в ЦНС. Авторы сообщили о возможности транспорта с помощью экстрактов спинного мозга патологически усиленного одностороннего тонуса мышц задних конечностей. Транспортирующий фактор имеет пептидную природу, что подтверждает важную роль НП в формировании определенных патологических систем в ЦНС. Обнаружено также выраженное влияние опиоидных пептидов, даларгина и вещества «Р» на процессы роста в культуре нервной ткани (*М. В. Козлова* и соавт., Москва). Были с интересом выслушаны доклады, посвященные и другим аспектам биологического действия НП, в частности, связи НП с перекисным окислением липидов (*А. Е. Губарева* и соавт., Ростов-на-Дону; *И. Ю. Иноземцев* и *В. С. Павленко*, Томск), участию НП в патогенезе некоторых эндокринных расстройств (*Г. В. Валуева, В. Н. Славнов* и соавт., Киев; *В. И. Челоданов* и соавт., Москва и др.).

В докладе *О. Б. Ильинского* и соавт. (Москва) были представлены данные о благотворном влиянии ряда синтетических НП, в особенности даларгина, на заживление полнослойных кожных ран спины у экспериментальных животных. Этот эффект наблюдается как при внутрибрюшинном и внутримышечном введении, так и при местном применении.

На конференции были широко представлены доклады, посвященные применению НП в клинике. В известном смысле конференция явилась своеобразным смотром результатов внедрения НП в клиническую практику. Из успешно примененных в клинике НП наибольшее внимание было уделено аналогу *Leu-энкефалина*—даларгину. В докладах *А. А. Виноградова* и *В. М. Полонского* (Москва) были приведены в целом весьма обнадеживающие материалы о лечении даларгином язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: даларгин в 6—7 раз снижает частоту и тяжесть язвообразования при экспериментальном воспроизведении дуоденальной язвы введением крысам цистеаминна. Подчеркивалось, что лечебное действие даларгина связано с прямым протективным действием на слизистую двенадцатиперстной кишки. Весьма существенно, что в отличие от широко применяемых в настоящее время противоязвенных препаратов он не оказывает выраженного действия на эндокринную систему.

Выраженный лечебный эффект даларгина наблюдался также при разных формах острого панкреатита (*А. К. Георгадзе* и соавт. Москва), язвенного колита (*А. З. Златкина* и соавт., Москва).

В ряде докладов, представленных, в основном, сотрудниками Сибирского филиала Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (Томск), были показаны результаты лечебного применения даларгина при различных формах сердечно-сосудистой патологии. По данным *А. И. Потапова* и соавт. (Томск), даларгин оказывает выраженный лечебный эффект при остром инфаркте миокарда. *Г. К. Золотов* и *В. Д. Поярков* (Томск) сообщили об успешном применении даларгина при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей. В ходе лечения снижалось содержание иммуноглобулинов, холестерина и общих липидов в крови, нормализовался гемостаз. *Л. А. Алекшинская* и соавт. (Томск) обнаружили, что под влиянием внут-

ривенного введения даларгина у больных с острым инфарктом миокарда и различными нарушениями ритма сердца снижается содержание в плазме крови адреналина и норадреналина, повышающихся вследствие заболевания. Эти данные, как указывают авторы, обуславливают антистрессорное действие даларгина за счет его симпатолитического действия.

Обобщая результаты применения НП в психиатрической клинике, А. И. Белкин (Москва) обратил внимание на бинарные эффекты НП—нейросоматотропные и психотропные. Как показывает клиническая практика, психотропные эффекты НП зависят от установки личности и конкретных условий лечения. В докладе были также представлены данные о способности некоторых НП дезактуализировать эмоционально значимые для больного переживания и усиливать суггестивные эффекты.

На конференции были широко представлены материалы, касающиеся изучения биохимических механизмов образования и распада биологически активных пептидов Р. У. Островская и соавт. (Москва) представили данные о связи структуры и антидепрессантной активности тиролиберина. Ни один из синтезированных ими дипептидов на основе пироглутаминовой кислоты не проявлял антидепрессантного действия, что является новым доказательством важной роли С-концевого фрагмента тиролиберина в проявлении его антидепрессантной активности. Авторы полагают, что в основе обнаруженного ими антидепрессантного эффекта амида пироглутаминовой кислоты, являющейся ингибитором пироглутамиламинопептидазы, лежит замедление деградации тиролиберина, что подтверждено в опытах с другими ингибиторами этого фермента.

В сообщении Н. В. Породенко и соавт. (Москва), изучавших регуляцию рецепторов энкефалинов ионами металлов, идентифицирована природа функциональных групп регуляторных катионсвязывающих участков рецептора мембран головного мозга крыс. С помощью метода химической модификации рецепторов диэтилпрокарбонатом и молибдатом аммония, а также изучения корреляционной зависимости K_d комплексов ионов металлов с катионсвязывающим участком рецепторов от значений констант нестойкости комплексов соответствующих катионов с модельными соединениями доказано, что регуляция высокоаффинной рецепции 3H -Tyr¹, D-Ala², D-Leu⁵-энкефалина опосредуется взаимодействием катионов металла с остатком кислого фосфата, а низкоаффинной—с имидазольной группой остатка гистидина регуляторного участка рецептора.

В докладах О. Л. Исаковой и Н. Ф. Сенетова приведены данные об устойчивости аналогов даларгина к действию протеиназ сыворотки крови, изученной с помощью метода Н¹-ЯМР спектроскопии. Авторами показано, что в отличие от Leu-энкефалина-Arg⁶, деградация которого происходит как с N-, так и с C-конца, расщепление даларгина происходит в С-концевой части молекулы с помощью дипептидил-карбоксипептидазы, отщепляющей Leu-Arg и карбоксипептидазы, удаляющей С-концевой остаток Arg. Таким образом, введение D-Ala² удлиняет время полужизни пептида, защищая его от действия аминопептидаз крови. Замена L-Leu и L-Arg на правоповорачивающие изомеры также удлиняет время полужизни даларгина, рассчитанное методом Н¹-ЯМР-спектроскопии и равное 2 мин при концентрации пептида меньше 10^{-6} М. Эта величина коррелирует с таковой, рассчитанной методом радиоиммухимического анализа и ВЭЖХ.

В. И. Леонов и соавт. (Минск) на основе компьютерного анализа высказали гипотезу о возможном образовании в плазме крови пентапептида, фрагмента β-цепи фибриногена Tyr³²⁶-Gly-Gly-Phe-Trp³³⁰, отличающегося от энкефалинов С-концевым остатком. Теоретический конформационный анализ молекулы Trp³³⁰-энкефалина указывает на сходство его конформации с таковой Met-энкефалина.

А. Г. Камкин и соавт. (Рига) на примере участия линейных и циклических аналогов АКГГ—¹⁰ в регуляции эффективности синаптической передачи в нервных ганглиях улитки прудовика подтвердили концепцию о том, что квазициклизация приводит к повышению биологической активности (за счет увеличения эффективности лиганд-рецепторного взаимодействия) и пролонгированию эффекта линейных пептидов (путем увеличения резистентности к действию протеиназ).

О. Г. Кривошеев и соавт. (Москва) представили данные, свидетельствующие о том, что пептид-морфоген гидры, обнаруженный в гипоталамусе и крови ряда животных и человека, ускоряет половое созревание крыс, стимулируя продукцию фолликулостимулирующего гормона и изменяя стероидогенез в яичниках.

М. А. Пономорева-Степная и соавт. (Москва) обнаружили седативный эффект синтетического декапептида—аналога АКТГ₄₋₇: Pro-Gly-Pro-Met-Glu-Gis-Phe-Pro-Gly-Pro. Этот пептид при введении его в/б крысам в дозе 0,005—0,015 мг/кг веса наряду с седативным действием стимулирует обучение животных. Увеличение дозы до 2 мг/кг не изменяет физиологического состояния организма животных.

В докладе А. В. Азарян и соавт. (Ереван) представлены данные, свидетельствующие о том, что в условиях *in vitro* катепсин В головного мозга человека способен генерировать вазопрессорный октапептид ангиотензин II из ангиотензина I. Учитывая существующую точку зрения о том, что в ткани головного мозга существует более чем один фермент, образующий ангиотензин II, авторы высказали предположение о возможном участии катепсина В в образовании ангиотензина II в физиологических условиях.

Свидетельствуя о неуклонном возрастании интереса к проблемам изучения биологического действия НП, материалы конференции убедительно показали, что имеется все больше оснований видеть в НП лечебные факторы, которым, по-видимому, предстоит сыграть большую роль в становлении фармакологии будущего. Это в полной мере обосновывает интерес к проблеме НП и стимулирует работу по дальнейшему изучению механизмов их биологического действия как основы эффективного клинического использования.

КРУГЛИКОВ Р. И.
АЗАРЯН А. В.