

БИОЛОГИЯ

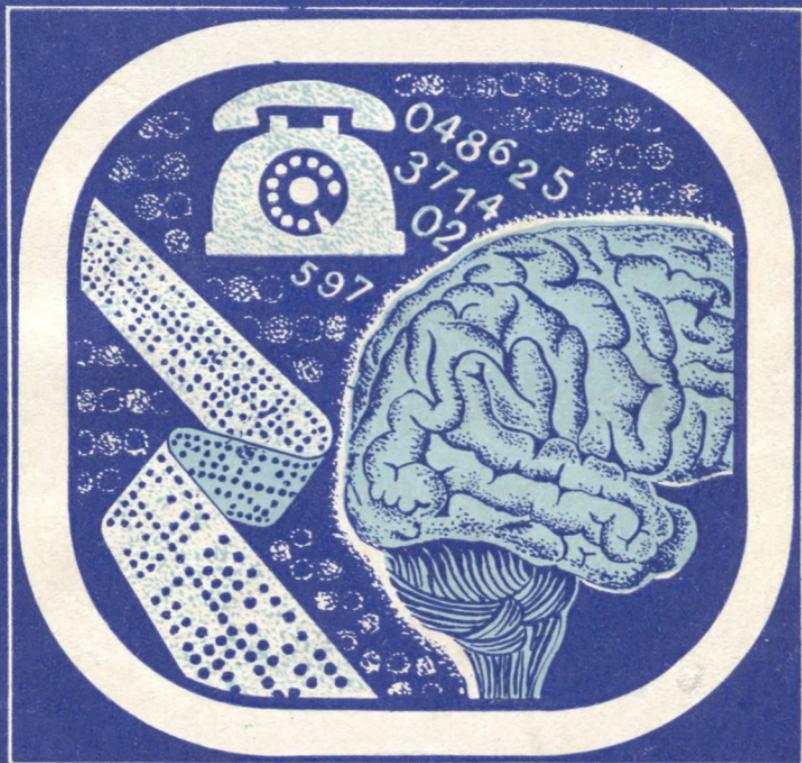
ПОДПИСНАЯ НАУЧНО-ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ



1985/6

В.Д.Бахарев

ПЕПТИДЫ-РЕГУЛЯТОРЫ



ЗНАНИЕ

НОВОЕ В ЖИЗНИ, НАУКЕ, ТЕХНИКЕ

НОВОЕ В ЖИЗНИ, НАУКЕ, ТЕХНИКЕ

ПОДПИСНАЯ НАУЧНО-ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ

БИОЛОГИЯ

6/1985

Издается ежемесячно с 1967 г.

В. Д. Бахарев,
кандидат медицинских наук

ПЕПТИДЫ- РЕГУЛЯТОРЫ

(Молекулярная
регуляция мозга)

Издательство «Знание» Москва 1985

ББК 28.04

Б 30

БАХАРЕВ Владимир Дмитриевич, кандидат медицинских наук, преподаватель физиологии медицинского вуза. Автор более 80 научных работ по физиологии, фармакологии и клиническим исследованиям нейропептидов памяти и сна. Научные интересы связаны с проблемами высшей нервной деятельности человека и животных, адаптации человека к экологическим факторам среды.

Рецензенты: **Лобзин В. С.** — доктор медицинских наук, профессор; **Медведев В. И.** — член-корреспондент АМН, СССР, доктор медицинских наук.

Бахарев В. Д.

Б 30 Пептиды-регуляторы (Молекулярная регуляция мозга). — М.: Знание, 1985. — 64 с. — (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Биология»; № 6).

11 к.

В брошюре рассказывается о нейропептидах — эндогенных веществах мозга, регулирующих многие функции организма человека и животных: сон, память, восприятие боли, процессы адаптации к экологическим воздействиям. Рассматривается возможность получения на основе этих природных веществ мощных лекарственных средств для лечения нарушений памяти, бессонницы, противоболевых препаратов.

2001010000

ББК 28.04
57.04

Введение

Трудно найти человека, довольного своей памятью. Большинство людей умственного труда желает увеличить свои возможности запоминания, но предел этих возможностей весьма жесткий. В процессе эволюции у человека выработалась константа объема непосредственной памяти, которая тысячелетиями оказывала свое влияние на многие стороны жизни.

И все-таки можно раздвинуть эти тесные рамки, преодолеть жесткий барьер, говорят специалисты в области нейробиологии памяти. Свои надежды они связывают прежде всего с нейропептидами — регуляторами процессов памяти, биологически активными веществами, образующимися в мозге человека.

Условия современной жизнедеятельности способствуют не только увеличению комфорта и потребления прочих благ цивилизации, но и подвергают человека различным стрессорным воздействиям. Шум, гиподинамия, отрицательные эмоции, переедание, острое умственное утомление и многие другие неблагоприятные факторы способствуют заболеванию церебральным атеросклерозом, нарушениям сна, психическим заболеваниям, сопровождающимся, в частности, депрессивным синдромом. Считают, что наиболее перспективные лечебные средства при перечисленных «болезнях цивилизации» — это психотропные пептиды, способные вызвать расслабление при нервном напряжении, нормализовать сон при бессоннице, устранить психические депрессии.

Одна из центральных проблем медицины — проблема боли. Многовековая история борьбы с болью свидетельствует, что не всегда из схватки с нею человек выходил победителем. Исследование противобольных пептидов (эндорфинов, энкефалинов и других эндогенных

анальгетиков) позволяет говорить о больших потенциальных возможностях их применения. Образующиеся в мозге человека и воздействующие на специальные противоболевые рецепторы мозга эндорфины могут быть взяты на вооружение медициной, и тогда они станут мощным лечебным фактором в руках врача.

Существенно, что регуляторные пептиды лишены большинства недостатков, присущих искусственно полученным химиотерапевтическим средствам. Эти эндогенные биологически активные вещества продуцируются организмом человека и животных. Природа совершенствовала их в течение длительного времени эволюции для выполнения специфических регуляторных функций. Именно поэтому они эффективны в очень низких дозах (10^{-5} — 10^{-6} г), не накапливаются в организме, не обладают токсическими и прочими вредными эффектами, отличаются высокой селективностью действия, не вызывают опасных для организма иммунологических реакций. Продукты метаболизма пептидов — аминокислоты и их дериваты (производные), из которых нередко состоят белки самого организма, — пластический материал живых клеток.

В настоящее время за биологически активными веществами центральной нервной системы, состоящими из определенного количества аминокислот и регулируемыми (модулирующими) интегративные функции мозга, прочно закрепился термин «нейропептиды». По функциональным признакам можно выделить следующие группы нейропептидов:

1. *Пептиды памяти*: вазопрессин, окситоцин, фрагменты кортикотропина (АКТГ) и меланотропина (МСГ).

2. *Пептиды-анальгетики*, стимулирующие противоболевую систему мозга: эндорфины, энкефалины, дерморфины, динорфины, киоторфин, казоморфин.

3. *Пептиды сна (гипногенные)*: пептид дельта-сна, фактор Учизоно, фактор Паппенгеймера, фактор Нагасаки.

4. *Стимуляторы иммунитета*: фрагменты интерферона, тафцин, пептиды вилочковой железы (тимуса), мурамил-дипептиды.

5. *Пептиды, повышающие толерантность (невосприимчивость) к наркотикам*: вазопрессин, тиролиберин, меланостатин.

6. *Антипсихотические пептиды, пригодные для лечения шизофрении*: дезтирозил-гамма-эндорфин, тиролиберин, меланостатин, аналоги бета-эндорфина.

7. *Модуляторы пищевого и питьевого поведения*, в том числе вещества, подавляющие аппетит (анорексигенные): нейротензин, динорфин, мозговые аналоги холецистокинина, гастрин, инсулина.

8. *Модуляторы настроения и чувства комфорта*: эндорфины, вазопрессин, меланостатин, тиролиберин.

9. *Стимуляторы сексуального поведения*: люлиберин, окситоцин, фрагменты кортикотропина.

10. *Регуляторы температуры тела*: бомбезин, эндорфины, вазопрессин, тиролиберин.

11. *Регуляторы тонуса поперечно-полосатой мускулатуры*: соматостатин, эндорфины.

12. *Регуляторы тонуса гладкой мускулатуры*: церулеин, ксенопсин, физалемин, кассинин.

13. *Пептиды, создающие предпочтение определенному цвету или звуку*: амелитин, скотофобин.

14. *Нейромедиаторы и их антагонисты*: нейротензин, карнозин, проктолин, субстанция П, ингибитор нейропередачи.

15. *Противоаллергические пептиды*: аналоги кортикотропина, антагонисты брадикинина.

16. *Стимуляторы роста и выживаемости*: глутатион, стимулятор роста клеток.

17. *Трофические пептиды*: пепстатин А, пентагастрин (противоязвенный пептид), аналоги холецистокинина, инсулина, бомбезина.

18. *Кининовые пептиды*: брадикинин, брадикининпотенцирующий пептид, субстанция П, тахикинины (физалемин, эледоизин).

19. *Прочие пептиды с невыясненной функцией*: ацетил-аспартил-пептиды, гамма-глутамил-пептиды и др.

Все перечисленные пептиды выделены из организма человека и животных, идентифицированы и получены синтетическим путем. Эффекты их исследованы на животных, начинается внедрение в клиническую практику. Некоторые неиропептиды, в том числе кортикотропин, окситоцин, вазопрессин, использовали в медицине и ранее по своему прямому назначению как гормоны. Сейчас начинается новая эра их применения как действенных психоневрологических медикаментозных средств.

Кроме предложенной классификации по функцио-

нальным признакам, существует общепринятая в настоящее время классификация нейропептидов по их месту биосинтеза в организме, состоящая из 5 групп.

1. *Гипоталамические нейропептиды*. Сюда входят пептиды-регуляторы, образующиеся в гипоталамической (подбугорной) области мозга. Их основное назначение в организме человека — тормозить (статины) или усиливать (либерины) синтез и секрецию гормонов гипофизом — придатком мозга (железой), выделяющим гормоны.

2. *Прогормоны гипофиза* в центральной нервной системе: соматотропин, пролактин, тиреотропин и близкие им вещества.

3. *Секвенты проопиокортина*, т. е. части белковой цепочки вещества, состоящего из 91 аминокислоты и образующегося в гипоталамо-гипофизарной области. Сюда входят липотропин, кортикотропин, меланотропин и эндорфины.

4. *Гастроэнтеропанкреатические (желудочно-кишечные) пептиды* в центральной нервной системе. Это встречающиеся в мозгу аналоги гастрина, инсулина, холецистокинина.

5. *Прочие нейропептиды*, не вошедшие в предыдущие 4 группы.

Спектр эффектов пептидов-регуляторов необычайно широк. Они участвуют в регуляции обмена веществ, воздействуют на иммунные процессы в организме, стимулируют его защитные силы в борьбе с онкологическими заболеваниями. Небезразличны пептиды для процессов размножения и терморегуляции, поддержания гомеостатического равновесия внутренней среды и многих других жизненно важных функций организма.

Ограниченные возможности брошюры не позволяют рассказать обо всех пептидах-регуляторах, поэтому из щедрой палитры были выбраны самые яркие краски, а именно пептиды памяти, боли и сна, о которых в основном и пойдет рассказ.

Глава I. Неиропептиды — регуляторы процессов памяти

Исторические аспекты проблемы

Пытливые исследователи давно стремились найти ключ к сокровищницам памяти человека, разгадать закономерности ее функционирования, обнаружить ее материальный субстрат. В XIX в. физиологи уже высказывали мнение, что процессы памяти связаны с изменениями в молекулах вещества мозга. Но в каких именно? На этот вопрос впервые попытался конкретно ответить в 1943 г. шведский гистохимик Холдер Хиден. Он обнаружил, что во время возбуждения нейронов в них усиливается синтез нуклеиновых кислот и белков.

Хиден обучал крысу стучать правой лапой, а затем переучивал ее: давал кусочки пищи только в том случае, если она застучит левой. Можно производить эксперимент в обратном порядке, начиная с левой лапы, но всякий раз в рибонуклеиновой кислоте нейронов двигательной коры больших полушарий меняется состав и расположение нуклеотидов (строго соответственно приобретенному навыку). Может быть, нуклеиновые кислоты ДНК и РНК, в которых зашифрован код наследственности, и есть материальная основа памяти? Предположение это в целом не подтвердилось, но уже в те годы были произведены первые попытки лечения людей назначением сайлERTA — вещества, стимулирующего синтез РНК. У людей, находившихся на грани слабоумия, в результате лечения улучшалась память, повышалась умственная работоспособность, они становились адекватными внешней среде. Эффект был, правда, незначительным и быстро прекращался с отменой препарата.

Следующий всплеск сенсационных сообщений вызвали опыты 60-х годов с планариями — плоскими реснитчатыми червями, которых обучали выбирать направление в лабиринте. Если использовать свойство планарий поедать своих «собратьев» и скармливать обученных особей их необученным родственникам, то, наевшись, черви становились более сообразительными и обучались в лабиринте в несколько раз быстрее.

Сотрудники кафедры высшей нервной деятельности

Московского университета работали с планариями по этой методике. Они вводили им фермент РНК-азу, расщепляющий РНК, и обнаружили следующее. Фермент мешает выработке нового рефлекса поиска поворота в лабиринте, но прочно выработанный ранее такой же рефлекс кратковременно затормаживает. Через некоторое время, после того как исчезал тормозный эффект фермента, планарии прекрасно вспоминали, чему их ранее обучали. Эти опыты стали еще одним доказательством, что гипотеза Хидена о кирпичиках памяти в виде молекул РНК не соответствует истине. Материальный же субстрат памяти, так называемые «кирпичики запоминания», все-таки существуют. В качестве курьеза можно вспомнить, что некоторые ученые опыты с поеданием планарий считали «теоретическим подтверждением» разумности случаев каннибализма — поедания особенно умных и сильных своих противников.

В 70-х годах началась новая эра открытий материальных субстратов, обуславливающих приобретение навыков. Начало этому положили работы коллектива нейрохимиков во главе с Г. Унгаром, который в 1971 г. сообщил об идентификации фактора переноса памяти. Белых лабораторных крыс, для которых естественно стремление укрываться в темноте, обучали избеганию темноты. Затем их забивали и приготавливали из их мозга экстракт, который при введении вызывал боязнь темноты у крыс контрольной группы. Из экстракта выделили, а затем и синтезировали полипептид — цепочку из 15 аминокислот, названный «скотофобин». *Скотофобин* — первый синтезированный полипептид, введение которого вызывало у животных проявление определенных навыков без предварительного обучения. Вслед за открытием скотофобина началось бурное изучение пептидов.

В числе первых биологически активных пептидов мозга были открыты *амелитин* и *хромодиопсины*. Исследуя действие громких звуков, приводящих нередко к судорогам, на поведение крыс, обнаружили постепенное привыкание животных к таким необычным воздействиям. Поиск материального субстрата мозга, вызывающего эффекты привыкания, привел к выделению амелитина. Этот специфический гексапептид состоит из 6 аминокислот. Введение его другим животным вызывает точно такой же эффект торможения двигательной реакции

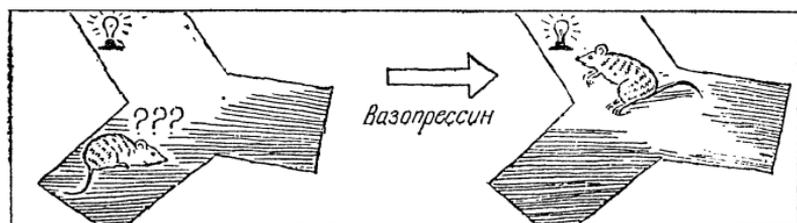
животного на звук. Из головного мозга золотых рыбок выделено 2 пептида, образующихся при обучении рыб избеганию синего или зеленого цвета, они получили название «хромодиопсины».

В результате этих исследований возник резонный вопрос: могут ли клетки головного мозга синтезировать то огромное количество полипептидов, которое соответствовало бы всему многообразию форм индивидуального поведения? Действительно ли на каждый поведенческий акт вырабатывается «свой» пептид? Теоретически это возможно. Даже если ограничить размеры цепочки 15 аминокислотами, то число вариантов будет достигать астрономической цифры $3 \cdot 10^{19}$. Такой объем хранения информации на уровне макромолекул практически беспределен. Но это пока еще не доказанное предположение, имеющее серьезные возражения.

К настоящему времени ученые многих лабораторий мира сообщили о положительных результатах исследований, в которых доказано наличие переноса навыка. В чем суть этого феномена, показанного впервые Унгаром? В возникновении поведенческих реакций (рефлексов) после введения экстрактов мозга обученных животных необученным. У животных-реципиентов, получавших активное вещество донорского мозга, навык проявлялся либо сам собой (спонтанно) при помещении их в аналогичную экспериментальную ситуацию, либо им требовалось предъявление значительно меньшего числа сочетаний сигнальных (условных) и подкрепляющих (безусловнорефлекторных) стимулов для достижения заданного критерия обученности.

Активным началом, обеспечивающим эффект переноса навыка, оказались весьма специфичные для конкретной ситуации молекулы-регуляторы, т. е. нейропептиды.

Так, московские физиологи в опытах под руководством В. В. Дергачева показали, что с введенными нейро-



пептидами переносится навык пространственного различения. Крыс-реципиентов с искусственно выработанной постоянной жадью поместили в лабиринт. Воду для питья они получали из двух поилок, расположенных в разных отсеках лабиринта. Поэтому побежки направо или налево совершали с приблизительно равной частотой. Через сутки после внутрибрюшинного введения им субстрата мозга крыс-доноров, получавших воду только из левой (правой) поилки, реципиенты в 90% случаев, а иногда и в 100% бежали по тому коридору, направление которого было выработано у доноров. Реципиенты продолжали получать воду из обеих поилок лабиринта, но отдавали предпочтение левому или правому коридору в зависимости от инъекции мозга «левообученных» или «правообученных» доноров.

Эти результаты могут быть истолкованы только в пользу «специфичности». Они свидетельствуют о возможности образования у необученных животных точно таких же поведенческих реакций, которые были выработаны у животных-доноров в данной конкретной ситуации.

Бурное развитие исследований пептидной регуляции памяти началось после работ группы нидерландских физиологов и биохимиков из Утрехта во главе с Де Видом Д. Они подтвердили, что нейропептиды (гормоны, а также фрагменты гормонов гипофиза и гипоталамуса) стимулируют процессы обучения и памяти.

У крыс с врожденной недостаточностью задней доли гипофиза или с удаленным гипофизом способность к обучению существенно снижена. Введение таким крысам гормона задней доли гипофиза — вазопрессина или гормона передней доли — кортикотропина (АКТГ) устраняет нарушения процессов обучения. Перечисленные вещества улучшают память у крыс при отрицательном подкреплении, ускоряя выбор ими под ударами электрического тока освещенного отсека в темном лабиринте. Московские физиологи во главе с И. П. Ашмариним доказали действие пептидов на процессы обучения при положительном подкреплении, когда стимулом обучения служили не удары электрическим током, а пища или вода.

Эти опыты легли в основу развития учения о пептидах — регуляторах процессов памяти в организме человека и животных.

Пептиды памяти передней доли гипофиза

В 1964 г. из гипофиза овец был выделен *бета-липотропный гормон*. Клетки, продуцирующие данный гормон, расположены в передней доле гипофиза. Гормон состоит из 91 аминокислоты, его фрагменты — активные нейропептиды.

У многих нейропептидов, особенно у *кортикотропина, меланотропина, окситацина*, регуляторами функций служат не только целые молекулы вещества, но и их фрагменты. Некоторые фрагменты имеют самостоятельное название и функциональное назначение. Так, линейная часть из трех аминокислот у окситоцина выполняет все функции *меланостатина*.

У *бета-липотропина* участок 61—91 соответствует *бета-эндорфину*, 41—58 полностью соответствует *бета-меланоцитстимулирующему* гормону, а последовательность аминокислот с 47 по 53 идентична цепочке 4—10 *адренкортикотропного* (АКТГ) и *меланоцитстимулирующего* (МСГ) гормонов.

Было предположено, что гипофизарный гормон бета-липотропин — это молекула-предшественник (прекурсор) для данных нейропептидов, участвующих в выработке, усилении и трансформации новых поведенческих реакций. Участие *липотропина* и его фрагментов в механизмах центральной регуляции было впервые показано на основании наблюдений за крысами с разрушенным гипофизом. Поведенческие нарушения у таких крыс устранялись введением АКТГ, МСГ или их фрагментов.

Существовало мнение, что гормоны нейропептиды влияют на поведение посредством своих классических гормональных эффектов. Так, вазопрессин — за счет повышения артериального давления и улучшения кровоснабжения головного мозга, АКТГ — за счет стимуляции надпочечников. Это мнение оказалось несостоятельным. В частности, поведенческие эффекты кортикотропина и меланотропина не зависят от влияния их на функции надпочечников или на пигментный обмен. Фрагменты АКТГ₁₋₁₀ и АКТГ₅₋₁₀ оказывают положительный эффект на выработку рефлексов, эквивалентный эффекту целой молекулы. По-видимому, обладающий поведенческой активностью участок цепочки расположен в области АКТГ₄₋₁₀. Фрагмент полностью аналогичен по аминокислотному составу соответствующему участку в

меланотропине. Было установлено, что АКТГ и его аналоги вовлечены в процессы обучения и памяти, поэтому оказывают свое благотворное влияние на поведенческую активность.

Позднее на моделях нарушений памяти была показана возможность использования фрагментов гормонов передней доли гипофиза в качестве лечебных средств. Они устраняли потерю памяти экспериментальных животных, вызванную ингаляцией углекислого газа, электросудорожным шоком, внутримозговым введением токсических веществ.

Появление нового класса биологически активных веществ — низкомолекулярных фрагментов гипофизарных гормонов — нейромодуляторов поведенческих реакций — поставило перед исследователями задачу изучения структурной активности этих веществ. Возросшие возможности химии органического синтеза позволяют искусственно получать пептиды, аналогичные природным, и искать новые, более эффективные структуры, с новыми полезными свойствами.

Большая работа в этом направлении была проделана коллективом научных сотрудников Института молекулярной генетики АН СССР во главе с В. Н. Незавибацько и М. А. Пономаревой-Степной. Они получили фрагменты АКТГ₄₋₁₀ с новыми интересными свойствами; пептиды с более длительным сроком действия и пептиды с выраженным успокаивающим эффектом. В частности, они сообщили о получении модифицированного аналога, имеющего следующую формулу: Мет-Глю-Гис-Фе-Про-Гли-Про. Это вещество в 2—3 раза ускоряло обучение крыс при введении в желудочки мозга в дозе 10^{-6} г/кг массы, эффективно также и при подкожном введении, сохраняет свой эффект при обучении через 1,5—2 ч после инъекции, улучшает не только первичное обучение, но и долговременную память.

Эксперименты на животных послужили базой для дальнейших исследований нейропептидов на человеке, убедительно доказали участие кортикотропина, меланотропина и их фрагментов в реакциях организма. Естественно, у исследователей возникли вопросы, могут ли нейропептиды стать действенными лекарственными средствами? Будут ли они так же эффективны у человека, как и у животных? Для ответа на эти вопросы во многих лабораториях (как в нашей стране, так и за ру-

бежом) были поставлены эксперименты. Расскажем об одном из них.

В ФРГ добровольцам вводили фрагмент АКТГ₄₋₁₀ с целью воздействия на процессы памяти, умственной работоспособности и операторской деятельности. Выявилось следующее: нейропептиды повышали уровень бодрости (бдительности) и зрительного внимания, предотвращали умственное утомление, повышали психический тонус, усиливали мотивации. Подкожное введение АКТГ₄₋₁₀ ускоряло зрительно-моторное обучение, улучшало зрительную кратковременную память, сокращало время двигательной реакции. Пептиды этой группы повышали чувствительность к восприятию сигналов, способствовали выделению структуры стимула из шума.

Имеются единичные сообщения о неэффективности фрагментов АКТГ, точнее, об их слабом влиянии на человека в сравнении с мощными эффектами, получаемыми на животных. Негативные сообщения касались влияния пептидов на молодых здоровых добровольцев, которые принимали участие в эксперименте. Во всех тестах в контрольных исследованиях без препарата они уже показывали высокие результаты, весьма близкие к оптимальным, поэтому существенного улучшения психических реакций в такой ситуации не было. Тем не менее были произведены первые попытки исследования фрагментов АКТГ непосредственно на эффективность выполнения задач операторского профиля.

Труд операторов становится преобладающим в общей массе профессий. В наш век научно-технического прогресса ученые обязаны думать об оптимизации труда во взаимодействии человека с техникой. Оператору необходимо правильно воспринимать сигналы, принимать быстро и четко решения, выполнять заданные движения, безошибочно включая необходимые тумблеры, нажимая нужные кнопки. Это требует высокого напряжения, достаточной активности и уровня бодрствования головного мозга. Задача исследователей — найти пути улучшения и стабилизации процессов, включенных в операторскую деятельность, препятствовать процессам утомления, возникновения грубых ошибок в деятельности, которые могут привести к непоправимым последствиям. Показанные на животных активация внимания, улучшение памяти, ускорение выработки рефлексов легли в основу исследований участия пептидов мозга че-

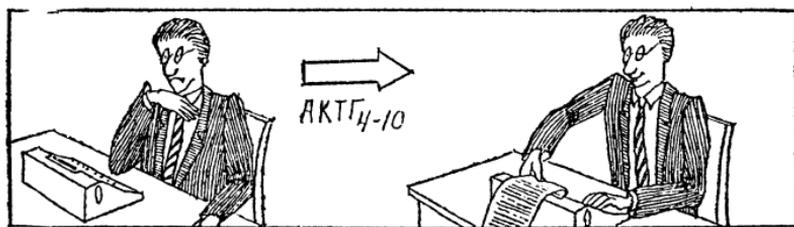
ловека в базисных механизмах его деятельности. Так, исследовали действие нейропептидов на функции добровольцев, выполняющих простую операторскую работу.

Оказалось, что фрагменты кортикотропина у операторов, выполняющих заданную двигательную реакцию в ответ на звуковой тон, сокращают время реакции. Кроме того, они замедляют частоту сердечных сокращений во время работы, т. е. уменьшают состояние внутренней эмоциональной напряженности.

В ФРГ организовано серийное производство аналога АКТГ₄₋₁₀ коммерческого препарата Орг 2766. Это создает предпосылки для возникновения нового направления в русле психофармакологии операторского труда. Появляется возможность с помощью нейропептидов избирательно стимулировать (или подавлять) необходимые в соответствующей ситуации элементы целенаправленной психической деятельности у людей.

Можно обобщить первые результаты применения кортикотропина, меланотропина и их фрагментов в клинике. АКТГ₄₋₁₀ оказывало благотворное влияние на процессы внимания и некоторые другие психические способности у детей и взрослых людей с симптомами умственной отсталости. Кроме того, введение фрагментов кортикотропина больным со старческими нарушениями психики (деменцией) приводило к уменьшению симптомов агрессивности, злобности, депрессии, смущения и самоунижения. Больные после приема препаратов становились энергичнее, повышалась их поведенческая активность, увеличивалась мышечная сила, сокращалось время двигательной реакции.

Перечисленные эффекты были бесспорные и весьма достоверны, но у большинства больных недостаточно выражены. У некоторых из них отмена препарата сразу же устраняла положительные сдвиги, достигнутые в результате лечения. Повторный курс был, как правило,



менее эффективен, чем первичное назначение. Возможно, новые селективные аналоги кортикотропина, защищенные от ферментативного разрушения, будут действовать сильнее и дольше, тогда начнется интенсивное внедрение методов лечения нейропептидами непосредственно в невропатологию. Уже имеются сообщения о возможности с помощью АКТГ₄₋₁₀ улучшать нервно-мышечную передачу (у больных миастенией и мышечной атрофией), ускорять регенерацию поврежденных нервных стволов, увеличивать силу мышечного сокращения, задерживать наступление утомления в работающей мускулатуре.

Рассмотрим интересующие нас механизмы действия кортикотропина и меланотропина, оказывающие регулирующие воздействия на реакции мозга. Передняя доля гипофиза секретирует адренокортикотропный гормон. Он стимулирует функцию надпочечников, способствует выделению ими гормонов. Меланоцитстимулирующий гормон продуцируется клетками промежуточной доли гипофиза. Различают альфа-, бета- и гамма-МСГ, имеющие различную длину белковых цепочек. Альфа- и бета-МСГ имеют общий с кортикотропином сегмент на уровне АКТГ/МСГ₄₋₁₀. Меланоцитстимулирующий гормон вызывает пигментацию у рыб, амфибий и рептилий.

Для «взрыва» исследований, посвященных нейропептидам, существовали три логические предпосылки. Об одной из них мы уже писали — это работы Х. Хидена и Г. Унгара. Вторая предпосылка — работы известного канадского ученого Г. Селье о стрессе. Он показал, что психическая нагрузка, эмоциональные стимулы, вызывающие опасения, страх и другие стрессоры, приводят к выбросу в кровь из гипофиза АКТГ и МСГ как у животного, так и у человека. В начальных фазах стресса, когда не наступило истощения, увеличение в крови уровня биологически активных веществ, в том числе АКТГ и МСГ, повышает активность центральной нервной системы, улучшая процессы памяти, умственной работоспособности, внимания.

Третья предпосылка — наблюдения врачей, специалистов по внутренним болезням. Из опыта клинического применения кортикотропина в качестве терапевтического средства при ревматизме было известно, что он влияет на психический статус человека, т. е. на настроение

и умственную работоспособность. Эти три логические предпосылки сегодня слились воедино, став основой учения о нейропептидах — участниках интегративных процессов мозга.

Эффекты пептидов во многом напоминают действие типичных психостимуляторов, в частности амфетамина. Однако двигательное возбуждение, возникающее после введения амфетамина, никогда не наблюдается после введения нейропептидов, т. е. классические психостимуляторы и фрагменты АКТГ имеют общие механизмы возбуждения психической деятельности, процессов мотивации, обучения и памяти, но на двигательную систему они влияют различно. Аналогия с психостимуляторами наблюдается и в тестах с устранением действия снотворных. Пептиды этой группы способны устранять страх, т. е. обладают анксиолитическим свойством.

Структурную активность аналогов АКТГ/МСГ кратко можно обобщить следующим образом. Минимальной активностью обладает секвент АКТГ₄₋₇, он же альфа-МСГ₄₋₇, он же бета-МСГ₇₋₁₀, формула которого имеет следующий вид: Мет-Глю-Гис-Фе. АКТГ₄₋₁₀, удлинённый на три аминокислоты: Мет-Глю-Гис-Фе-Арг-Трп-Гли — самый действующий в психоактивирующих и поведенческих эффектах. Отрезок цепочки АКТГ₇₋₉ усиливает продолжительность действия пептидов, фрагмент АКТГ₇₋₁₆ напоминает своей активностью АКТГ₄₋₁₀, но в дозе на 6 порядков большей, чем АКТГ₄₋₁₀. Все поведенчески активные пептиды обязательно содержат в седьмом положении ключевую для специфической поведенческой активности фрагментов кортикотропина аминокислоту фенилаланин. Искусственная замена натуральной левовращающей аминокислоты на правовращающий изомер (Д-фенилаланин) меняет поведенческие эффекты синтетических аналогов на противоположные, и тогда фрагменты АКТГ/МСГ тормозят обучение и воспроизведение условнорефлекторных навыков, ухудшают процессы внимания, резко нарушают процессы памяти.

Замена других аминокислот в структуре АКТГ₄₋₁₀ на их правовращающие изомеры не вызывает изменения поведенческих эффектов на противоположные, а просто ослабляет их действие в результате существенного изменения стереохимической структуры. Усиливает поведенческие эффекты пептидов окисление метионина в положении «4» до метионинсульфоксида, что, в свою оче-

редь, полностью убирает МСГ-активность аналогов. Комбинации с заменой аминокислот усиливают друг друга, что позволяет уменьшить эффективную дозу пептида в десятки тысяч раз по сравнению с природным фрагментом.

Можно заключить, что в структуре биологически активного пептида существует фрагмент, так называемое «ядро», обязательное для наличия поведенческой активности. Наряду с таким центром, или «ядром», имеются участки, ответственные за усиление специфической активности. Третий тип фрагментов — участки, необходимые для контакта с нужной клеткой в нужном органе.

А каковы же механизмы, обуславливающие поведенческие реакции пептидов? За счет чего они стимулируют внимание, обучение, умственную работоспособность? Каковы тонкие взаимодействия пептидов со структурами клеток?

Научные факты свидетельствуют о том, что поведенческие эффекты пептидов-фрагментов кортикотропина и меланотропина тесно связаны с влиянием пептидов на нейромедиаторную передачу в структурах головного мозга и способностью усиливать в нейронах синтез белка за счет ускорения вовлечения в синтез аминокислот. Вовлечены ли нейропептиды непосредственно в нейромедиаторную передачу сигнала или они играют роль модулятора этой передачи, окончательного ответа пока не получено.

Если на уровне клеток и тканей пептиды — стимуляторы естественных метаболических процессов, то на уровне целого организма фрагменты кортикотропина и меланотропина ускоряют формирование новых поведенческих программ, стабилизируют эти программы, ускоряют адаптивное поведение животных. Они являются компонентами нормальных процессов высшей нервной деятельности человека и животных.

Нейропептиды, оптимизирующие поведенческую деятельность организма в ответ на внешние воздействия, представляют собой новый класс регуляторных биологически активных веществ. Они влияют на формирование новых и изменение сложившихся, а зачастую и генетически обусловленных программ поведения.

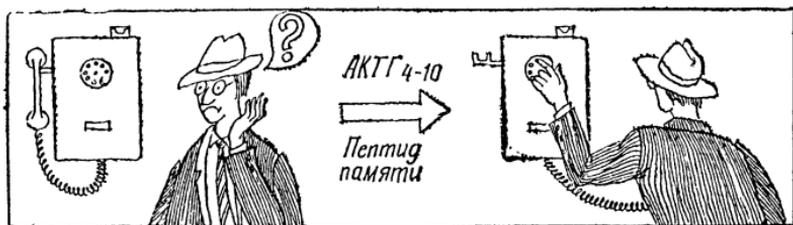
Бесспорно, что пептиды данной группы — психоактивные соединения, оптимизирующие адаптивное пове-

дение животных. Исследования на здоровых добровольцах свидетельствуют, что фрагменты АКТГ/МСГ далеко не безразличны для человека, но эффекты их намного слабее. Более оптимистичны клинические наблюдения. Есть все основания полагать, что на базе этих нейропептидов скоро будут созданы новые лекарства для лечения умственной отсталости, психозов, старческой деменции и других заболеваний. Возможно, на основе природных веществ будут синтезированы пептиды-регуляторы основных функций мозга, позволяющие бороться с психическим утомлением, повышать умственную работоспособность.

Пептиды памяти задней доли гипофиза

Химическая структура и периферическая активность гормонов задней доли гипофиза *вазопрессина* и *окситоцина* хорошо известны после работ американского исследователя Дю Виньо с 50-х годов нашего столетия. Интенсивное изучение этих веществ связано с обнаружением у них возможности влиять на поведение и память.

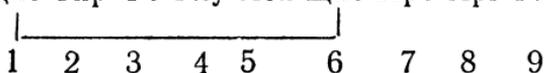
Вазопрессин и окситоцин филогенетически близки друг другу и выполняют в организме человека и животных множество разнообразных функций. У млекопитающих введение вазопрессина повышает артериальное давление, у птиц и рептилий понижает, у тех и других значительно замедляет выделение почками мочи (так называемый антидиуретический эффект). Окситоцин, отличающийся от вазопрессина двумя аминокислотами в положениях «3» и «8», увеличивает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, играет важную роль в процессе сокращения беременной матки, влияет на лактацию. У млекопитающих эти гормоны образуются в клетках гипоталамических ядер мозга — супраоптиче-



ского паравентрикулярного. Затем они спускаются по нейросекторным окончаниям в заднюю долю гипофиза. Там они накапливаются в виде гранул и выделяются оттуда в необходимых случаях. Например, при поступлении импульсов от внутренних органов: сосудов родового канала, соска лактирующей молочной железы.

Структура двух основных гормонов задней доли гипофиза выглядит следующим образом¹:

Цис-Тир-Фе-Глу-Асп-Цис-Про-Арг-Гли — вазопрессин,



Цис-Глу-Иле-Глу-Асп-Цис-Про-Лей-Гли — окситоцин.

Сходство химических структур и общее происхождение приводят к тому, что биологические активности в определенной степени у них близки, т. е. вазопрессину присущи окситоцические свойства, а окситоцину — вазопрессорные.

В последние годы внимание исследователей было привлечено к этим гормонам в связи с возросшим интересом к проблеме пептидов — модуляторов памяти, сна и боли. Наряду с фрагментами АКТГ вазопрессин и окситоцин активно влияют на поведение животных, существенно улучшают долговременную память, устраняют дефекты обучения и нарушения поведенческой активности у животных.

Окситоцин и вазопрессин, непосредственно регулируя процессы памяти, действуют не всегда однонаправленно. Окситоцин в эксперименте с белыми крысами ухудшал способность к обучению в тесте «запрыгивания на жердочку» в отличие от вазопрессина, облегчающего выполнение этого теста, т. е. эффекты вазопрессина в некоторых тестах могут быть противоположны окситоцину. В то же время при исследовании их действия на выработку рефлекса активного избегания в лабиринте найдено совпадение их эффектов. Но окситоцин обладал не более чем 13% активности в сравнении с вазопрессинем, который и на сегодняшний день остается самым

¹ Подробнее см.: Хохлов А. С., Овчинников Ю. А. Химические регуляторы биологических процессов. М., Знание (сер. «Биология»), 1969.

сильным веществом, улучшающим долговременную память.

Существует проблема поиска лечебных средств, которые устраняют нарушения памяти. Отработаны модели нарушенной памяти (амнезии) на крысах с введением токсических веществ, электрошоком, помещением животного в атмосферу с повышенным содержанием углекислого газа. У крыс вызывали нарушения памяти, а затем вводили вытяжки из гипофиза других животных или синтетические нейропептиды.

Действие вазопрессина оказалось самым сильным и длительным, а систематическое его введение полностью восстанавливало способность к обучению. На обычных крыс и мышей инъекции вазопрессина также оказывали благотворное влияние: приобретение поведенческих навыков у них резко улучшалось, а торможение выработанных инструментальных рефлексов существенно замедлилось. Эти эффекты были прочными и долговременными. Предварительное введение вазопрессина и окситоцина защищало выработанный навык от искусственных нарушений памяти.

В разных лабораториях мира нередко получали противоположные по смыслу эффекты от введения нейропептидов. Почему? Оказалось, что проявление действия вазопрессина и окситоцина находится в большой зависимости от дозы, способа введения, структуры исследуемого пептида. Так, введение вазопрессина подкожно нормализует водный и электролитный обмен, не сказываясь на поведении. Инъекция весьма малых доз нейропептида непосредственно в желудочки мозга устраняет нарушенные процессы обучения и памяти, не влияя на водно-электролитный баланс организма. Малейшие изменения структуры вещества могут устранить эффект, усилить положительные свойства пептида или сообщить ему отрицательные качества.

Активный целенаправленный поиск веществ-психостимуляторов, лишенных периферического действия на внутренние органы, привел к созданию аналогов вазопрессина без концевой аминокислоты «глицина». Не действуя на процессы выделения и не вызывая повышения артериального давления, они обладают сильными поведенческими эффектами. Вазопрессин и его аналоги синтезированы в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР (г. Рига) под руководством Г. И. Чипен-

са, этой же группой химиков-синтетиков получены и другие селективные пептиды с психотропным действием, лишенные периферических гормональных эффектов. За создание промышленной технологии синтеза пептидов эта группа исследователей совместно с московскими учеными получила Государственную премию СССР (1979 г.).

Различное действие гормонов на процессы памяти и обучения связывают с разными частями молекулы. Так, кольцевую структуру молекулы, замкнутую цистеиновым мостиком, соотносят с эффектами долговременной памяти, а линейную короткую цепочку — с процессами воспроизведения и воспоминания. Дифференцированное влияние на процессы памяти доказывает, что усиление запоминания или воспроизведения осуществляется только после распада молекулы на части. Биотрансформация молекулы пептида происходит под влиянием ферментов, локализованных в различных структурах головного мозга, отвечающих соответственно за запоминание или воспроизведение.

Изучение активности кольцевых и линейных структур, т. е. составных частей природных вазопрессина и окситоцина, подтвердило, что все они слабее активности целых молекул. Особый интерес исследователей привлекла линейная часть окситоцина, состоящая из трех аминокислот пролина—лейцина—глицина и полностью соответствующая формуле меланостатина. Биологам известно, что меланостатин тормозит выброс в кровь меланоцитстимулирующего гормона (МСГ).

Исследование тонких механизмов действия вазопрессина показало, что он усиливает или ослабляет активность отдельных нейромедиаторных систем мозга. Например, стимулирует нейромедиаторные системы (дофамин и норадреналин)². Нейропептиды опосредованно через нейромедиаторные системы влияют на поведенческую активность.

Кроме поведенческих эффектов, вазопрессин и окси-

² Нейромедиаторная система — взаимосвязанная структура из образований головного мозга, ответственная за регуляцию соответствующих реакций организма, а нейронепередатчиками между клетками в ней служат дофамин, ацетилхолин и другие медиаторы. Подробнее о нейромедиаторной системе см.: Глебов Р. Н. Мозг, синапсы и передача информации, М., Знание (сер. «Биология»), 1984.

тоцин оказывают антинаркотическое и антиалкогольное действие. Так, окситоцин в 5 раз сильнее, чем вазопрессин, усиливает невосприимчивость к обезболивающему действию морфина. Оба этих нейропептида в то же время увеличивают психическую зависимость животных от наркотика. Кольцевая часть их молекулы ответственна за выработку невосприимчивости, а линейная — за усиление зависимости. В серии экспериментов с самовведением героина на крысах исследовали выработку зависимости животных от наркотика при систематическом потреблении больших доз. Оказалось, что вазопрессин и его аналоги существенно уменьшают количество актов самовведения наркотического вещества и дозы потребляемого героина. Эти свойства пептидов, видимо, можно использовать в будущем для получения новых эффективных средств борьбы с наркоманиями и алкоголизмом.

Клинические исследования психотропной и нейротропной активности вазопрессина и окситоцина пока весьма немногочисленны, но тем не менее они подтверждают важную роль этих природных веществ в жизненно важных реакциях мозга. Если раньше нейропептиды в клинике использовали в основном в гинекологии и эндокринологии, то в настоящее время появилась возможность применения этих средств в психоневрологии. В первых исследованиях на добровольцах было найдено, что вазопрессин, участвуя в процессах памяти, улучшает обучение. При этом способность к обучению и качество долговременной памяти человека прямо пропорциональны уровню вазопрессина в спинномозговой жидкости (ликворе). Некоторые авторы отмечали, что, кроме положительного влияния на память, вазопрессин оказывал благотворное действие на социальную адаптацию и интеллект, нормализовал нарушенную электроэнцефалограмму.

Побочные явления, возникающие после приема нейропептидов, в виде кратковременного подъема артериального давления, малых сдвигов показателей крови, были временными и часто исчезали без отмены препарата. Начинается применение для лечения людей синтетических аналогов, полностью лишенных подобных отрицательных свойств. Вазопрессин предотвращал у пациентов психиатрической клиники нарушения памяти при лечении их электрошоком, положительно сказывался на

скорости обучения, устранял тяжелые нарушения эмоционального состояния у больных с депрессиями. Эффективно лечение вазопрессином больных с эмоциональными нарушениями, детей с умственной отсталостью. Есть предварительные сведения о сильном действии вазопрессина и его аналогов в лечении наркоманий и отравлений наркотиками.

Рассмотренные нами положения подтверждают участие пептидов в нормальных процессах памяти. Клинические исследования показали, что в зависимости от тяжести и вида поражения мозга вазопрессин повышает действие системы с наиболее сниженным уровнем функционирования. Поэтому у одних групп больных он улучшает долговременную память, у других — кратковременную, у третьих восстанавливает эмоциональное состояние или сниженные социальную адаптацию и интеллект. Этот факт доказывает возможность раздельного влияния на виды памяти, некоторые базовые свойства структуры личности человека.

* * *

Все ранее сказанное о пептидах группы вазопрессина—окситоцина и фрагментах кортикотропина—меланотропина дает основания предполагать наличие двух систем стимуляции памяти: специфической и неспецифической. В специфическую входят скотофобин, хромодинсины, амелитин и подобные им факторы, введение которых сообщает организму животного четко определенный навык. К неспецифической относятся вещества типа вазопрессина и кортикотропина, которые стимулируют поведенческие системы организма, находящиеся в данный момент в максимальном напряжении. В зависимости от условий, в которые попадает организм человека или животного, может включаться та или иная система. Но работают они одновременно или раздельно с преобладанием какой-либо одной из них, сегодня мы не знаем и можем об этом только гадать.

Глава II. Эндогенные морфиноподобные пептиды

В последние годы получены принципиально новые факты о функционировании противоболевых систем моз-

га. Одно из важнейших достижений медико-биологических наук в 70-е годы нашего столетия — экспериментальное подтверждение существования опиатных рецепторов и открытие эндогенных морфиноподобных пептидов.

Опиатные рецепторы — это специфические образования мембран клеток головного мозга, проявляющие особо высокую чувствительность к наркотическим веществам. Взаимодействуя с введенными в организм морфином и близкими ему наркотиками, они дают начало защитным противоболевым реакциям мозга. Эти специфичные рецепторы вряд ли возникли для взаимодействия с препаратами опийного мака, как не ради взаимодействия с кураре создала природа открытые Клодом Бернаром холинорецепторы, возбуждающиеся под влиянием медиатора ацетилхолина. Поэтому сначала было высказано предположение об обязательном существовании образующихся в организме (эндогенных) веществ, связывающихся с данными рецепторами и вызывающих обезболивание.

В 1975 г. было подтверждено предположение о наличии эндогенных факторов мозга. Независимо друг от друга почти одновременно в разных странах три группы исследователей получили эндогенные опиоидные полипептиды. Дж. Хьюджес сообщил о выделении из мозга свиньи двух пентапептидов: *лейцинэнкефалина* и *метионинэнкефалина*, кратко обозначаемых как *лейэнкефалин* и *метэнкефалин*. Научно-исследовательские группы, возглавляемые С. Ли и Л. Терениусом, сообщили о выделении из головного мозга субстанции большего молекулярного веса, чем энкефалины, и обладающей активностью, характерной для наркотиков типа морфина.

Выделенная из головного мозга кроликов, морских свинок, крыс и свиней эта специфическая субстанция обладала свойством обезболивания, а также способ-



ностью угнетать вызываемые электрическим током сокращения семявыносящего протока мышей. Почему именно у мышей? Дело в том, что семявыносящий проток мышей — общепринятая, строго специфичная и относительно простая модель для исследования опиатных анальгетиков в эксперименте. Объективно измерить в чистом виде боль, болевые ощущения и обезболивающие эффекты весьма сложно, поэтому часто используют эту модель.

Опыты с налоксоном — химически полученным антагонистом морфия, подтвердили обезболивающие эффекты субстанций, выделенных из головного мозга. Налоксон — специфический антагонист морфина устранял действие изучаемой субстанции, а введение больших доз соответствующих экстрактов мозга прекращало действие налоксона. Естественно, что исследователей заинтересовал механизм такого воздействия. Хорошо известно, что вещества, не относящиеся к группе наркотических анальгетиков, не вступают в конкурентные взаимоотношения с налоксоном. А раз это произошло, значит, выделенное Ли и Терениусом вещество — эндогенный наркотический анальгетик.

Дальнейшие исследования структуры активной части экстракта подтвердили наличие в нем фрагментов обнаруженного в 1964 г. Ли гипофизарного гормона бета-липотропина, не обладающего наркотической активностью (о чем было сказано ранее). Обозначили эти вещества следующим образом: *бета-эндорфин* (фрагмент 61—91), *альфа-эндорфин* (фрагмент 61—76) и *гамма-эндорфин* (фрагмент 61—77). Основная биологическая роль в организме принадлежит бета-эндорфину. Сам бета-липотропин образуется из более крупного белка проопиокортина, молекула которого при разрыве цепочки дает по меньшей мере 6 биологически активных пептидов: АКТГ, альфа-МСГ, бета-МСГ, бета-липотропин, бета-эндорфин и метэнкефалин.

Первое предположение о роли эндорфинов в регуляции функций базировалось на их основном свойстве. Предполагалось, что они активируют системы подавления боли, т. е. так называемую опиоидную систему организма. Однако сравнительно обширное распределение их в структурах центральной нервной системы (ЦНС), разнообразие поведенческих и гомеоста-

тических эффектов при введении эндорфинов свидетельствуют о многообразии их функций, относящихся не только к регуляции боли.

Энкефалины и эндорфины

Химический анализ выделенных из экстрактов мозга соединений позволил Хьюджесу идентифицировать их формулы. Они оказались пентапептидами, состоящими из следующего набора аминокислот:

метионин-фенилаланин-глицин-глицин-тирозин = метэнкефалин,
5 4 3 2 1
лейцин- фенилаланин-глицин-глицин-тирозин = лейэнкефалин,

Когда исследовали взаимодействия метэнкефалина и лейэнкефалина с опиатными рецепторами, то установили их сходство с морфином по способности к связыванию с рецепторными структурами. Метэнкефалин проявляет смешанную активность: наряду с мощными обезболивающими функциями у него найдены слабые свойства антагониста морфина. Однако при совместном введении морфина и метэнкефалина обезболивающий эффект оказался слабее, чем при введении одного морфина.

Активность энкефалинов изучали на животных. Обезболивание наступало очень быстро, через 3÷5 мин после введения и продолжалось 12—15 мин. Если же животным предварительно вводили налоксон, эти эффекты устранялись полностью.

В опытах на кошках впервые было замечено, что энкефалины вызывают *абстиненцию*, т. е. комплекс симптомов, характерных для отмены наркотиков после систематического их введения. У кошек это проявлялось в виде беспокойства, отряхивающих движений, чиханий, других специфических, характерных именно для абстиненции поведенческих реакций. Особенности кратковременного обезболивания под влиянием энкефалинов объясняются их нестойкостью: они быстро разрушаются под влиянием ферментов-пептидаз. Пока не удастся получить хорошее обезболивание при подкожном или внутривенном введении энкефалинов. Кроме того, боль-

шие дозы метэнкефалина при подкожном введении ухудшают память и обучение. Может быть, быстрое разрушение вещества ферментами крови и недостаточно хорошая проницаемость биологических мембран не позволяют создать в нужных областях мозга высокую концентрацию энкефалинов? А ведь подкожное введение лейэнкефалина активизирует поведенческие реакции животных: ускоряет их обучение, улучшает долговременную память.

Чтобы понять механизм действия энкефалинов, исследовали их влияние непосредственно на отдельные нейроны в центральной нервной системе. Что же обнаружилось? Энкефалины угнетали активность нейронов, проводящих болевые импульсы, тормозили активированные болевым раздражителем нейроны спинного мозга точно так же, как и морфин. Как и морфин, энкефалины снижали фоновую или вызванную болью импульсацию ответственных за восприятие боли нейронов лобных отделов коры больших полушарий и других отделов ЦНС. Но достаточно было ввести налоксон, как все перечисленные эффекты энкефалинов на уровне нейронов полностью устранялись. Все это подтвердило, что энкефалины — специфические наркотики, хотя и вырабатываются внутри организма. Где же концентрируется наибольшее количество опиатных рецепторов? В образованиях центральной нервной системы, ответственных за формирование чувства боли.

В одном из экспериментов у крыс предварительно вырабатывали невосприимчивость (толерантность) к морфину. Введение энкефалинов таким животным не вызывало обезболивания. Оказалось, что морфин и энкефалины могут вызывать перекрестную толерантность и зависимость. Что это значит? Если выработать невосприимчивость к энкефалину, то введение морфина не вызовет обезболивания, и наоборот. Если же энкефалин систематически вводили в организм, а затем прекратили, то у животных наступает абстиненция, т. е. ярко выраженное болезненное состояние.

Попытки усилить обезболивающие эффекты энкефалинов оказались безуспешными. Синтезированы энкефалины с весьма интересными свойствами. Получены энкефалины, активные при приеме в виде таблетки через рот. Некоторые из них вызывали продолжительное обезболивание в течение 2—3 ч.

Энкефалины — основные эндогенные опиатные пептиды, если исходить из данных о концентрации и распределении их по структурам мозга. Более крупные пептиды с морфиноподобным действием — *эндорфины* — распространены менее широко.

Сравнив обезболивающие свойства опиоидных пептидов, обнаружили, что бета-эндорфин в 20—100 раз активнее морфина, альфа-эндорфин оказывает слабый и кратковременный эффект, а гамма-эндорфин почти не обладает этими свойствами. Ярко выраженное обезболивающее действие бета-эндорфина объясняют большей защищенностью его молекулы от протеолитических ферментов.

Эндорфины способны вызвать наркоманию. Повторные введения бета-эндорфина приводят к развитию явлений лекарственной психической зависимости, проявляющейся в неодолимой потребности человека ввести себе наркотик. Мы уже говорили о толерантности к морфину и энкефалинам, т. е. о необходимости для достижения эффекта увеличивать количество вводимого лекарства. Это же свойственно и бета-эндорфину.

Бета-эндорфин в высоких концентрациях обнаружен в гипоталамусе и гипофизе, в остальных областях мозга — лишь в очень низких концентрациях. Ранее исследователи считали, что метэнкефалин образуется только из бета-эндорфина. Однако это оказалось не так, что было выявлено в опытах по удалению гипофиза. Операция существенно не влияла на содержание метэнкефалина в других участках мозга, что еще раз подтверждает невыясненность функций гипофизарных эндорфинов и их значения, их роли в происхождении энкефалинов.

Одна из основных сложностей в изучении эндорфинов — это отсутствие у них эффектов обезболивания при обычных путях введения. При приеме через рот они сразу же разрушаются соляной кислотой и ферментами желудка, при подкожном и внутривенном введении на них действуют ферменты крови, кроме того, они плохо проникают через гематоэнцефалический барьер — стенки сосудов мозга, обладающие способностью защищать внутреннюю среду центральной нервной системы от проникновения чужеродных веществ. В связи с этим обезболивающую активность эндогенных пептидов оценива-

ют при их непосредственном введении в ткань или желудочки головного мозга животных.

В экспериментах степень обезболивания, как правило, оценивают по тесту отдергивания хвоста при болевом раздражении его с помощью укола. Различия в степени обезболивания оказались значительными. Для того чтобы достичь обезболивания, аналогичного морфиновому, требуется в молярной концентрации эндорфина в 100—200 раз меньше. Представляет, наркотический анальгетик бета-эндорфин, образующийся внутри организма, в 100—200 раз активнее алкалоида опийного мака морфина! Отчетливое обезболивание наблюдается и при внутривенном (не только внутримозговом) введении. Но дозы требуются вдвое большие, а время действия в 3—4 раза меньше (30—60 мин в отличие от 2—3 ч анальгезии при внутримозговом введении). Но как бы то ни было, даже при внутривенном введении бета-эндорфин (при сравнении активности в молярном выражении) в 3—4 раза превосходит морфин. Мы уже говорили, что альфа-эндорфин при введении в желудочки мозга вызывает незначительное и кратковременное (не более 15 мин) обезболивание.

Открытие эндогенных пептидов-анальгетиков сначала вселило надежду в сердца исследователей, ведь они давно мечтали получить анальгетики, лишенные побочных эффектов — привыкания и лекарственной зависимости. К сожалению, специальные исследования показали, что в этом отношении эндорфины не отличаются от классических наркотиков. Четвертое введение эндорфина в дозе 600 мкг приводит почти к полному устранению признаков первого введения. Скорость развития устойчивости к обезболиванию, вызываемому введением эндорфина, точно такая же, как у морфина. А о наличии перекрестной толерантности к препаратам группы морфина и эндорфинам, эндорфинам и энкефалинам мы уже говорили выше.

Эндорфины вызывают и ряд других явлений, свойственных веществам группы морфина. При введении в желудочки мозга бета-эндорфин способен угнетать дыхание, животное застывает в неестественной позе, резко снижается его двигательная активность, выпучиваются глаза (экзофтальм). Длительность перечисленных симптомов и обезболивания одинакова. В то же время эквивалентные в анальгетическом отношении дозы мор-

фина не вызывают таких выраженных нарушений поведения и внешнего вида животного.

По-видимому, и роль и спектр активности эндорфинов в организме человека значительно шире, чем просто эндогенных анальгетиков. Ведь альфа-, бета- и гамма-эндорфины, помимо обезболивания, вызывают изменение поведения. Введенные в головной мозг, они оказывают в основном успокаивающее (седативное) действие на высшую нервную деятельность, и здесь опять проявляется их разнокачественность. Наиболее активен бета-эндорфин: он превосходит альфа- и гамма-эндорфин, а также энкефалины по этому признаку в сотни раз. Кроме того, бета-эндорфин вызывает понижение температуры тела (гипотермию), а гамма-эндорфин — повышение (гипертермию). Существует разница в изменениях поведения, вызываемых бета-эндорфином и морфином: животные после введения морфина менее заторможены, сохраняют обычную двигательную активность, температура тела у них после введения морфина снижается мало.

Специалисты заметили, что дозы эндорфина, вызывающие обезболивание и изменение поведения кошек, нередко приводят к весьма характерному состоянию: настороженности, фиксации взгляда, резким поворотом головы. Такое поведение объясняют возникновением у животных зрительных галлюцинаций. А если это так, то, значит, эндорфины участвуют в регуляции поведения и в механизмах психических заболеваний. Эти выводы подтверждают факты исчезновения в ряде случаев слуховых галлюцинаций и улучшения мыслительных процессов у больных шизофренией после введения им налоксона, а также факт потери болевых ощущений у шизофреников.

Видимо, немногие знают, что у больных невралгией тройничного нерва понижен уровень эндорфинов, и поэтому бывает очень трудно снять боль обычными известными средствами. С увеличением числа работ по пептидам, естественно, увеличивается и число выявленных функций эндорфинов. Обнаружено, что они участвуют в регуляции эндокринных функций (в частности, щитовидной железы), образовании молока, оказывают положительное влияние на функционирование полового аппарата и др.

Несмотря на то что эндорфины в основном локали-

зованы в гипофизе мозга, механизм их воздействия на секрецию гормонов гипофиза пока неизвестен. Предположений высказано много, но общепринятых пока нет.

Первоначально думали, что энкефалины образуются из эндорфинов. В настоящее время большинство исследователей предполагают не только самостоятельное происхождение, но и самостоятельные функции для эндорфинов, метэнкефалина и лейэнкефалина. Ранее мы говорили, что мет- и лейэнкефалины — родственные пептиды, а образуются они в разных нейронах. Метэнкефалина в головном мозге больше, чем лейэнкефалина, соотношение их в среднем близко 3 : 1.

В мозгу животного в настоящее время с помощью иммуногистохимических методик выявлены две отдельные опиатные нейрональные системы: *энкефалинергическая* система, отличающаяся короткими отростками нервных клеток, и *бета-эндорфинергическая*, с длинными отростками (аксонами). Эти две системы взаимодействуют с качественно разными опиатными рецепторами.

Опиатные рецепторы головного мозга

Чтобы управлять нейропептидами, надо прежде всего узнать о распределении опиатных рецепторов в центральной и периферической нервной системе у животных. Выявлена крайняя неравномерность их распределения — больше всего их оказалось в лимбической системе мозга, т. е. в структурах, ответственных за поведение, эмоции и память. В спинном мозге и кишечнике значительно меньше. Они найдены на мембране лимфоцитов человека.

Доказано, что действие биологически активных веществ в организме обусловлено их взаимодействием со специфическими участками связывания на мембранах клеток или со структурами внутри их. *Специфические участки связывания с веществом-регулятором и называют рецепторами.* Опиатные рецепторы локализованы на мембранах соответствующих клеток-мишеней, т. е. клеток, возбуждающихся после взаимодействия с опиоидными веществами. Взаимодействие эндорфинов и прочих эндогенных опиоидов с опиатными рецепторами играет ключевую роль в возникновении противоболевых эффектов. Ответ клетки, а в конечном счете и суммарный ответ организма на введение того или иного биологически

активного вещества зависит от концентрации рецепторов на мембранах, от концентрации самого вещества и от степени сродства (аффинитета) вещества-регулятора к данным рецепторам. Варьирование этими параметрами может в корне менять биологическую эффективность лекарственных препаратов, природных регуляторов.

В организме человека и животных имеется несколько типов опиатных рецепторов: мю-, каппа-, сигма-, дельта-рецепторы. Принято считать, что наиболее активно связываются с опиатами и опиоидными пептидами мю-рецепторы. Различные типы рецепторов опосредуют различные функции пептидов-регуляторов. Так, мю-рецепторы опосредуют противоболевые эффекты, ощущения возбуждения, прилива сил, удовольствия. Дельта-рецепторы участвуют в регуляции эмоционального поведения и воздействиях опиатов на функции внутренних органов, в частности на дыхание. Активация каппа-рецепторов приводит к чувству успокоения, а активация сигма-рецепторов вызывает галлюцинации, чувство тоски, агрессии.

Перечисленные эффекты возбуждения систем мю-, сигма-, дельта- и каппа-рецепторов получить в чистом виде очень сложно, так как введение экстрактов опия, чистого морфина или его эндогенных аналогов вызывает практически весь спектр перечисленных эффектов. Задача исследователей — научиться раздражать только один вид рецепторов — теоретически осуществима.

Синтетические аналоги энкефалинов и эндорфинов

Химики проделали огромную работу по поиску синтетических аналогов эндогенных опиоидных пептидов, обладающих нужными медицине свойствами. Интерес к синтетическим аналогам энкефалинов во многом объясняется их относительно простым строением и доступностью синтеза.

Модификация молекулы метэнкефалина, когда аминокислота «глицин» в положении «2», была заменена на правовращающий изомер аминокислоты «аланина», сохранила способность препарата связываться с опиатными рецепторами головного мозга. В то же время у этого вещества резко повысилась устойчивость к разрушению ферментами вследствие введения в структуру

метэнкефалина практически не встречающейся в живой природе Д-формы аминокислоты.

Кроме того, были получены аналоги, вызывающие обезболивание при внутривенном введении и даже при приеме через рот. Один из таких аналогов, производимых серийно фирмой «Сандоз» в Швейцарии и названный ФК-33-824, способен возбуждать мю-рецепторы; он в 10 раз сильнее морфина по обезболиванию, несколько длительнее его воздействие по времени. У него обнаруживаются слабые свойства бета-эндорфина.

Синтетический аналог энкефалина пептид тирозин-Д-метионин-глицин-фенилаланин-пролин также обладает высокой мю-активностью, а на другие рецепторы он воздействует в меньшей степени. С помощью целенаправленного синтеза удается получить препараты с преимущественно дельта-активностью. Один из таких аналогов Д-аланин-глицин-фенилаланин-Д-лейцин широко используют в биохимических и фармакологических исследованиях в качестве селективного пептида, возбуждающего дельта-рецепторы. Обезболивающая активность этого препарата довольно низкая, примерно в 100 раз ниже, чем у ФК-33-824.

Отбор нужных аналогов среди многочисленных синтезированных соединений энкефалинов происходит в основном по двум критериям. Во-первых, синтезировали пептиды, устойчивые к разрушающим ферментам, и во-вторых, создавали аналоги, способные селективно влиять на нужные функции, входящие в спектр фармакологической активности натуральных природных энкефалинов. При создании синтетических аналогов энкефалинов стараются решить три основные задачи: 1) пептид должен быть стабильным в биологических средах, 2) он должен взаимодействовать с опиатными рецепторами, 3) препарат должен проникать к своим клеткам-мишеням при заданном способе введения в организм. Неудивительно, что наибольшее количество создано аналогов с увеличенной обезболивающей активностью. Немало синтезировано соединений, оказавшихся эффективными регуляторами деятельности функций нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы.

Практически такие же требования предъявляются к синтетическим аналогам эндорфинов, правда, выполнить их в полном объеме не всегда удается. Предпринята

попытка модификации молекулы бета-эндорфина, способного вызывать сильное обезболивание. Так как пять первых аминокислот в молекуле эндорфина представляют собой метэнкефалин, который, по мнению большинства исследователей, «отвечает» за морфиноподобную активность в молекуле эндорфина, то решили синтезировать новые пептиды данной группы с модифицированной аминокислотой в положении 1—5. Однако получить лучшие свойства в сравнении с природными веществами пока не удалось.

Тогда решили улучшить свойства синтетических эндорфинов, удлинив молекулы с конца, противоположного местонахождению энкефалина. И на этот раз получить желаемых результатов не удалось. Обезболивающие свойства таких пептидов также ослабли.

Если результаты синтеза химических аналогов эндорфинов оказались не очень утешительными, то в создании высокочувствительных методов определения эндорфинов в крови исследователи добились значительно больших успехов. Обнаружено, что фоновая концентрация бета-эндорфина в крови человека составляет 10—20 пг/мл. При стрессовых ситуациях, т. е. мощных внешних воздействиях холодом, болью, введением чужеродных веществ, уровень этого эндогенного опиата повышается в 6—7 раз. У животных с удаленным гипофизом такая зависимость нарушается.

Эффекты опиоидных нейропептидов, не связанные с болью

У людей уровень бета-эндорфина возрастает после больших физических нагрузок, эмоционального стресса, вызванного нередко ссорой с близкими людьми, неприятностями на работе и другими аналогичными ситуациями. Более чем в 10 раз повышается концентрация бета-эндорфина в крови у беременных женщин и стойко сохраняется на протяжении всего срока беременности. Затем резко увеличивается в начале родовой деятельности и постепенно уменьшается после родов. Значительное повышение бета-эндорфина при беременности играет важную роль в механизмах естественного обезболивания родов.

Противоборство человека с болью при различных жизненных ситуациях также связано с выбросом в кровь

эндогенных обезболивающих пептидов. Не исключено, что эндорфины участвуют в обезболивании при внушении и самовнушении. Доказано большим количеством экспериментальных фактов, что уровень бета-эндорфина в крови и спинномозговой жидкости резко возрастает после рефлексотерапии, т. е. после воздействий на «противоболевые» точки иглоукалыванием (акупунктурой) и после стимуляции этих точек электрическим током (электроакупунктуры). Поэтому обезболивающее действие акупунктуры в настоящее время связывают с повышением в крови уровня эндорфинов.

Инъекции добровольцам налоксона—антагониста опиатных пептидов — практически не изменяли восприятия боли, не снижали порога возникновения болевого ощущения. Однако у испытуемых, получавших налоксон, изменялось настроение: появлялась повышенная озабоченность, враждебность, недовольство собой. Обратные явления в самочувствии человека наблюдаются при введении бета-эндорфина: человек доволен собой и окружающей ситуацией, оценивает свое самочувствие как очень хорошее.

Высказанное ранее предположение о том, что эндорфины мозга могут играть важную роль в психических расстройствах, расширяет наш интерес к ним. Концепция, согласно которой опиоидные пептиды служат природными обезболивающими веществами, доказана многочисленными исследованиями. Однако эта концепция не объясняет проявления эмоциональных и психических расстройств, возникающих в результате изменения уровня эндорфинов в ликворе и крови. По-видимому, функция эндорфинов в норме распространяется на регуляцию эмоциональных состояний и инстинктивных побуждений. Точнее, эндорфины служат регуляторами (в частности, модуляторами) в нейронных системах, участвующих в формировании чувства удовлетворения и удовольствия.

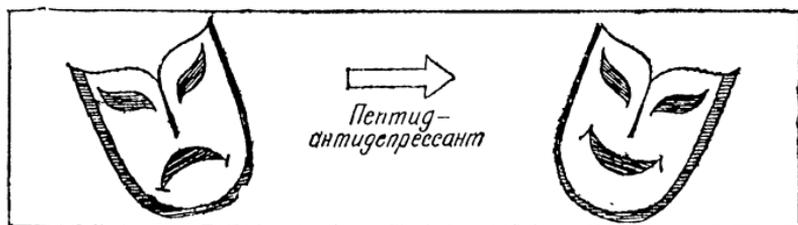
В специальных экспериментах обнаружено, что нарушение систем удовлетворения (удовольствия — неудовольствия) в организме может служить причиной эмоциональных расстройств при психических заболеваниях. Система удовлетворения может быть включена внешними воздействиями двух типов: усиливающих, побуждающих к действию, или, наоборот, ослабляющих побуждения, успокаивающих. Фармакология также подтверж-

дает, что удовлетворение может быть связано как с увеличением, так и со снижением уровней побуждения и возбуждения.

Животные-наркоманы точно так же, как и люди, приучившиеся к наркотикам, с одинаковой жадностью и страстью вводят себе как усиливающие возбуждение наркотики (например, кокаин), так и снижающие возбуждение (например, морфин). Различные группы опиоидов могут вызывать удовлетворение по обоим типам, но большинство эндорфинов и их аналогов опосредует реакции удовольствия со снижением побуждений, т. е. с успокоением.

Вероятно, многие помнят сообщения о знаменитых опытах с крысой, которая раздражала электрическими импульсами свой мозг, нажимая лапой на рычаг бессчетное число раз, до полного изнеможения. О чем они свидетельствуют? Максимально сильные эффекты самостимуляции могут быть получены при вживлении электродов в участки мозга, богатые опиоидными рецепторами и с высоким содержанием эндогенных опиоидных пептидов. Поэтому инъекции эндорфинов и энкефалинов, подкрепляя естественное удовольствие, содействуют обучению, ускоряют приобретение навыка. Но если вводить опиоидные пептиды вне связи с обучающими стимулами, то эндорфины подавляют выработанное, в том числе и инстинктивное, поведение. Например, энкефалины подавляют рефлекс на пищу у голодных животных.

Способность к ощущению боли при нормальных физиологических условиях — это необходимая защитная реакция. Патологическое состояние, при котором боль не ощущается, представляет собой серьезное заболевание. С другой стороны, может наблюдаться хроническая патологическая боль без какой-либо видимой причины, но доставляющая больному тяжкие страдания. Иногда



человек способен локализовать участок боли и точно описать свою болевую реакцию. У других больных с хроническими ощущениями локализация боли может быть менее определенной. Такие люди находятся в подавленном состоянии, и боль свидетельствует скорее о психических нарушениях, а не о первичном ощущении болевого раздражения.

Практически у всех больных с тяжелыми органическими болями обнаружено снижение уровня эндорфинов в крови и спинномозговой жидкости. Это тяжелые послеоперационные больные, пациенты с опухолевыми заболеваниями и различными невралгиями. По сравнению со здоровыми людьми и больными без болевого синдрома у них у всех уровень эндорфинов существенно снижен.

Новые опиоидные пептиды

Помимо изучения энкефалинов и эндорфинов, внимание исследователей было направлено на поиск новых эндогенных опиоидных пептидов. В результате были обнаружены и выделены из тканей мозга такие вещества, как *альфа-* и *бета-неоэндорфины*, *киоторфин*, *динорфины*, различные «удлиненные» энкефалины. Кроме того, были найдены пептиды с опиоидной активностью в пищевых продуктах, так называемые *экзорфины*. Из крови человека и крыс выделен низкомолекулярный полипептид, существенно отличающийся по строению от энкефалинов и эндорфинов. Он разрушался в головном мозге медленнее, чем энкефалины, и вызывал обезболивание на протяжении часа. Полипептид назвали *анодинином*. Как и в случае с эндорфинами и энкефалинами, налоксон полностью блокирует эффекты анодинина. В связи с тем что удаление гипофиза приводит к полному исчезновению анодинина из крови, считают, что обнаруженное соединение образуется и высвобождается гипофизом.

Структуру и функции анодинина в настоящее время изучают. Не исключено, что в гипофизе синтезируется ряд веществ, близких рассмотренным нами ранее эндогенным анальгетикам, но образующихся вне связи с бета-липотропином. Возможно, что там же образуется ряд веществ, необходимых для переноса пептидов-аналь-

гетиков, поддержания их уровня в крови, регуляции их выброса из депо.

Как уже упоминалось, в молекуле бета-липотропина и соответственно в эндорфинах содержится последовательность метэнкефалина, но долгое время не обнаруживалось вещество с большой молекулярной массой, содержащее последовательность лейэнкефалина. В последние годы такие пептиды были выявлены. В частности, из экстрактов гипофиза свиньи был выделен динорфин. Этот пептид состоит из 17 аминокислот, причем включает в себя последовательность лейэнкефалина.

Динорфин отличается от других опиоидных пептидов сильным сродством к опиатным рецепторам. Связывается он преимущественно с каппа-рецепторами. По-видимому, образуясь в гипоталамусе, динорфин транспортируется по ножке в задний гипофиз. Здесь динорфин способствует высвобождению в кровь гормонов вазопрессина и окситоцина. Доказана роль динорфина в регуляции ответа организма на изменение водно-солевого обмена, а также в процессах деторождения и кормления молоком грудных детей. Динорфин — связующее звено двух нейропептидных систем: опиоидных анальгетиков и модуляторов процессов памяти. Этот пептид непосредственно может влиять на поведение животных. Так, он усиливает при введении в мозг чувство аппетита и потребление пищи, причем эти эффекты не устраняются налоксоном. Активное участие принимает динорфин в функционировании «системы хорошего и плохого настроения».

Еще несколько пептидов, содержащих последовательность лейэнкефалина, были выделены из гипоталамуса свиньи. Эти пептиды были названы неоэндорфинами. Альфа-неоэндорфин состоит из 10 аминокислот, а бета-неоэндорфин на одну аминокислоту — лейцин — короче. Неоэндорфины, а также динорфин могут рассматриваться как большие лейэнкефалины. Именно лейэнкефалин образуется при их расщеплении. Активность альфа-неоэндорфина приблизительно в 5 раз выше, чем у бета-эндорфина. Он взаимодействует в основном с каппа-рецепторами, в меньшей степени — с дельта- и мю-рецепторами. Пока не доказана самостоятельная физиологическая роль неоэндорфинов, но их наличие предполагает существование нескольких потенциальных пред-

шественников биосинтеза различных опиоидных пептидов.

Киоторфин был выделен из головного мозга быка. Структура его проще, чем у всех других опиоидных пептидов; он состоит всего из двух аминокислот: тирозина и аргинина. Этот пептид вызывает у животных анальгезию (обезболивание), устраняемую предварительным введением налоксона. Название этого вещества произошло по названию города, где работают открывшие его авторы, — Киото. Пептид практически не взаимодействовал с опиатными рецепторами, но усиливал выделение опиоидных анальгетиков в кровь. Принято считать, что обезболивающий эффект этого пептида связан с увеличением секреции и выброса эндорфинов и энкефалинов. Локализация киоторфина весьма существенно отличается от распределения в мозгу энкефалинов и опиатных рецепторов. На основании этого предполагают, что функции киоторфина значительно шире.

Полипептиды с опиоидными функциями были выделены не только из мозга, но и из других органов. В частности, они были получены из экстрактов мозгового вещества надпочечников. Один из таких полипептидов — весьма крупный, ни в коей мере не похож на образования бета-липотропина и содержит неоднократно повторяющиеся молекулы метэнкефалина и лейэнкефалина в различных последовательностях и соотношении 7:1. Другой пептид меньшей молекулярной массы содержит метэнкефалин с обоих концов молекулы. Образуются энкефалины и их аналоги и в плаценте — детском месте, защищающем кровь плода от проникновения чужеродных веществ, играющем важную роль в питании плода и регуляции его жизнедеятельности.

В литературе появились сообщения о выделении морфиноподобных субстанций из кожи амфибий, в частности из кожи лягушек. Эти эндогенные биологически активные соединения названы *дерморфинами*.

Опиоидные вещества выделены из растительных продуктов питания, в частности из глютенной фракции пшеницы. Пептиды, полученные из глютена, взаимодействовали с опиатными рецепторами мозга крысы. Авторы называли эти вещества экзорфинами, как производное от слов «экзогенные» (внешние) и «морфин». Интересно, что исключение из пищи психически больных пше-

нических продуктов иногда приводит к улучшению течения шизофрении. Не исключено, что клиническое улучшение связано с исключением диетического источника веществ с опиоидной активностью.

Другим источником, содержащим опиоидные пептиды, оказались белки молока, точнее, фракция бета-казеина. Этот пентапептид был назван «казоморфин», поскольку его последовательность полностью содержится в бета-цепи казеина. Казоморфин весьма устойчив ко многим ферментам, разрушающим белки и пептиды. Он — мощный фактор селективного воздействия на мю-рецепторы. Эффективен казоморфин и при приеме через рот, но разрушается при длительном кипячении. На основе формулы казоморфина был синтезирован его аналог, также пептидной природы, названный *морфицентином*. Это вещество широко применяют в исследовании опиатных рецепторов.

Наличие в продуктах пищевого гидролиза (происходящего в условиях нормального пищеварения) пептидов с опиоидной активностью имеет большое значение не только для теоретических исследований, но и для практической медицины. Это еще раз подтверждает принципиальные возможности воздействия с помощью диетических мероприятий на широкий спектр функций в организме. В частности, уже сейчас готовые продукты пищевого гидролиза, содержащие опиаты, можно использовать для воздействия на моторику кишечника, секрецию желудка, функции сердечно-сосудистой системы.

Исследования эндогенных веществ, обладающих морфиноподобной активностью, ведутся не более 10—12 лет. За это время была выделена группа полипептидов из различных структур головного мозга, других органов, внеорганизменных субстратов. Интенсивно изучают их физические, химические, фармакологические свойства, роль в регуляции физиологических процессов и развитии патологических состояний. Результаты проведенных работ легли в основу создания нового направления борьбы с болью — стимуляции собственных противобольных защитных сил организма.

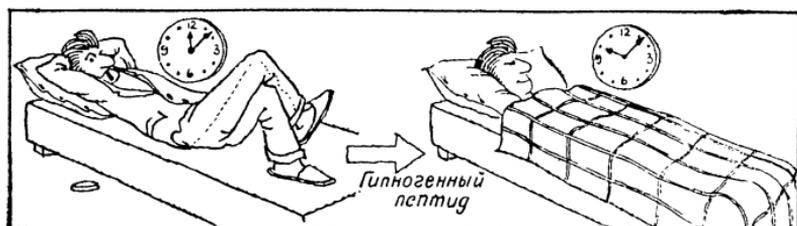
Глава III. Специфическая активность разных пептидов-регуляторов

Пептиды сна

Несмотря на сравнительно давнее изучение сна, до настоящего времени ни его механизмы, ни его физиологическое значение окончательно не изучены. Установлено, что сон имеет несколько форм и стадий, характеризуется в целом весьма сложной динамикой. Отдельные его формы и стадии имеют отношения к различным проявлениям деятельности мозга. Школой И. П. Павлова разработана теория сна, согласно которой в определенных центрах коры больших полушарий возникают местные очаги торможения, так называемое внутреннее торможение. Оно распространяется по всей мозговой коре, переходит на подкорковые образования, что вызывает разлитое торможение, которое и является собственно сном.

Работавший в Швейцарии В. Гесс, лауреат Нобелевской премии, показал следующее. Раздражение некоторых отделов гипоталамуса и таламуса (зрительного бугра и подбугорной области мозга) электрическими импульсами вызывает у животных сон, весьма близкий естественному. Раздражение с помощью вживленных электродов некоторых других отделов мозга пробуждает спящее животное. Базирующаяся на основе этих экспериментов «теория центров сна и бодрствования» подтвердила неоднозначность структур мозга в процессах сна, а также обусловленность возникновения сна активным состоянием определенных мозговых образований.

Имеет смысл вспомнить еще одну теорию, имеющую непосредственное отношение к проблеме нейропептидов. Создали ее в самом начале нашего века французы Пье-



рон и Лежандр. По их мнению, различные вещества — продукты обмена утомленного организма — воздействуют на мозг и вызывают сон. Накопление веществ, названных авторами гипнотоксинами, происходит во время бодрствования, а во время сна они нейтрализуются. Интересен сам эксперимент, на основании которого было сделано изложенное умозаключение. Спинномозговую жидкость, взятую у собаки, лишенной сна более недели, вводили в желудочек мозга другой, отдохнувшей собаки. Выспавшееся животное оказывалось в дремотном состоянии.

Логическим продолжением работ Пьерона и Лежандра стали опыты по выделению гуморальных факторов сна. Такие опыты были проведены в разных странах несколькими исследователями на разных биообъектах. Биохимическим путем выделяли «гипногенное вещество», полученное от спящего животного. Исследователями выделен из спинномозговой жидкости, а также из экстрактов ствола и коры головного мозга лишенных сна коз и овец «фактор С» (фактор сна). Это вещество при введении в желудочки мозга других коз и овец вызывало сон. Оно также снижало двигательную активность у крыс и кроликов. По имени автора этот пептид сна был назван *фактором Паппенгеймера*.

Из ствола мозга крыс, не спавших в течение суток, выделили вещество, которое снижало двигательную активность других крыс, приближало картину биотоков мозга животных к картине нормального сна. Аналоги этого пептида (или два разных пептида, пока еще это не установлено) выделены двумя разными группами исследователей и названы *фактор Учизоно* и *фактор Нагасаки*.

Наибольшего успеха в выделении гуморального фактора сна добились в Швейцарии в лаборатории Моннье. Там из крови, оттекающей от мозга усыпленных кроликов, получили пептид, названный «*пептид дельта-сна*» (*фактор Моннье*), и установили его химическую формулу. Вещество состоит из 9 аминокислот, оно отличается по строению от фактора Паппенгеймера и фактора Нагасаки. При внутрижелудочковом введении в мозг в дозах 10—20 нг/мг пептид вызывает продолжительный сон с выраженным дельта-ритмом в энцефалограмме, характерным для глубокого сна, соответствующими поведенческими и вегетативными проявлениями,

Как известно, раздражение с помощью вживленных электродов передних отделов гипоталамуса вызывает реакции, аналогичные естественному поведению животного при засыпании: поиск наиболее удобного для сна места, зевоту, потягивание, принятие естественной для сна позы. Раздражение электрическим током некоторых участков зрительного бугра (таламуса) вызывает собственно сон, а именно медленноволновую его фазу. Пептид дельта-сна был получен у кроликов, спящих после стимуляции ядер таламуса, второй зоны, ответственной за реализацию собственно состояния сна. Третья зона сна находится в ретикулярной формации ствола мозга. Она тесно связана с ядрами ретикулярной формации области Варолиева моста, от которых зависят проявления быстрого сна (парадоксальной фазы) и возникновение сновидений. Запуск этой функциональной системы вызывает реакцию пробуждения и играет важную роль в мозговых механизмах эмоций и памяти.

Энцефалографические данные и поведенческие реакции после введения пептидов сна животным подтверждают наличие у них медленноволнового сна и отсутствие быстрой (парадоксальной) фазы. По-видимому, нейропептиды — регуляторы уровня бодрствования активируют зоны возникновения собственно сна, причем весьма специфические. Пока еще не выделены в чистом виде активаторы первой и третьей зон, зоны мотивации сна и зоны парадоксальной фазы. Об их наличии говорят следующие факты, полученные в экспериментах на кошках. Инъекция неочищенной спинномозговой жидкости в желудочки мозга реципиентов от усыпленных электро-стимуляцией доноров вызывает медленноволновый дельта-сон. Инъекция субстрата от доноров, лишенных сна в течение нескольких суток, вызывает сон с резким преобладанием быстрого сна, парадоксальной его фазы.

Исследования свойств пептида дельта-сна показали следующее. Сон после инъекции вещества в желудочки мозга регистрировали по электрофизиологическим и поведенческим показателям. Животные быстрее, чем в норме, засыпали, увеличивалась длительность обычного ночного сна, снижался уровень страха в необычной обстановке и при угрожающих стимулах. Препарат эффективен в узком диапазоне доз. Увеличение дозы в несколько раз устраняет способность пептида вызывать сон. У многих животных через 2—3 ч после введения

вещества и вызванной активации дельта-ритма активизируется альфа-ритм энцефалограммы, т. е. после дремоты резко повышался уровень бодрствования. Этот факт положен в основу предположения о двухфазности действия препарата: сначала торможение, потом активация.

Пептид, корректирующий отрицательные внешние воздействия на организм, может стать мощным антистрессорным фактором, неспецифически противодействующим возникновению гипертонической и язвенной болезни и прочих «болезней цивилизации», возникающих в результате эмоционального стресса и различных других стрессорных факторов. Результаты исследований антистрессорных свойств пептида дельта-сна подтверждают такую возможность. Этот гипногенный фактор в 2—3 раза повышает устойчивость животных к эмоциональному стрессу. Если вводить дельта-пептид, то выживаемость крыс после сверхсильных эмоциогенных воздействий увеличивается, ибо нейропептид нормализует артериальное давление, резко нарушенное в условиях острого стресса. Это вещество устраняет искусственно вызванную агрессию у животных. Может быть, его будут применять для коррекции эмоциональных состояний.

Фактор Моннье способен повышать выносливость сердечной мышцы в условиях предельной физической нагрузки. Он оказывает выраженное противосудорожное действие, способен противодействовать укачиванию, так называемой «морской болезни». Пептид дельта-сна положительно влияет на память и обучаемость животных, лишенных сна в течение длительного времени. Обнаружить специфические рецепторы для пептида дельта-сна, наподобие опиатных рецепторов, не удалось.

В настоящее время как в СССР, так и за рубежом синтезировано большое количество аналогов пептида дельта-сна. Часть из них близка по активности природному веществу, но не сильнее его.

Большая интересная работа по синтезу аналогов пептида дельта-сна была проделана под руководством В. Т. Иванова в Институте биоорганической химии АН СССР им. М. М. Шемякина. Кроме синтеза новых веществ, там тщательно исследовали пространственную стереохимическую структуру молекулы пептида и синтезировали биологически активный циклический аналог пептида дельта-сна.

В одной из клиник Швейцарии при участии авторов, открывших пептид дельта-сна, произвели эксперимент с участием 40 испытуемых мужчин и женщин. В двойном слепом контроле, когда ни врач, ни больной не знали, где исследуемое лекарство, а где пустышка, внутривенно в течение нескольких суток вводили препарат (или безвредный неактивный раствор). С помощью наблюдения, опроса больных, клинического обследования, современной нейрофизиологической аппаратуры регистрировали состояние испытуемых. Во всех без исключения случаях после введения препарата в сравнении с контролем быстрее наступал сон, уменьшалась стадия легкого, переходного, и увеличивалась продолжительность глубокого сна, а также общая продолжительность сна.

На следующий день после приема лекарства больные чувствовали себя хорошо отдохнувшими, свежими и довольными своим сном. У многих больных появилось так называемое «чувство сна», которого они были лишены вследствие своей болезни. Препарат легко переносился организмом, никаких побочных или отрицательных эффектов обнаружено не было. Было сделано заключение, что пептид дельта-сна — мягкое и совершенно безвредное снотворное без последствий и отрицательных побочных эффектов.

Казалось, все ясно! Надо скорее наладить промышленный синтез этого вещества и снабжать им людей, страдающих бессонницей. Но появились публикации о неактивности пептида, быстрые в суждениях люди называли пептид дельта-сна артефактом, научной ошибкой. Почему же это произошло? По-видимому, дело заключается в следующем. Методология исследования пептидов очень сложна, не овладевшие ею научные работники могут совершать ошибки. В частности, пептиды — очень нежные (нестойкие) образования, а их растворы (фактически бульоны) съедобны для микробов. Проницаемость биологических мембран для пептидов низкая. Это необходимо учитывать, имея в виду проницаемость гематоэнцефалического барьера. Несоблюдение точных дозировок может устранить эффект или инвертировать его на противоположный. Обычные нейропептиды принимать через рот нельзя, их сразу же разрушают ферменты желудочно-кишечного тракта. Нарушение этих правил нередко и приводит к артефактам, т. е. к иным

тивации пептида до начала исследований его биологической активности.

Непросто работать с нейропептидами даже в квалифицированных научных учреждениях. Но как бы то ни было, работа с ними способствует открытию «новых секретов сна», позволяет создавать новые медикаменты для лечения тяжелых недугов. На сегодняшний день бесспорно следующее: найденные эндогенные факторы сна весьма значимы как для выяснения механизмов и биологической роли процессов сна, так и для понимания интегративных функций мозга в целом. Изучение полезных свойств эндогенных гипногенных факторов еще только начинается.

Субстанция П

Одна из первых пептидов-регуляторов, открытых более 50 лет назад, субстанция П, была обнаружена в экстрактах кишечника. Это вещество, понижающее кровяное давление и расширяющее сосуды, получило свое название по первой букве английского слова «порошок», кстати, совпадающее с первой буквой русского слова. Субстанция П состоит из 11 аминокислот, т. е. это ундекапептид. На основании химической структуры и биологической активности субстанцию П одни исследователи относят к нейромедиаторам спинного мозга, другие — к группе тахикининов.

Большинство пептидов тахикининовой группы выделено из кожи амфибий, к ним относятся *эледоизин*, *физалеимин*, *кассинин* и некоторые другие. Все пептиды этой группы, в том числе и субстанция П, обладают сильной сосудорасширяющей активностью. Они оказывают мощное влияние на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта и секрецию пищеварительных желез.

Субстанция П выполняет роль нейромедиатора болевой чувствительности, а реагирующие на этот нейропептид клетки спинного мозга участвуют в проведении болевых сигналов в головной мозг. Это проведение на уровне задних корешков спинного мозга может быть полностью заблокировано энкефалинами и эндорфинами, подавляющими выделение в кровь субстанции П. В головном мозге нейроны, содержащие субстанцию П, локализованы в структурах, ответственных за восприятие

и проведение болевых импульсов. Такая локализация нейропептида предполагает участие его в центральной регуляции обезболивания и эмоционального поведения. В специальных опытах данное предположение было полностью подтверждено.

Большое число нервных волокон, содержащих субстанцию П, обнаруживается в блуждающем нерве. Возможно, этот полипептид — специфический нейромедиатор в системе блуждающего нерва. Нейроны, образующие этот пептидный регулятор в желудочно-кишечном тракте, находятся в основном в двенадцатиперстной кишке. Введение субстанции П здоровым молодым испытуемым вызывало боли в животе из-за усиления перистальтики, а также понижение артериального давления, покраснение лица, усиленное слюноотделение.

Нейротензин, ангиотензин-П и брадикинин

Нейротензин, состоящий из 13 аминокислот, был впервые выделен из гипоталамуса быка в 1973 г. Впоследствии его обнаружили в нейронах спинного и головного мозга, в нервных сплетениях кишечника млекопитающих, а в наиболее высокой концентрации — в гипоталамусе, лимбической системе, таламусе и базальных ганглиях мозга. Внутримозговое введение нейротензина вызывает понижение температуры тела, обезболивание, изменение биоэлектрической активности.

Под действием этого пептида-регулятора возбуждаются нейроны коры больших полушарий и задних рогов спинного мозга. Он оказывает иммуностимулирующий эффект в основном за счет стимуляции клеток вилочковой железы (тимуса). Кроме того, хотя и незначительно, он понижает системное артериальное давление, увеличивает проницаемость капилляров, улучшает кровоток в сосудах сердца, повышает уровень сахара в крови. При исследованиях людей с избыточным весом обнаружено резкое снижение концентрации нейротензина в крови. При введении здоровым испытуемым он полностью устранял перистальтическую активность желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ангиотензин-П близкий по строению нейротензину — сильнейший фактор регуляции просвета кровеносных сосудов. В значительном количестве он образуется в крови в результате ферментативного отщепления от более

крупных белков, однако синтезируется и клетками мозга. В настоящее время доказано наличие в головном мозге собственной ренин-ангиотензиновой системы³. Это опровергло мнение о существовании лишь периферической, ответственной за регуляцию артериального давления ангиотензиновой системы почек. В головном мозге имеются ангиотензинергические нервные пути, содержащие белок — предшественник ангиотензина — ангиотензиноген и фермент ангиотенгиназу.

На мембранах клеток различных структур мозга, имеющих отношение к регуляции артериального давления и водно-солевого баланса, найдены многочисленные специфические ангиотензиновые рецепторы. Они обладают высоким сродством к своему пептиду-регулятору. Инъекции сверхмалых доз ангиотензина-П в мозг животного могут вызвать мощный подъем артериального давления или сильную жажду у животного (так называемый дипсогенный эффект) в зависимости от места введения. Имеются данные о взаимодействии ангиотензина-П с другими нейропептидами. Так, внутрижелудочковое введение субстанции П полностью устраняет эффекты ангиотензина-П, и прежде всего стимуляцию питьевого поведения.

Брадикинин известен как вещество, понижающее артериальное давление, увеличивающее проницаемость сосудов и сокращающее гладкую мускулатуру матки. Основная группа брадикининсодержащих нейронов головного мозга расположена в гипоталамусе, латеральной септальной⁴ области и околоводопроводном сером веществе. При введении брадикинина в желудочки мозга экспериментальных животных снижается двигательная активность, повышается мышечный тонус и порог болевой реакции, меняется биоэлектрическая активность мозга.

Брадикининпотенцирующий пептид выделен из низкомолекулярной фракции яда змеи, содержит 13 аминокислот. Способен ингибировать (тормозить) фермент брадикиназу в крови и этим усиливать действие брадикинина. Брадикининпотенцирующий пептид — сильный антагонист ренина, вещества, суживающего сосуды, и

³ Подробнее см.: Гомазков О. А. Сердце, кровь и молекулы-регуляторы. М., Знание (Серия «Биология»), 1982.

⁴ Латеральная септальная область, гипоталамус, околоводопроводное серое вещество — участки центральной нервной системы с определенными функциями.

способен устранять повышенное артериальное давление. Считают, что этот пептид в перспективе может стать основой для создания принципиально новых средств лечения артериальной гипертензии (гипертонии).

Бомбезин и холецистокинин

Бомбезин — полипептид из 14 аминокислот, впервые был выделен из кожи европейской лягушки *Bombina orientalis*. По структуре и ряду фармакологических эффектов бомбезин гомологичен с *ранатензином*, *литорином*, *алитезином*, также полученными из кожи амфибий. Всего из экстрактов кожи более чем от 500 видов амфибий удалось выделить 19 активных полипептидов, принадлежащих к шести различным семействам. Пептиды были получены в чистом виде и в дальнейшем синтезированы. Почти все они в той или иной форме имеются в тканях млекопитающих, в нервной системе, в желудочно-кишечном тракте. У человека бомбезин стимулировал выброс в кровь гастрина — регулятора желудочной секреции.

Бомбезин в мозгу у животных локализован главным образом в гипоталамусе и гиппокампе. Он специфически связывается с рецепторами мембран клеток мозга крысы. Может быть, высокая плотность этих рецепторов в центральной нервной системе свидетельствует об их возможной роли как нейромодуляторов? Пептид участвует в центральной регуляции температуры тела, а также влияет на выделение гормонов гипофизом. Если находящимся на холоду крысам ввести в мозг бомбезин, животные фактически теряют способность теплокровных поддерживать постоянство температуры тела и охлаждаются, словно лягушки. По этой способности вызывать гипотермию бомбезин в десятки раз превосходит нейротензин, ксенопсин, субстанцию П и эндорфины.

При введении бомбезина в спинномозговую жидкость млекопитающих (в том числе человека) увеличивается секреция пролактина и гормона роста. У животных, находящихся в состоянии иммобилизационно-холодового стресса, внутрижелудочковая инъекция бомбезина, наоборот, полностью подавляет выброс гипофизом антистрессовых гормонов.

Обращает на себя внимание близость эффектов бомбезина и эндорфинов как в терморегуляции, так и в сек-

реции гипофизарных гормонов. При этом некоторые эффекты бомбезина, в частности гипотермия, устраняются налоксоном. Подтверждает эту близость наличие у бомбезина анальгетической активности. Либо бомбезин непосредственно связывается с опиатными рецепторами, либо он усиливает секрецию опиоидных пептидов.

Эндокринные специализированные клетки, синтезирующие бомбезин, найдены в желудочно-кишечном тракте. Резкий выброс бомбезина происходит в ответ на прием пищи, что подчеркивает его роль в регуляции деятельности пищеварительной системы. Начинаются исследования роли бомбезина в возникновении заболеваний органов пищеварения. Обнаружено значительное увеличение клеток, продуцирующих бомбезин, у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Холецистокинин и гастрин впервые были выделены из органов желудочно-кишечного тракта. Активность их изучали на протяжении многих лет специалисты в области пищеварения. Оба гормона существуют в нескольких молекулярных формах, представляющих собой различные фрагменты молекул-предшественников. Холецистокинин состоит из 33 аминокислот, а гастрин — из 17, причем последовательность из 5 конечных аминокислот у них полностью совпадает.

В высоких концентрациях холецистокинин найден в периферической и центральной нервной системах. Особенно много в коре больших полушарий и других структурах мозга октапептида холецистокинина 26—33, обозначаемого как ХЦК-8. Если в желудочно-кишечном тракте холецистокинин главным образом сокращает стенки желчного пузыря, то основная роль мозгового холецистокинина — модуляция чувства насыщения, аппетита и некоторых форм пищевого поведения. Общее количество холецистокинина в мозгу (около 2 мг) значительно превышает содержание в центральной нервной системе всех остальных нейропептидов-регуляторов.

Холецистокинин найден в околосинаптическом сером веществе, он может модулировать болевую реакцию. Может быть, мозговой холецистокинин, тесно связанный с нейронными (дофаминергическими) системами мозга, повинен в патогенезе некоторых психических и неврологических заболеваний, сопровождающихся отсутствием желания принимать пищу, или, наоборот, патологиче-

ским стремлением употреблять в пищу все подряд, в том числе и несъедобные предметы.

Гастрин был обнаружен в центральной нервной системе в крупных клетках гипоталамуса, в аксонах этих нейросекреторных нейронов и в задней доле гипофиза. В мозгу он локализован в тех же местах, что и вазопрессин, окситоцин и динарфин. Некоторое количество клеток, содержащих гастрин, находится в одиночном ядре продолговатого мозга и в задних рогах спинного мозга.

В центральной нервной системе обнаружены многочисленные короткие фрагменты гастрина, чаще всего тетрапептиды. Так как их распределение в тканях мозга отлично от распределения целого нейропептида, то, возможно, они имеют самостоятельную физиологическую роль, но какую — пока неизвестно. Пептиды, весьма близкие мозговым аналогам гастрина и холецистокинина, выделены из мозга и кожи различных животных. В частности, из кожи амфибий выделен *церулеин*.

Обращает на себя внимание существенное сходство местонахождения пептидов группы энкефалинов-эндорфинов и группы холецистокинина-гастрина: в нейросекреторных клетках гипоталамуса, в передней доле гипофиза, в путях интегрирования болевой чувствительности. Обнаружено взаимодействие аналогов гастрина и холецистокинина непосредственно с опиатными рецепторами.

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) состоит из 28 аминокислот, по строению очень близок холецистокинину и гастрину, оказывает влияние на перистальтику кишечника и секрецию поджелудочной железы. Широко распространен в клетках периферической и центральной нервной системы. Функции его как нейропептида изучаются.

Либерины и статины

Тиролиберин, или *тиреотропин-релизинг-фактор*, стимулирующий секрецию тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), был выделен лауреатом Нобелевской премии А. Шелли в 1966 г. из гипоталамуса свиньи. Ощутимые количества этого трипептида содержатся практически во всех тканях организма. Предполагают, что тиролиберин — универсальный нейромедиатор живых организ-

мов, который в процессе эволюции был кооптирован гипофизом млекопитающих для выполнения специфической функции стимуляции тиреотропного гормона. Эта функция тиролиберина далеко не основная: у крысы в гипоталамусе всего 20% этого нейропептида, остальные 80%¹ распределены по всему мозгу. Волокна, содержащие тиролиберин, есть в моторных ядрах черепно-мозговых нервов, в передних рогах спинного мозга, в латеральных ядрах перегородки. Практически во всех зонах мозга имеются специфические рецепторы тиролиберина, не отличающиеся по своим характеристикам от рецепторов передней доли гипофиза.

Тиролиберин эффективен при приеме через рот, особенно с молоком матери, в котором он накапливается. Этот факт еще раз подчеркивает важность пептидов-регуляторов, поступающих в организм с продуктами питания, в частности с молочными продуктами. Он оказывает явное влияние на поведение и терморегуляцию. В этом отношении он — антагонист эндогенных опиоидных пептидов. При внутримозговом введении тиролиберин вызывает повышение температуры тела, полностью устраняемое введением бомбезина. Он повышает болевую чувствительность, блокирует поведенческие эффекты бета-эндорфина, устраняет искусственную гипотермию, укорачивает длительность наркоза, вызванного введением веществ группы люминала.

У больных с эндогенной депрессией (шизофренией) выброс тиреотропного гормона в ответ на введение тиролиберина значительно снижен. Многократное введение тиролиберина приводит к улучшению состояния таких больных, устраняет психопатологическую симптоматику. Содержание тиролиберина у больных эндогенными депрессиями нередко в 5 раз и более выше нормы, это свидетельствует о связи заболевания не со снижением уровня пептида в крови, а со снижением чувствительности к нему рецепторов. Предполагается, что аналептические, т. е. возбуждающие, эффекты тиролиберина связаны с ингибированием ГАМК-ергической системы мозга. (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота — общепризнанный тормозный медиатор в центральной нервной системе). Тиролиберин применяют при лечении депрессивных состояний больных шизофренией.

Нередко его назначают больным для диагностики заболеваний щитовидной железы. Так как под его влия-

нием высвобождается пролактин, то создаются предпосылки для разработки на его основе препаратов, стимулирующих лактацию, т. е. секрецию и выделение молока.

Наибольшие концентрации *гонадолиберина*, или *гонадотропин-рилизинг-гормона*, он же *люлиберин* обнаружены в срединном возвышении гипоталамуса. В значительно меньших концентрациях он находится в других тканях мозга, а также в сердце и поджелудочной железе. Гипоталамический люлиберин высвобождает из передней доли гипофиза лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны и влияет на сексуальное поведение. Ему присущи, как и тиролиберину, антидепрессивные и возбуждающие (аналептические) свойства, но слабее выраженные. Предполагают, что активирующее действие на центральную нервную систему люлиберина связано со стимуляцией моноаминергических систем мозга.

Применяют люлиберин в зарубежной медицине весьма широко: в малых концентрациях для стимуляции процессов роста яйцеклетки и овуляции, в больших дозах — как противозачаточное средство, как стимулятор сексуальной активности.

Соматостатин, или *соматотропин-рилизинг-фактор*, был впервые выделен из гипоталамуса овец и свое название получил за способность угнетать выброс гормона роста — соматотропина (СТГ). Он состоит из 14 аминокислот и имеет циклическую структуру. В центральной нервной системе соматостатин обнаружен в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, коре головного мозга. Он локализуется также приблизительно в 20% нейронов задних корешков спинного мозга, где модулирует чувство боли. Этот нейропептид связывается с опиатными рецепторами, оказывает слабое обезболивающее действие.

Соматостатин — универсальный регулятор поступления пищевых веществ в клетки организма, поэтому так существенно его значение в происхождении различных форм сахарного диабета. Все хорошо в меру: избыток соматостатина приводит к диабету, недостаточность соматостатина в организме — немаловажный фактор в возникновении язвенной болезни. Он обладает также успокаивающими (седативными) свойствами, усиливает действие снотворных и некоторых противосудорожных

средств. Увеличение доз вводимого в желудочки мозга вещества вызывает сильную дрожь (тремор), стереотипные движения, изменения структуры сна. Видимо, широкое терапевтическое применение ожидает не сам гормон, а некоторые его аналоги с узкоселективным действием.

Меланостатин, или *меланотропин-релизинг-ингибирующий гормон*, который называют также МИФ-1, находится в свободном виде в гипоталамусе. Как мы уже писали, этот трипептид «пролин-лейцин-глицин» — линейная часть молекулы окситоцина. Кроме трипептида МИФ-1, существует тетрапептид другой структуры, более слабый меланоцитингибирующий фактор, называемый МИФ-2. МИФ-1 не только тормозит выделение интермедина (меланоцитстимулирующего гормона), но и уменьшает искусственно вызванную дрожь, предупреждает искусственно вызванные седативные эффекты. Механизм его действия заключается в повышении чувствительности дофаминовых рецепторов и ускорении процессов обмена медиатора дофамина в тканях головного мозга. Меланостатин облегчает образование толерантности и психической зависимости к морфину и другим наркотикам, способен предотвращать и устранять нарушения памяти.

МИФ-1 влияет на центральную нервную систему человека, проявляет антидепрессивные, антинаркотические, антипаркинсонические и другие психотропные свойства. За рубежом его широко применяют для лечения болезни Паркинсона. При внутривенном введении 200 мг меланостатина у больных паркинсонизмом уменьшаются основные симптомы заболевания: напряжение мышц, тремор, нарушения точности движений и скованность. Применение меланостатина позволяет резко уменьшить дозировку основного лекарственного средства при паркинсонизме — Л-ДОФА, который, помимо лечебного эффекта, часто вызывает отрицательные побочные действия. У меланостатина побочных эффектов не выявлено.

Прочие пептиды-регуляторы

Тафцин — активный центр *лейкокинина* — вещества, стимулирующего фагоцитоз, т. е. поглощение лейкоцитами чужеродных, в том числе и микробных, тел. Синтези-

руется лейкокинин в селезенке. На наружной мембране клеток происходит специфическое связывание лейкокинина, отщепление ферментом лейкокиназой тафцина, после чего комплекс «фермент+тафцин» транспортируется к месту действия и стимулирует фагоцитоз.

Тафцин применяют при дефиците его в организме, например после операции удаления селезенки и развивающейся вследствие этого восприимчивости к инфекциям. А вот применение антагонистов тафцина целесообразно при гипериммунных заболеваниях, в частности при коллагенозах: склеродермии, диссеминированной красной волчанке. В последние годы выявлено, что введение в желудочки мозга тафцина улучшает долговременную память, вызывает антидепрессивные эффекты.

Мурамил-дипептиды — минимальные структуры микобактерий, ответственные за их иммуностимулирующую активность. Они вызывают у человека гиперчувствительность замедленного типа и увеличивают концентрацию циркулирующих антител. По сравнению с другими иммуностимуляторами они не токсичны и эффективны при приеме через рот. Полученные синтетическим путем мурамил-дипептиды предложены в качестве адъювантов для вакцин, т. е. специфических веществ, усиливающих эффект вакцинации. Они стимулируют неспецифическую устойчивость организма к инфекциям и неспецифический иммунитет в иммунотерапии онкологических заболеваний.

Глутатион (трипептид) выявлен почти во всех тканях млекопитающих. Он поддерживает в активном состоянии некоторые ферменты, контролирует окислительно-восстановительные реакции, защищает ткани от действия окислителей и проникающей радиации. Он — важнейший детоксицирующий агент, играет немалую роль в обезвреживании солей ртути, ароматических углеводов и фосфорорганических веществ. Нарушения обмена глутатиона приводят к заболеванию красного костного мозга, гемолитической анемии, катаракты глаза. Глутатион широко применяют в лечении отравлений, токсикозов беременности, заболеваний печени. В мозгу человека, в спинномозговой жидкости наряду с глутатионом обнаружен близкий ему дипептид *гамма-аминобутирилцистатион*, физиологическая роль которого пока не выяснена.

Стимулятор роста клеток выделен из плазмы крови

человека. Этот трипептид увеличивает синтез белков в клетках печени, стимулирует выживание клеток. Предполагают, что он участвует в метаболизме ионов металлов.

Пепстатин А выделен из фильтрата культуры микроорганизмов актиномицетов при получении антибиотиков микробактериального происхождения. Он подавляет кислые и нейтральные протеазы, т. е. ферменты, разрушающие белки и пептиды, препятствует поэтому развитию местной некротической и воспалительной реакции. При введении в организм пепстатин А задерживает вызванное заболеванием скопление серозной жидкости в брюшной полости за счет торможения образования лейкокинина. Этот пептид применяют и при язвенной болезни желудка, ибо он подавляет кислые протеазы, и при разных формах гипертонической болезни, так как ингибирует протеазы ренина. Поиск селективных протеазных ингибиторов в последние годы оказался весьма плодотворным и перспективным с точки зрения создания принципиально новых лекарственных средств.

Проктолин, выделенный из организма таракана и других насекомых, действует как возбуждающий фактор. Представляют интерес конкурентные антагонисты этого нейропептида — *тирамин* и *октоамин*. Предполагают, что проктолин — универсальный нейротрансмиттер в организме насекомых. На основе его антагонистов могут быть созданы действенные инсектициды, совершенно безвредные для человека и в то же время уничтожающие вредных паразитов.

Карнозин (дипептид) обнаружен в слизистой носа. По-видимому, он служит нейротрансмиттером в обонятельном нерве. В головном мозге найден его аналог *гомокарнозин*.

Заключение

Эффекты нейропептидов многообразны, что позволяет предположить наличие разнообразнейших молекулярных процессов, лежащих в основе наблюдаемых феноменов. Спектр их метаболического влияния необычайно широк. Эндогенные пептиды-регуляторы влияют на процессы биосинтеза ДНК, РНК и белков, на синтез и секрецию ряда гормонов, нейромедиаторов, на процессы

гликолиза и окислительного фосфорилирования и многие другие процессы. Может сложиться впечатление, что функционального класса нейропептидов как такового не существует: имеется лишь множество весьма различных по своей функциональной значимости, роли и метаболическим особенностям соединений, выделение которых из обширного множества биологически активных веществ произошло лишь по весьма формальному признаку — они состоят из определенного количества аминокислот. По всей видимости, это не совсем так, и абсолютное большинство пептидов-регуляторов мозга представляют единый класс информационных молекул как по своей общебиологической роли, так и основным функциональным признакам.

Нередко сравнивают сходства и различия между пептидами как модуляторами реакций и классическими медиаторами центральной нервной системы. Главная особенность пептидов — их дистантность, они действуют на расстоянии, длительно меняя возбудимость комплексов нервных клеток. Нейромедиатор выделяется локально в синаптическую щель, действует лишь миллисекунды, обеспечивает воздействие через синапс, тогда как влияние пептида возможно и вне синаптических контактов. Вообще критерием принадлежности вещества к классу модуляторов принято считать его несинаптическое происхождение, хотя само действие модулятора может быть естественным регуляторным звеном синаптической передачи.

Существует оригинальное сравнение пептидной регуляторной посылки с радиотрансляцией, при которой получение информации на расстоянии обеспечивается множеством приемников с антенной (рецептором), настроенной на нужную волну (стереоструктурой пептида). Передачу посредством медиатора можно сравнить с телефоном, она четко локальна и требует проводящего кабеля (нервного волокна). По аналогии с техникой в последнее время нередко вместо слова нейропептиды употребляют его синоним — «вещества-кибернины», т. е. управляющие реакциями организма на расстоянии.

В чем еще отличия медиаторов и нейропептидов? Синтез медиаторов может происходить как в теле нейрона, так и в окончаниях его отростков. Нейропептиды синтезируются в основном в теле (соне) нейрона, транспортируются по аксону (передающему информацию от-

ростку) и в отличие от медиаторов не подвергаются обратному захвату, не расщепляются в месте взаимодействия с рецепторами. Вместе с тем один и тот же пептид, будучи медиатором в одних клеточных системах, играет роль модулятора в других. Так, субстанция П является возбуждающим медиатором корковых нейронов и модулятором тормозных интернейронов спинного мозга. Энкефалины — медиаторы в клетках желатинозной субстанции спинного мозга и модуляторы на многих уровнях центральной нервной системы.

Одна из обобщающих гипотез о роли нейропептидов в центральной нервной системе гласит, что пептиды — это вещества-коннекторы. Коннекторы синтезируются нейронами при усвоении (запоминании) информации, обеспечивают формирование специфических нервных цепей и возможность воспроизводить информацию в последующем. Нейропептиды обеспечивают интеграцию и хранение поступившей к нейрону информации. Они обеспечивают как внутринеурональную, так и межнейрональную интеграцию различных сигналов, приходящих к нервным клеткам.

Большинство естественных нейропептидов мозга, какими бы метаболическими особенностями они ни характеризовались, обладают уникальной способностью вызывать специфические формы адаптивных поведенческих реакций. Это свойство — отличительная черта абсолютного большинства представителей данного класса соединений. Практически все нейропептиды оказываются так или иначе связанными с процессами, лежащими в основе приобретения индивидуального опыта, т. е. с процессами обучения и памяти.

Несмотря на недостаточную разработку теоретических аспектов проблемы нейропептидов, их классификаций, тонких механизмов действия и прочего непознанного на сегодняшний день, уже сейчас ясно, что роль нейропептидов в центральной нервной системе весьма существенна. Их роль не может быть обойдена молчанием при обучении биологии в школе или вузе, при изучении процессов функционирования мозга в научно-исследовательских коллективах. С каждым годом возрастает практическая значимость исследований нейропептидов, все шире их начинают применять в психоневрологии для лечения. К сожалению, многое в механизмах действия нейропептидов, в их структуре и в значении

для регуляции функций остается не до конца выясненным. Необходимы длительные и широкие исследования ученых многих специальностей: химиков, биологов, врачей. Препятствием к широкому внедрению пептидов в медицинскую практику служит следующее. Во-первых, они очень нестойки в организме, быстро разрушаются ферментами крови, поэтому эффекты их в большинстве случаев кратковременны. Во-вторых, на введение природных регуляторов быстро вырабатываются природные разрушающие ферменты, поэтому к лекарствам этой группы быстро развивается привыкание. В-третьих, пока не начато серийное производство пептидов, цена их относительно высока. В-четвертых, природные пептиды — это сухой бульон, применять через рот их нельзя, они разрушатся, а введение в нос в виде аэрозоля пока недостаточно хорошо разработано. Можно на базе природных создать искусственным синтезом «защищенные» от действия ферментов нейропептиды, наладить серийный выпуск и т. д. Но для этого необходимо время. Поэтому мы можем сказать, что в перспективе нейропептидов в медицине ожидает большое будущее.

Литература

Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. Лиганды опиатных рецепторов. М., Наука, 1983.

Судаков К. В. Вазоактивные пептиды в структуре оборотительного мотивационного возбуждения, — Высшая нервная деятельность, 1981, т. 31, вып. 6.

Осиповский С. А., Полесская М. М. Молекулярные механизмы участия пептидов в функциях нервных клеток, — Успехи физиологических наук, 1982, т. 13, № 4.

Чиченков О. Н. Эндогенные полипептиды с морфиноподобной активностью (энкефалины, эндорфины, анонинин), — Фармакология и токсикология, 1978, № 2.

Шерстнев В. В., Поletaев А. Д., Долгов О. Н. Естественные олигопептиды и функции нервной системы, — Успехи физиологических наук, 1979, т. 10, № 3.

Эндорфины. Под ред. Э. Коста и М. Трабукки. М., Мир, 1981.

Gersch M., Richter K. Das peptiderge Neuron, 1981, Ispa, s. 356.

В монографии показаны свойства пептидергических нейронов, дана их морфология. Обосновано единство нервной и гуморальной систем регуляции в организме человека. Описаны методы поиска и выделения новых нейропептидов. их структурного анализа, тестирования функциональной активности. Кратко перечислены все известные науке нейропептиды.

Послесловие

Нейропептиды — универсальные регуляторы?

Почему столь велик сегодня интерес к проблеме, обозначаемой коротким термином «нейропептиды»? Ведь действительно велик, если ежегодно в СССР и за рубежом организуется несколько специальных конференций, совещаний, школ. Если не пустуют портфели пяти специализированных журналов да и вообще, судя по изданиям «Медикус индекс» и «Каррент контенс», ежегодно публикуется более тысячи статей, так или иначе связанных с этой тематикой. Удивительно разнообразен состав специалистов, пытающихся разговаривать на едином «пептидном» языке. От химиков-синтетиков до врачей-психиатров, от молекулярных генетиков до физиков-теоретиков. Всем есть дело до нейропептидов!

Назревает своеобразный юбилей. Разно десять лет назад Дж. Хьюз и Х. Костерлиц из Абердинского университета впервые получили из мозга два опиоидных пептида, которые назвали энкефалинами. Но неблагодарное это дело искать в науке юбилейные отметки, никак не могут они быть точками отсчета. В 1951 г. Х. С. Коштойнц, профессор Московского университета, опубликовал совсем забытую теперь брошюру «Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция», Конечно, там и речи не было о нейропептидах в современном понимании. Но идея была уже в пути.

Пептидный «бум» случился не на пустом месте. Во-первых, ему предшествовала солидная теоретическая основа, а точнее, вкус к поиску веществ-регуляторов — от тех самых почти абстрактных «белковых тел» до нынешних простагландинов и циклических нуклеотидов. Во-вторых, изучение эндогенных пептидов пало на хорошую почву современного методического арсенала, связанного с успехами аналитической биохимии, иммунологии, нейрофизиологии. Да и сама эмоциональная привлекательность перспективного направления, приток свежих умов, наконец, соединение воедино специалистов различного профиля, мыслящих неожиданными категориями, — все это катализировало бурное развитие проблемы.

Можно рискнуть сформулировать три причины, определившие столь выраженный интерес к исследованию нейропептидов.

1. Ошеломляющие перспективы вероятного практического использования: память, обучение, обезболивание, регуляция стрессовых и агрессивных реакций, сон, шоковые и экстремальные состояния организма.

2. Сопричастность нейропептидов практически с любой функцией высших организмов, словно речь шла об открытии универсальных регуляторов. Посмотрите перечень, приводимый на стр. 4—5 этой брошюры и удивитесь невероятной палитре регуляторной миссии этих веществ. В декабре 1984 г. в Пущине прошла Всесоюзная школа-семинар, организованная НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина, которая так и называлась «Нейропептиды — от нейрона к поведению».

3. Самое существенное с точки зрения фундаментального знания нейропептиды заставили пересмотреть некоторые ключевые принци-

пы как биохимических, так и особенно физиологических правил регуляции функций — регуляции, реализуемой на всех уровнях интеграции живого организма — от мембраны до функциональной системы в целом.

В брошюре В. Д. Бахарева «Пептиды-регуляторы», естественно, речь идет лишь о небольшой части этой проблемы. Автор предупреждает об этом. Однако в тщательно описанном материале остается ощущение какой-то разнородности, мозаичности. Остается непонятной логика функционирования нейропептидов как определенного класса веществ-регуляторов. Острее всего это чувствуется в заключительной части брошюры, где прямо ставится вопрос: а существует ли вообще функциональный класс нейропептидов? Или выделение их из обширного множества физиологически активных веществ чисто формальное: они состоят из определенного количества аминокислот? Вероятно, Бахарев точно угадывает ситуацию: на сегодняшний день в теме пептидов-регуляторов больше фактологии, нежели обобщенных закономерностей. Быть может, здесь нужны иные подходы, иная точка зрения. В недавно вышедшей книге «Мозг» (Мир, 1984) статья Ф. Крика предпосланы такие строки: «Раздумывая о самом себе, человеческий мозг открыл некоторые поразительные факты. Чтобы понять, как он работает, очевидно, нужны новые методики его исследования и новая система понятий». Исследование нейропептидов — внутренний аналог этой ситуации.

Сегодня известно более ста различных физиологически активных пептидных веществ, 30—40 из них исследованы довольно подробно; определена физиологическая функция, но хорошо изучено не более десятка. Да и кто поручится за это «хорошо», если все время обнажаются новые грани причастности того или другого пептида к новым ситуациям, системам, веществам? Это обстоятельство в какой-то мере есть характеристика нынешнего состояния проблемы. Мы еще далеки от понимания внутренних причин регуляторных механизмов, согласно которым выполняют свое предназначение нейропептиды.

И все-таки... Пусть пока, пусть в общей форме, но следует попытаться выстроить ориентирующие вехи. Порядок начинается с обозначения понятий, с классификации. Почему именно нейропептиды? В 1983 г. в «Лайф Сайнс» появилась статья Э. Кастина относительно недопустимости наименования отдельных пептидов по их первичному действию в организме. Такая номенклатура дезориентирует, побуждает к одностороннему исследованию веществ. Посмотрите на стр. 51—52, в каких ролях фигурирует тиролиберин... А ведь исходно этот небольшой трипептид был открыт как стимулятор функции тиреотропного гормона. А вазопрессин, семичленный фрагмент которого оказался столь интересным регулятором процесса обучения. Но вникните в его наименование — **вазопрессин**, т. е. тот, кто сдавливает, сужает сосуды, а значит, повышает артериальное давление.

Подверглось пересмотру представление об исключительно нейротропной функции регуляторных пептидов. В декабре 1984 г. в Ленинграде состоялся симпозиум «Система мозговых и внемозговых пептидов». Но уже в ходе первых заседаний выяснилась условность такого деления: ни по локализации пептидов, ни по топографии регулируемых ими функций ни одно из веществ не имело каких-либо исключений. И вместо емкого «нейропептиды» прихо-

дится использовать семантически более громоздкое, но ничего не попишешь, более точное «регуляторные пептиды».

Когда мы говорим, что исследование регуляторных пептидов заставило пересмотреть некоторые принципы управления физиологическими функциями, следует прежде всего выделить основную причину, которая определила разносторонность и многофакторность их действия. Нейромедиаторы? Да, для многих пептидов четко обозначена функция передатчиков нервного импульса. Но кроме того, они могут работать дистантно, подобно настоящим гормонам. (В брошюре приводится аналогия с телефонной и радиосвязью.) Но они могут также выступать в роли «регулятора регуляторов», т. е. факторами, иницирующими или, наоборот, тормозящими активность других физиологически активных пептидов.

Регуляторные пептиды оказались удивительно гибким средством для взаимодействия как с простыми, так и сложными структурами организма. Они оказались удачными «спарринг-партнерами» более простых физиологически активных соединений — катехоламинов, ацетилхолина и др. Я спросил как-то П. Оэме, крупнейшего фармаколога ГДР, фанатика в исследовании полипептидной субстанции П: «Это вещество регулирует буквально все — от проницаемости сосудистых капилляров до стрессобусловленных патологий. Это не кажется странным?» И он ответил спокойно: «Нисколько. Потому что, во-первых, в каждом случае вещество «П» — один из элементов сложной регуляторной цепи. А во-вторых, следует допустить, что в большинстве случаев работает не сам одиннадцатичленный пептид, а его фрагменты».

Итак, принципиально новое, что принесло изучение нейропептидов, состоит в том, что комбинацией аминокислотных последовательностей — длинных и коротких — можно сформировать уникальное разнообразие вариантов регулирования физиологических процессов. В природе, как и в музыке, гармония создается бесконечным сочетанием ограниченного числа исходных элементов.

«Но подождите, — скажете вы, — кто же тогда наводит порядок в этом многомерном хаосе? По каким правилам регламентации пептиды организуются в строго нужные сочетания и вершат свое дело в тех регионах и системах, где это действительно необходимо?»

Очень сложный вопрос. Его постановка подразумевает только то, что такие правила должны существовать, иначе функция пептидов-регуляторов станет бессмысленной. Более того, можно считать, что именно эти правила отшлифовались эволюцией одновременно с увеличением числа пептидов, вовлекаемых в регуляцию по мере усложнения функций у высших организмов. Есть непреложный биологический закон: совершенная физиологическая функция требует столь же совершенного структурного и регуляторного обеспечения. Там, где этот закон нарушается, возникает болезнь.

Мы хотим попытаться выделить несколько аспектов, обобщающих понимание нейропептидов как системы веществ-регуляторов, веществ нового класса и новых функциональных возможностей.

Образно говоря, работа пептидов-регуляторов соответствует наименованию популярной телевизионной передачи «Что? Где? Когда?». Какой пептид, это — первое. Он может быть уникален в осуществлении данной регуляторной функции или, наоборот, одним из группы однотипных регуляторов. Далее. В центральной регуляции артериального давления крови, т. е. регуляции, связанной

с определенными структурами головного мозга, участвуют ангиотензин, брадикинин, энкефалины. Все они повышают давление при интрацеребральном введении. Однако при внутреннем введении (периферическая регуляция!) брадикинин и энкефалины, наоборот, давление понижают. Значит, где — это тоже важно. Уже упомянутый ангиотензин, помимо влияния на давление, выполняет еще ряд совершенно отличных функций: тормозит питьевой рефлекс, высвобождает из соответствующих зон мозга эндорфин и вазопрессин, блокирует алкогольную мотивацию. Учитывая нынешние представления о нейрхимической топографии отдельных зон и участков головного мозга, вопрос о том, где происходит активация (высвобождение), рецепция и деструкция пептида-регулятора, является немаловажным.

Наконец, когда. Регуляция должна срабатывать в нужное время — ни раньше, ни позже. Биохимик А. Камарго, детально исследовавший центральные функции брадикинина, говорит о «включающей» миссии этого пептида в определенные периоды онтогенетического развития организма. Итак, что, где, когда — вот первые три правила регламентации регуляторной деятельности нейропептидов.

Необычайно интересна энзимология пептидов-регуляторов. Нередко как-то забывается, что нейропептид как субстанция определенного назначения существует не сам по себе, а возникает и разрушается под действием определенных ферментов — нейропептидаз. С деятельностью этих ферментов связано понятие «процессинг», которое подразумевает процесс последовательного отрезания от большой белковой молекулы определенных ее фрагментов. В пропептиде существуют некие сигнальные участки, пары аминокислотной последовательности, как бы указывающие ферменту места его работы. Одной из самых интересных идей в этом направлении стала догадка о том, что молекула предшественника энкефалинов по мере ее транспортировки по аксону — отростку нервной клетки — подвергается постепенному процессингу присутствующими здесь же ферментами. К концу «путешествия» в терминалии нервных клеток попадают уже готовые к регуляторной функции молекулы энкефалина.

Если это все так, то специфическая локализация самих нейропептидаз — в гипофизе, зонах мозга, на периферии — и уровень их активности являются важными факторами упорядоченного образования и деструкции нейропептидов, т. е. в полной мере соответствующего сформулированному закону: Что? Где? Когда? Удивительно ли, что в зависимости от этих обстоятельств в конце концов образуются субстанции, которые «умеют все».

Наверное, главный вывод, который следует из этих данных, сводится к утверждению адаптогенной миссии пептидов, суть которой в уравновешивании регуляторных и исполнительных звеньев организма. Однако в понимании этих закономерностей мы пока напоминаем того художника, который, рисуя огромное полотно, никак не может совместить воедино тщательно выписанные фигуры. Быть может, еще следует заполнить красками эти и те уголки пейзажа, а быть может, нужен принципиально новый взгляд на привычную фактуру и два-три точных прикосновения кисти.

О. А. Гомазков,
доктор биологических наук

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава I. Нейропептиды — регуляторы процессов памяти	7
Исторические аспекты проблемы	7
Пептиды памяти передней доли гипофиза	11
Пептиды памяти задней доли гипофиза	18
Глава II. Эндогенные морфиноподобные пептиды	23
Энкефалины и эндорфины	26
Опиатные рецепторы головного мозга	31
Синтетические аналоги энкефалинов и эндорфинов	32
Эффекты опиоидных нейропептидов, не связанные с болью	34
Новые опиоидные пептиды	37
Глава III. Специфическая активность разных пептидов-регуляторов	41
Пептиды сна	41
Субстанция П	46
Нейротензин, ангиотензин-П и брадикинин	47
Бомбезин и холецистокинин	49
Либерины и статины	51
Прочие пептиды-регуляторы	54
Заключение	56
Литература	59
Послесловие. Нейропептиды — универсальные регуляторы?	60

Бахарев Владимир Дмитриевич

ПЕПТИДЫ-РЕГУЛЯТОРЫ
(Молекулярная регуляция мозга)

Редактор *И. Тужилина*

Главный отраслевой редактор *А. Нелюбов*

Мл. редактор *Л. Щербакова*

Художник *Н. Константинова*

Худож. редактор *Т. Егорова*

Техн. редактор *Н. Лбова*

Корректор *В. Каночкина*

ИБ № 7353

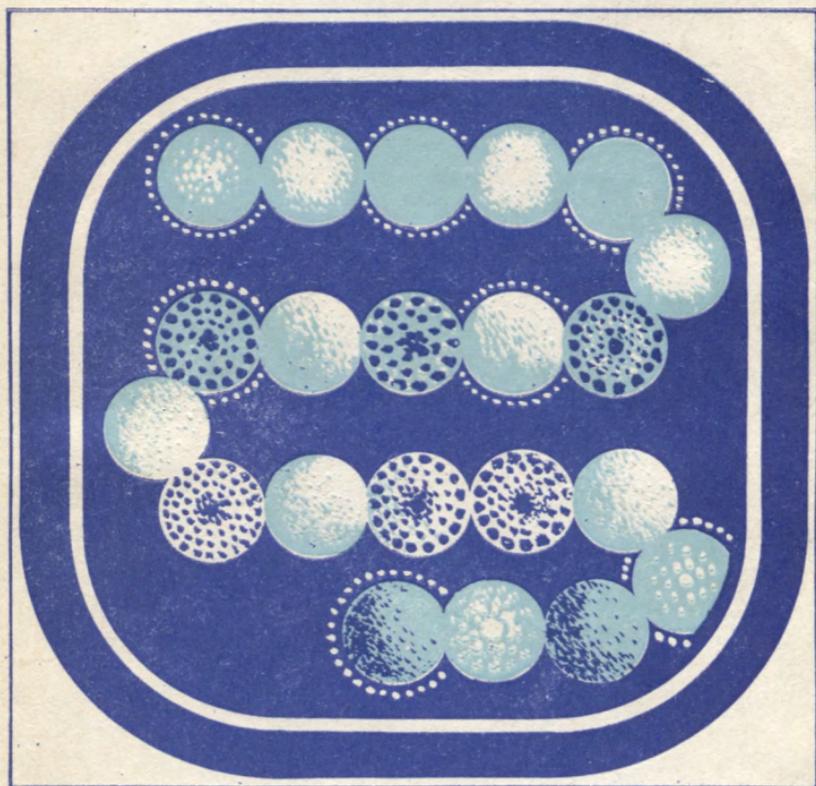
Сдано в набор 26.03.85. Подписано к печати 23.05.85. А 11253 Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 3,36. Усл. кр.-отг. 3,57. Уч.-изд. л. 3,59. Тираж 48 120 экз. Заказ 704. Цена 11 коп. Издательство «Знание». 101835, ГСП, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс заказа 856106.
Типография Всесоюзного общества «Знание». Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4.

ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Брошюры этой серии в розничную продажу не поступают, поэтому своевременно оформляйте подписку. Подписка на брошюры издательства „Знание“ ежеквартальная, принимается в любом отделении „Союзпечати“.

Напоминаем Вам, что сведения о подписке Вы можете найти в „Каталоге советских газет и журналов“ в разделе „Центральные журналы“, рубрика „Брошюры издательства „Знание“.

Цена подписки на год 1 р. 32 к.



СЕРИЯ

БИОЛОГИЯ