



УДК 577.122.2

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ПЕПТИДЫ ГРУППЫ «СРЕДНИХ МОЛЕКУЛ»

*Галактионов С. Г., Цейтин В. М., Леонова В. И.**Опорный пункт Всесоюзного научно-исследовательского института генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Минск**Николайчик В. В.**Белорусский научно-исследовательский институт переливания крови, Минск**Михнева Л. М.**Минский государственный медицинский институт*

«Средние молекулы», эндотоксины пептидной природы, образующиеся в организме при некоторых заболеваниях, вызывают расстройство ряда регуляторных процессов, подавляют функции форменных элементов крови, модифицируют транспортные характеристики клеточных мембран. В обзоре обсуждаются различные аспекты образования, структуры и возможных механизмов биологического действия пептидов группы «средних молекул».

При многих патологических состояниях в плазме крови появляются в значительном количестве пептиды молекулярной массы 300–5000 Да — так называемые средние молекулы (СМ). Будучи продуктами распада белков, они действуют, согласно сложившимся представлениям, как вторичные эндотоксины, вызывая угнетение или расстройство различных функциональных процессов. Клинические аспекты «гипотезы средних молекул» обстоятельно дискутировались во многих публикациях последних лет, в том числе обзорных [1–5].

Цель настоящей работы — обсудить в достаточно компактной форме возможные физико-химические механизмы образования и биологического действия пептидов группы СМ (далее — пептиды СМ).

В плазме здоровых людей в физиологических условиях пептиды СМ присутствуют лишь в весьма ограниченных количествах. Говоря об их появлении при различных патологиях, мы имеем в виду повышение уровня против нормы на 1,5–2 порядка. Подавляющее большинство описанных случаев обнаружения в плазме крови значительных количеств таких пептидов относится к различного рода нефропатиям [6–10]; в этой связи часто употребляется применительно к ним термин «уремические пептиды» или «уремические токсины пептидной природы». Помимо этого появление средних молекул отмечено при гепатитах [11], острых интоксикациях [12–14], онкологических заболеваниях [15–16], тяжелых физических нагрузках [17] и др. Как правило, существует корреляция между клиническими показателями, характеризующими степень развития патологии, и уровнем пептидов СМ [8, 19, 20]. Эти пептиды обнаружены также в лимфе [11], моче [10, 18], спинномозговой жидкости [21, 22]; и в этих случаях их появление сопутствует различным заболеваниям.

Весьма различны проявления биологической активности пептидов СМ. Они оказывают ингибирующее действие на целый ряд метаболических процессов: дыхание митохондрий [23, 24], синтез ДНК в гепатоцитах [25] и лимфоцитах [26], синтез и утилизацию глюкозы [27–30], синтез гемоглобина [31], активность лактатдегидрогеназы [32], дегидрогеназы δ-аминолевулиновой кислоты [33], гексокиназы [34] и липопротеидлипазы [35].

Под действием пептидов СМ значительно уменьшается фильтрационная способность эритроцитов [36], нарушаются также процессы транспорта аминокислот [37], выведение креатинина [38], транспорта ионов в почках и эпителии [39, 40], К—Na-баланс эритроцитов [41]; показано их влияние на функции нервных клеток [8], процессы перекисного окисления липидов в головном мозге [42]. Пептиды СМ ингибируют эритропоэз [31, 43—45] и нарушают многие функции форменных элементов крови, в частности аппарата клеточного иммунитета [46, 47]. Ими угнетаются процессы Е-розеткообразования [48, 49] и бласттрансформации лимфоцитов [50—52], ингибируется миграция лейкоцитов [53] и ADP-индуцируемая агрегация тромбоцитов [54]. Можно полагать, что этот перечень далеко не полон, поскольку выполненные к настоящему времени испытания биологической активности пептидов СМ дают лишь фрагментарную информацию на этот счет; отметим только, что плазма крови уремических больных обладает помимо перечисленных еще рядом других проявлений биологической активности, не свойственных плазме здоровых людей (см. [55]).

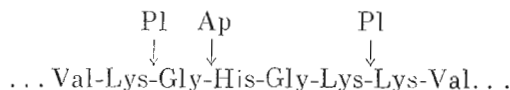
Для патологий, сопровождающихся появлением значительных количеств пептидов СМ, характерно повышение активности протеиназ крови [56]. Есть также указание на возможность поступления в кровь лизосомных протеиназ в результате деградации лизосом [57]. Накопление пептидов СМ в крови, по-видимому, не связано с нарушениями процессов их экскреции почками [58]; предполагается, что активность экзопептидаз, главным образом осуществляющих деградацию пептидов крови в норме, оказывается недостаточной для оперативного их удаления [59]. Уже сопоставление результатов сравнительно грубого фракционирования пептидов СМ с помощью хроматографических методов позволяет утверждать, что имеет место значительное варьирование их состава не только в зависимости от характера патологии, обусловившей их появление, но зачастую и в пределах группы заболеваний, неразличимых по традиционным клиническим критериям [60]. Наблюдаемая неоднородность относится как к аминокислотному составу отдельных фракций (например, различная доля ароматических остатков [24]), так и к распределению их по молекулярной массе.

Как показывает анализ данных гель-фильтрации пептидов СМ, их средняя молекулярная масса составляет обычно 1000—1200 Да. Таким образом, можно предполагать, что они образуются в результате расщепления примерно 8—10% пептидных связей в подвергающихся гидролизу белках. Очевидно, выделение индивидуальных пептидов группы СМ и установление их аминокислотной последовательности позволяет сделать определенные выводы в отношении как их предшественника — белка, подвергшегося деградации, так и протеолитических ферментов, принимающих участие в этом процессе. К сожалению, до настоящего времени идентифицированы лишь весьма немногие соединения группы пептидов СМ.

Трипептид His-Gly-Lys (I), впервые выделенный из спинного мозга кошки [61], впоследствии был обнаружен в диализной жидкости уремического больного [62]. В обоих случаях структура подтверждена встречным синтезом. Это соединение оказывает ингибирующее действие на спонтанную активность нейронов заднего рога спинного мозга и нейронов ретикулярной формации [61].

Среди белков, представленных в крови в сколько-нибудь значительных количествах, последовательность (I) встречается лишь в α -, β - и δ -цепях гемоглобина (остатки 58—60 α -цепи, 63—68 β - и δ -цепей).

Анализ фрагмента аминокислотной последовательности молекулы гемоглобина, которой принадлежит пептид (I), показывает, что он может быть выделен из белка действием плазмина (Pl) с последующим отщеплением N-концевого остатка Gly(Ala- в δ - и β -цепях) одной из аминопептидаз (Ap), например аминопептидазой M или N:



Зачастую объектом исследования оказываются «средние молекулы», извлекаемые из крови больных в ходе процедуры гемодиализа (аппараты типа «искусственная почка»). Так, из диализной жидкости уремического больного был выделен также пентапептид [63] Asp-Leu-Trp-Gln-Lys (II). Эта последовательность соответствует фрагменту 123—127 β-цепи фибриногена, в других белках крови она не обнаружена. Синтетический препарат (II) ингибировал E-розеткообразование нормальных лимфоцитов. В аминокислотной последовательности фибриногена фрагменту (II) предшествует остаток аргинина, что позволяет предполагать образование пептида (II) под действием плазмина.

Несколько особое положение занимают уремические пептиды, содержащие β-аспартат. Соединения $\text{Asp}^{\text{I}}\text{—Gly}$ (III) и $\text{Asp}^{\text{I}}\text{—Ala}$ (IV) были обнаружены в моче еще в начале 60-х годов [64]; тогда же было показано, что они являются продуктами деградации белков [65]. Первоначально образуются пептиды Asp-Gly и Asp-Ala, однако при значениях pH, характерных для плазмы крови, более стабилен β-изомер N-концевых остатков Asp и изомеризация α→β протекает самопроизвольно со скоростью около 5% в сутки. α-Изомер пептида (III) содержится, в частности, в последовательности β-цепи гемоглобина, однако сопоставление скоростей катаболизма гемоглобина и выведения пептида (III) с мочой показывает, что гемоглобин не может быть единственным источником образования пептида (III) в организме [65]. Соединение (III) обнаружено в значительных количествах в моче уремических больных; в концентрации $7 \cdot 10^{-4}$ М оно подавляет индуцируемую фитогемагглютинином бласттрансформацию лимфоцитов [66].

Фрагмент Asp-Gly встречается весьма часто в аминокислотных последовательностях многих белков. Не исключено, однако, что он является продуктом деградации другого пептида из группы CM — Glu-Asp-Gly (V), также выделенного из мочи уремического больного [67]. Этому соединению приписывается нейротоксическое действие и ингибирование активности лактатдегидрогеназы (в концентрациях порядка 10^{-4} — 10^{-3} М). Фрагмент (V) встречается в аминокислотных последовательностях нескольких белков крови — α- и β-цепях фибриногена (остатки 467—469 и 397—399 соответственно), μ-цепи иммуноглобулина Gal (53—55), анафилотоксине СЗА (24—26), хориональном соматомаммотропине (129—131), убиквитине (51—53), антитромбине III (317—319). Во всех случаях отщепление пептида (V) требует нескольких последовательных ферментативных актов.

Из диализной жидкости уремического больного был выделен гептапептид His-Pro-Ala-Glu-Asn-Gly-Lys (VI), являющийся фрагментом β-микροглобулина (остатки 13—19) [49]. Этот пептид обнаружил ингибирующее действие в тесте E-розеткообразования в концентрациях 5 мМ [48]; как и соединение (II), он может образовываться под действием одного плазмина, поскольку фрагменту (VI) в аминокислотной последовательности β-микροглобулина предшествует аргинин.

В диализной жидкости уремических больных найден также гексапептид Ala-Phe-Phe-Gly-Gly-Glu (VII). В известных аминокислотных последовательностях белков человека фрагмент (VII) обнаружить не удалось, испытание его влияния на некоторые функции аппарата клеточного иммунитета показало, что пептид (VII) ингибирует реакции розеткообразования T-лимфоцитов и пролиферацию лимфоцитов в концентрациях $2 \cdot 10^{-4}$ — $2 \cdot 10^{-3}$ М [68].

Наиболее обширную группу идентифицированных пептидов CM составляют пептиды — фрагменты коллагена, образуемые в моче при многих заболеваниях. Так, в моче уремических больных обнаружены соединения [69] * Gly-Pro (VIII), Pro-Hyp (IX), Gly-3Hyp-Hyp (X), Gly-Pro-Hyp (XI), Gly-Pro-Hyp-Pro (XII), у больного раком легкого [16] — Ala-Hyp-Gly (XIII), Pro-Hyp-Gly (XIV), Ala-Hyp-Gly-Ala-Hyp-Gly (XV). Весьма обширен перечень фрагментов коллагена, выделяемых из мочи

* Hyp — 4-оксипролин, 3Hyp — 3-оксипролин.

больных болезнью Паджета [70] и онкологических больных с костными метастазами [71]. Помимо соединений (VIII) и (X) обнаружено большое количество дипептидов: Hyp-Gly (XVI), Glu-Hyp (XVII), Ser-Hyp (XVIII), Ala-Hyp (XIX), Leu-Hyp (XX), Phe-Hyp (XXI), Arg-Hyp (XXII), Lys-Hyp , *cyclo(-Pro-Hyp-)* (XXIII), а также 3Hyp-Hyp-Gly (XXIV), Hyp-Gly-3Hyp (XXV), Ser-Hyp-Gly , $\text{Hyp-Gly-Ser-Hyp-Gly}$ (XXVI), $\text{Ala-Hyp-Gly-Ala-Hyp}$ (XXVII). Можно говорить о заметном различии в составе пептидов при разных патологиях: например, фрагмент (VIII), содержание которого при болезни Паджета и уремии выше, чем содержание прочих известных пептидов, по-видимому, отсутствует у больных раком легкого; трипептиды (X) и (XI), характерные для уремии, не обнаружены в случае двух других заболеваний. Большинство перечисленных пептидов найдено в меньших количествах в моче здоровых людей.

Исследование биологического действия соединений (VIII)–(XXVII) авторами работ [16, 69, 70], по-видимому, не предпринималось, однако существуют интересные указания на влияние хемотаксического эффекта продуктов деградации коллагена. Именно соединения (VIII), (X), (XI), а также $\text{Gly-Pro-Ala-Gly-Hyp}$ вызвали хемотаксический ответ у культивируемых раковых клеток и моноцитов периферической крови (но не у нейтрофилов); пептиды Gly-Phe , Gly-Phe , Pro-Gly-Gly , Gly-Leu-Tyr такого действия не оказывают [72]. Предполагается в связи с этим фактом, что клетки злокачественных опухолей мигрируют к источникам продуктов распада коллагена: в богатых коллагеном тканях (печень, легкие, кости) чаще образуются метастазы.

Деградация коллагена осуществляется главным образом двумя ферментами — коллагеназой и коллагенолитическим катепсином: им, по-видимому, и принадлежит главная роль в образовании соединений (VIII)–(XXVII).

В ряде случаев отдельные пептиды группы SM были выделены, но не идентифицированы. Так, в работе [57] сообщается о выделении из плазмы крови уремических больных четырех основных пептидов и приводятся данные об их аминокислотном составе; аналогичным образом выделены и охарактеризованы пять пептидов, образующихся в плазме крови здоровых людей при тяжелых физических нагрузках [17].

Наконец, в крови больных с синдромом Марфана были обнаружены фрагменты эластина с молекулярной массой 1000–1200 Да, однако данные об их структуре не сообщаются [73].

Неясность происхождения и способов образования пептидов SM, а прежде всего крайне фрагментарные сведения о структуре и биологической активности отдельных соединений этой группы не позволяют составить сколько-нибудь определенного суждения о путях возникновения вызываемых ими функциональных расстройств. Поскольку пептиды, как правило, плохо проникают через клеточные мембраны [74], наибольший интерес представляют эффекты, обусловленные взаимодействием пептидов с мембранами. Некоторые относящиеся сюда гипотезы можно резюмировать следующим образом.

Образование аномальных количеств специфических пептидных биорегуляторов

Как известно, многие биологически активные соединения, играющие важную роль в управлении функциями организма, относятся к числу так называемых несекреторных пептидных биорегуляторов; будучи низкомолекулярными фрагментами белков, они поступают в кровь в результате протеолиза. Таковы, например, брадикинин, ангиотензин, тафтин и многие другие. Естественно предположить, что в числе пептидов SM могут оказаться и другие соединения этой группы, как известные, так и неизвестные; появляясь в крови в аномально высоких концентрациях, они могут быть причиной нарушений различных функций организма. Некоторыми авторами предполагалось наличие в составе пептидов SM пептидных гормонов или их функционально активных фрагментов [75], в частности

соматомединов, инсулиноподобных факторов роста, кининов и др. [76]. Следует, впрочем, отметить, что белки-предшественники соединений этого класса обычно присутствуют в крови в крайне малых концентрациях, так что специфические пептидные биорегуляторы, даже образуясь в количествах, на порядки превышающих их действующие концентрации, могут составлять лишь ничтожную долю общего количества пептидов СМ.

Особого рассмотрения в этой связи заслуживают пептиды — продукты деградации фибрина; предполагается, что при большинстве патологий они составляют значительную часть общей массы пептидов СМ [77, 78]. Некоторые авторы даже избегают термина «средние молекулы», именуя всю фракцию образующихся при нефронатиях олигопептидов крови «продуктами распада фибриногена» [79], хотя приведенные выше примеры свидетельствуют о том, что в составе группы СМ оказываются пептиды, не имеющие аналогий в последовательностях фибрина или фибриногена. Продукты деградации фибрина плазмином иногда рассматриваются как модельная смесь, имитирующая пептиды СМ. Как известно, плазмин осуществляет гидролиз пептидных связей, в образовании которых принимают участие своей карбоксигруппой остатки аргинина и лизина. Доля этих связей в фибрине 0,085, что соответствует средней молекулярной массе пептидов гидролизата 1000—1200 Да — величина, характерная также для фракций СМ в целом.

Ныне есть все основания полагать, что многие пептиды — фрагменты фибриногена, образующиеся в ходе тромбообразования и тромболитизиса, являются весьма специфичными агентами, выполняющими важные функции в системе регуляции этих процессов [80]. В самом деле, один из начальных этапов процесса свертывания крови — отщепление тромбином от N-концевых частей α - и β -цепей фибриногена соответственно фибринопептидов А и Б. Оба соединения — высокоспецифичные биорегуляторы (ингибирование действия тромбина на фибриноген; сильный вазоконстрикторный эффект и др.), для обоих характерны низкие значения действующих концентраций и выраженная зависимость активности от пространственной структуры [81]. Выделенные из гидролизата фибрина сравнительно низкомолекулярные соединения Gly-Pro-Arg-Val (XXVIII) и Ala-Arg-Pro-Ala-Lys (XXIX) оказались сильнодействующими антикоагулянтами [82] и вазоактивным агентом [83] соответственно. И в этом случае также имеет место выраженная зависимость биологического эффекта от конформационных возможностей молекулы [84, 85]. Еще три пептида, образующиеся, как и соединение (XXIX), из фибрина под действием плазмина, Ser-Gln-Leu-Gln-Lys-Val-Pro-Pro-Glu-Trp-Lys (XXX), Ser-Gln-Leu-Gln-Glu-Ala-Pro-Leu-Gln-Lys (XXXI), Thr-Ser-Glu-Val-Lys (XXXII), проявляют высокую биологическую активность: соединение (XXX) — как регулятор микрососудистой проницаемости [86], пептид (XXXI) — как кининоподобный агент [87], фрагмент (XXXII) обладает вазоконстрикторным действием [88].

Несомненно, при разнообразных патологиях, когда процессы свертывания крови и лизиса тромба интенсифицируются и стабилизируются на высоком стационарном уровне (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), может иметь место стабильное перепроизводство соединений типа (XXVIII) — (XXXII), а также фибринопептидов А и Б. Не исключено, что этими соединениями не исчерпывается список биорегуляторов — фрагментов фибриногена; известно во всяком случае, что продукты гидролиза фибрина плазмином и другими ферментами обладают разнообразными проявлениями биологической активности [89—92].

Есть предположения, что специфические пептидные биорегуляторы образуются также в процессе деградации сывороточного альбумина; доказано, что продукты деградации альбумина модифицируют функции центральной нервной системы [93, 94], в частности ослабляют центральный эффект кофеина [95] и потенцируют анальгетический эффект морфина [96].

Наконец, необходимо обратить внимание на то обстоятельство, что увеличение активности трипсиноподобных протеиназ крови, характерное для

синдромов, сопровождающихся образованием пептидов СМ, может иметь следствием активацию высокоспецифичных протеиназ, ответственных, в частности, за поступление несекреторных пептидных биорегуляторов. Известно, например, что обработка некоторых фракций плазмы крови трипсином приводит к образованию брадикинина [97] и ангиотензина [98, 99]; если в первом случае трипсин, по-видимому, принимает непосредственное участие в отщеплении пептида, то во втором это определенно не может иметь места. По-видимому, здесь эффект трипсина объясняется его способностью активировать ренин [100, 101].

Образование пептидов, близких по структуре природным пептидным биорегуляторам или их активным фрагментам

Даже значительная модификация структуры молекул олигопептидных биорегуляторов не лишает их зачастую способности связываться с соответствующими рецепторами. Некоторые фрагменты природных агентов могут действовать как агонисты или антагонисты, хотя обычно при укорочении пептидной цепочки наступает частичное снижение сродства к рецептору. Во многих случаях минимальные фрагменты, сохраняющие сродство к рецептору, весьма невелики — три-четыре аминокислотных остатка [102]; можно ожидать, что некоторые из них случайным образом реализуются в аминокислотных последовательностях белков крови и могут в принципе образовываться при их деградации. Активными аналогами природных пептидных биорегуляторов могут оказаться также и фрагменты, несколько различающиеся по аминокислотной последовательности. Известно, что замена некоторых остатков на близкие им по свойствам (Phe — Tyr, Glu — Asp, Arg — Lys и др.) практически не сказывается на активности, отдельные положения индифферентны к заменам в гораздо более широком кругу остатков. Естественно предположить, что активностью природных биорегуляторов могут обладать и пептиды СМ, обнаруживающие лишь частичное сходство с ними или их активными фрагментами.

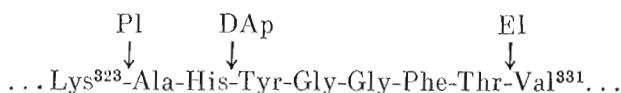
Оценка вероятности образования в составе «средних молекул» пептидов, изосеквентных или близких в структурном отношении известным пептидным биорегуляторам, была предпринята в работах [50, 103] с помощью специальной процедуры для ЭВМ, включающей в себя банк данных об аминокислотных последовательностях белков крови (128 полипептидных цепей), а также программы, осуществляющей поиск активных фрагментов по заданным критериям структурной близости и указание путей их отщепления на основании данных о специфичности и относительной активности протеиназ кровяного русла. Было, например, обнаружено, что в аминокислотной последовательности сывороточного альбумина фрагмент 535—538 представляет собой аналог тафтсина (Thr-Arg-Pro-Lys) — [His¹, Lys⁴]тафтсин, который, по-видимому, должен обладать заметной тафтсиноподобной активностью. Вероятность его образования в организме относительно велика. Действительно, альбумин содержится в сыворотке в большом количестве (0,6 мкМ, из которых около 0,1 мкМ в день распадается); с другой стороны, пептид может быть отщеплен из молекулы альбумина действием лишь плазмина, активность которого в плазме резко возрастает при патологиях, сопровождающихся накоплением средних молекул:



Фрагменты, близкие в структурном отношении тафтсину, присутствуют и в аминокислотных последовательностях некоторых других белков крови [104].

β-Цепь фибриногена содержит пентапептид 326—330, являющийся активным аналогом энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (Met)). Для его отщепления требуется несколько (минимум три) ферментативных актов с участием плазмина, эластазы (E1) и дипептидиламинопептида-

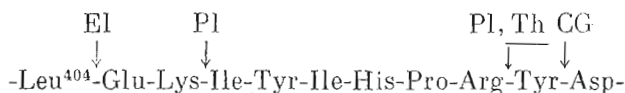
вы III(DAp):



Высокая концентрация фибриногена в крови (до 3 г/л) и интенсивный фибринолиз, протекающий в кровяном русле при многих патологиях, указывают на то, что следует считаться с возможностью образования этого пептида в плазме в значительных концентрациях.

Аналог [Thr⁵]энкефалин, по-видимому, синтезирован не был; судя по данным об активности двух других аналогов энкефалина [105], [D-Ala²]- и [D-Ala², Thr⁵]энкефалин (соответственно 600 и 22% активности энкефалина), это соединение должно иметь активность порядка нескольких процентов энкефалиновой.

Особый интерес представляет обнаружение в последовательности протромбина фрагмента 405—412, имеющего заметное сходство с молекулой ангиотензина [106] (Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe):



Под действием плазмина, эластазы, тромбина (Th), катепсина G (CG) в различных комбинациях здесь могут образовываться, например, следующие аналоги ангиотензина: Ile³... Arg⁸, Glu¹... Arg⁸, Ile³... Tyr⁹, Glu¹... Tyr⁹. Исходя из совокупности данных о биологической активности аналогов и фрагментов ангиотензина [102, 107, 108], можно предположить, что пептиды Ile³... Arg⁸, Glu¹... Arg⁸ обладают антагонистической активностью, а пептиды Ile³... Tyr⁹ и Glu¹... Tyr⁹ действуют как агонисты.

Обнаружен также ряд более коротких фрагментов различных белков крови, соответствующих биологически активным пептидам. Так, фактор роста гепатоцитов Gly-His-Lys может в принципе образовываться при деградации того же фибриногена. Среди небольших фрагментов пептидных биорегуляторов, сохраняющих, согласно данным работы [102], способность взаимодействовать с рецепторами, можно упомянуть N-концевые фрагменты брадикинина Arg-Pro-Pro-Gly (содержащиеся в аминокислотных последовательностях ряда иммуноглобулинов) и ангиотензина Asp-Arg-Val (сывороточный альбумин, β₂-микроглобулин, β- и γ-цепи фибриногена), а также фрагмента α-меланотропина Lys-Pro-Val (протромбин, α-цепь фибриногена).

Что касается пептидов SM известной структуры, то отмечено некоторое сходство «уремического пептида» (I) с другим фрагментом α-меланотропина — Tyr-Gly-Lys, также сохраняющим минимальную активность материнского гормона [109].

Наконец, следует назвать в этой связи еще одну группу биологически активных пептидов, зачастую весьма малого молекулярного веса — хемотаксические агенты. Выше уже упоминалось о хемотаксическом эффекте фрагментов коллагена; можно полагать, что в числе пептидов SM могут оказаться соединения, близкие в структурном отношении другим пептидным хемотаксическим факторам (например, трипептид Met-Leu-Phe — фрагмент тромбина). По-видимому, хемотаксис нейтрофилов могут вызывать многие небольшие пептиды, содержащие гидрофобные остатки [110].

Неспецифические мембранотропные эффекты пептидов

Некоторые пептиды и депсипептиды — мембраноактивные комплексоны — сильнее всего влияют на ионную проницаемость клеточных мембран [111]; правда, в большинстве случаев речь идет о циклических пептидах, присутствие которых в составе «средних молекул» не показано. С другой стороны, известны также детергентоподобные соединения пептидной природы, которые способны сильно модифицировать мембранные

структуры. Поверхностная активность обусловлена присутствием в составе молекулы раздельно сосредоточенных в пространстве полярных и неполярных групп; в случае пептидов это должно определяться природой аминокислотных остатков и их чередованием.

Выраженными детергентными свойствами обладает один из пептидных компонентов яда пчелы — мелиттин, способный сильно модифицировать мембранные структуры, вплоть до растворения [112—115]. По-видимому, аналогичным образом взаимодействуют с мембранами и так называемые сигнальные пептиды [116—118]. В том и другом случаях речь идет о сравнительно крупных молекулах, содержащих 20 и более аминокислотных остатков, однако подобными свойствами могут в принципе обладать и пептиды меньшей молекулярной массы.

Оценка величины поверхностной активности пептидов СМ различного происхождения и ряда отдельных олигопептидов была предпринята в работе [50]. Оказалось, что поверхностная активность в системе вода — декан пептидов, выделенных из плазмы уремического больного, составляет $(1,5—2,0) \cdot 10^3$ эрг·см/г, активность пептидов СМ, экстрагированных с угольного сорбента после гемосорбции, — $(2,7—3,0) \cdot 10^3$ эрг·см/г, а олигопептидных продуктов гидролизата фибрина плазмином — около $3,0 \cdot 10^4$ эрг·см/г. Среди исследованных олигопептидов наибольшую поверхностную активность обнаружили ангиотензинамид и его центральный тетрапептид Val-Tyr-Val-His — соответственно $3,1 \cdot 10^3$ и $5,5 \cdot 10^3$ эрг·см/г.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что поверхностная активность продуктов деградации фибрина на порядок выше, чем у пептидов СМ, выделенных из плазмы или элюированных с угольного сорбента. Очевидно, пептиды, имеющие более высокую поверхностную активность, связываются с различными липофильными структурами и в плазме представлены в меньших количествах. Взаимодействуя с мембранами, такие поверхностно-активные пептиды могут существенным образом изменить их механические и электродиффузионные характеристики. В самом деле, пептиды СМ вызывают снижение электропроводности искусственных бислойных мембран [119]. Аналогичный эффект обнаружен и у ангиотензина в концентрации 10^{-3} М [120, 121].

С другой стороны, показано влияние окситоцина, вазопрессина и ряда производных инсулина на процессы связывания кальция липидным монослоем [122, 123].

Интересны результаты исследования влияния СМ, ангиотензина и его С-концевого гексапептида Tyr-Val-His-Pro-Phe (XXXIII) на электродиффузионные характеристики гигантских клеток водоросли *Nitella flexilis* [121, 124].

Можно с большой долей уверенности полагать, что на клеточной мембране этой водоросли нет рецепторов ангиотензина, так что вызываемые им сдвиги связаны с неспецифической модификацией мембранных структур. Пептиды СМ, так же как ангиотензин и пептид (XXXIII), вызывают снижение величины потенциала покоя клетки и электрического сопротивления клеточной мембраны, по-видимому, вследствие увеличения проницаемости ионов натрия через мембрану. Пентапептид (XXXIII) вызывает, кроме того, резкое уменьшение амплитуды и длительности волны потенциала действия клетки *N. flexilis*, причем эта реакция наблюдается уже при концентрации пептида 7 мкМ [121].

В этой связи уместно также вспомнить результаты работы [125], где исследовалось действие ряда синтетических ди- и трипептидов, содержащих остатки Phe, Trp, Tyr, на нейроны африканской улитки *Achuntia fulica*. Оказалось, что часть из них (например, His-Phe-Tyr, Phe-Tyr, Phe-Trp) в концентрации $\sim 10^{-5}$ — 10^{-4} М ингибировали спонтанную активность, по-видимому, вследствие прямого неспецифического действия на мембрану (гиперполяризация). Большая часть испытанных пептидов в разумных концентрациях не оказала никакого действия.

Показательны результаты экспериментов по исследованию действия пептидов группы СМ на мембраны эритроцитов. В присутствии пептидов СМ, выделенных из плазмы уремического больного, резко понижалась ос-

мотическая устойчивость эритроцитов; аналогичный эффект вызывала олигопептидная фракция фибрина. Ангиотензин, а также трипептид Arg-Pro-Pго в концентрациях до 1 мМ не влияли на эти показатели [50, 103].

Исследование влияния пептидов СМ на потоки K^+ и Na^+ через мембрану эритроцитов показало, что в их присутствии снижается коэффициент проницаемости мембраны по отношению к ионам Na^+ ; калиевая проницаемость остается неизменной. Не обнаружено также изменений показателя активности «К-На-помпы» в отличие от результатов работы [41], в которой сообщалось об ее угнетении «средними молекулами», выделенными из плазмы крови больного с инфарктом миокарда. В совершенно аналогичных экспериментах мембранотропное действие обширной группы пептидов (ди-, три-, тетра-) испытывалось на еще одном модельном объекте — клетках *Pseudomonas aeruginosa* [126]. Олигопептиды практически независимо от аминокислотного состава увеличивали скорость истечения ионов K^+ и H^+ .

Таким образом, не подлежит сомнению, что пептиды СМ и многие синтетические пептиды обладают рядом проявлений неспецифического мембранотропного действия. Нужно в связи с этим еще раз подчеркнуть то обстоятельство, что пептиды, предполагаемые модификаторы мембранных структур, именно в силу преобладания в их составе гидрофобных аминокислотных остатков вряд ли могут быть обнаружены в значительных количествах в плазме крови, моче или диализной жидкости. Скорее всего, сразу после образования они связываются различными липофильными структурами, находящимися в кровяном русле, обуславливая разнообразные патологические эффекты, которые не могут быть выявлены в результате испытания биологической активности выделенных из плазмы фракций пептидов СМ.

По-видимому, наряду с тремя перечисленными выше механизмами возникновения патологических эффектов, вызываемых «средними молекулами», следует учитывать возможность их взаимодействия с молекулами различных белков кровяного русла. Например, есть указания на то, что один из пептидов фракции СМ способен связываться с молекулой инсулина, что приводит к утрате последним биологической активности [35, 127]. Показано также, что пептиды СМ из плазмы уремических больных ингибируют *in vitro* реакцию фосфорилирования глюкозы, катализируемую гексокиназой, причем речь идет о неконкурентном ингибировании [34].

Наконец, большой интерес представляет вопрос о взаимодействии пептидов СМ с сывороточным альбумином — центральным звеном в системе транспорта неполярных метаболитов.

Показано, что при заболеваниях, связанных с накоплением СМ в крови, наблюдается снижение свободных мест связывания на альбумине [128]; вполне вероятно, что по крайней мере часть из них занята пептидами. Таким образом, некоторые из вызываемых пептидами СМ патологических эффектов можно было бы объяснить снижением в их присутствии интенсивности связывания альбумином низкомолекулярных неполярных эндотоксинов и транспорта их к системам биодegradации. К сожалению, этот важный аспект «феномена средних молекул» до сих пор непосредственно не исследовался.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergström J., Funck-Brentano J. L., Klinkmann H. *Artif. Org.*, 1980, v. 4, № 3, p. 209–210.
2. Funck-Brentano J. L., Gueille C. F., Man N. K. *Kidney Intern.*, 1978, v. 13, Suppl. 8, p. S-31–S-35.
3. Туникова З. А. *Вопр. мед. химии*, 1983, т. 29, вып. 1, с. 2–10.
4. Kjellstrand C. M. *Dialysis and Transplant.*, 1979, v. 8, № 9, p. 860–865.
5. Shen F. H. *Kidney Intern.*, 1981, v. 19, № 1, p. 159.
6. Совченко Н. Е., Пилотович В. С., Остапенко В. А., Вареников В. М., Николайчук В. В., Муссеев А. Н., Шилай Л. М. Докл. АН БССР, 1980, т. 24, № 12, с. 1132–1134.
7. Chapman G. V., Ward R. A., Farrell P. C. *Kidney Intern.*, 1980, v. 17, № 1, p. 82–88.
8. Funck-Brentano J. L., Man N. K., Sausse A., Zingraff J., Boudet J., Becker A., Gueille C. F. *Trans. Amer. Soc. Artif. Org.*, 1976, v. 22, p. 163–167.
9. Mabuchi H., Nakahashi H. *J. Chromatogr.*, 1982, v. 228, № 2, p. 292–297.

40. Данилков А. П., Габриелли Н. И., Дмитриев А. А., Даренков А. Ф., Соловьев Н. К., Лопаткин Н. А., Шумаков В. И. В кн.: Совр. проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии (Тез. Респ. конференции, 18–19 ноября 1982 г.). Ташкент, 1982, с. 46–47.
11. Остапенко В. А., Савченко П. Е., Николайчик В. В., Моисеев А. Н., Кирковский В. В. Докл. АН БССР, 1980, т. 24, № 11, с. 1040–1042.
12. Астапенко В. Г., Булай П. И., Кирковский В. В., Остапенко В. А., Николайчик В. В. Здравоохранение Белоруссии, 1982, № 4, с. 49–52.
13. Оксман Т. М., Далин М. В., Фиш Н. Г., Мещерякова С. А., Воронин В. В. В кн.: Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства (Тез. докл. II Всес. симпозиума). М., 1978, с. 316–317.
14. Якушев В. С., Лифшиц Р. И. В кн.: Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства (Тез. докл. II Всес. симпозиума). М., 1978, с. 364–365.
15. Глинский Г. В., Николаев В. Г., Иванова А. Е., Шемчук А. С., Лисецкий В. А. Эксп. онкология, 1980, т. 2, № 1, с. 68–71.
16. Svojtikova E., Masek K., Deyl Z., Adam M. J. Chromatogr. (Biomed. Appl.), 1980, v. 183, № 2, p. 221–225.
17. Lutz W. Acta physiol. Pol., 1977, v. 28, № 2, p. 117–125.
18. Акалаев Р. П. В кн.: Современные проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии (Тез. Респ. конференции, 18–19 ноября 1982 г.). Ташкент, 1982, с. 62–63.
19. Man N. K., Gueille G., Zingraff J., Boudet J., Sausse A., Funck-Brentano J. L. Artif. Org., 1980, v. 4, № 1, p. 116–120.
20. Scribner B. H., Vabb A. L. Kidney Intern., 1975, v. 7, p. 349.
21. Николайчик В. В., Федюлов А. С., Бычко Г. П., Климкович В. А. В кн.: III Всес. междуниверситет. конференция по физ.-хим. биологии (25–29 октября 1982 г.). Труды, ч. 2. Тбилиси, 1982, с. 364–365.
22. Sperschneider H., Spustova V., Stein G., Dzürük R. Z. ges. inn. Med., 1981, B. 36, № 23, S. 926–930.
23. Мухамедиеви Ш. Г., Салихов Ш. И., Таимухамедов Б. А., Казаков И., Алматов К., Арипов У. А., Садыков А. С. В кн.: Совр. проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии (Тез. Респ. конференции, 18–19 ноября 1982 г.). Ташкент, 1982, с. 51–53.
24. Rinaudo J. B., Gallice P., Crevat A., Saingra S., Murisasco A. Biomedicine, 1979, v. 30, № 4, p. 215–218.
25. Chen T. S. N., Leeuy C. M. Brit. J. Exptl Pathol., 1973, v. 54, № 6, p. 591–596.
26. Inamoto H., Inamoto N. Igaku No Ayumi, 1978, v. 104, № 5, p. 322–334 (Chem. Abstr., 1978, v. 88, № 21, p. 398, abstr. № 150055).
27. Dzürük R., Simončić E. Med. Exp., 1968, v. 18, № 1, p. 35–138.
28. Dzürük R., Adam J., Grega B. Int. Urol. Nephrol., 1972, v. 4, № 3, p. 297–301.
29. Dzürük R., Gajdoš M., Spustova V., Cernaček P. Proc. 6th Int. Cong. Nephrol., Florence. Basel: Karger, 1976, p. 590–594.
30. Lamberts B., Brunner H., Ochs A. G., Spellerberg P., Heintz R. Clin. Nephrol., 1976, v. 6, № 5, p. 465–472.
31. Moriyama Y., Rege A., Fischer J. W. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1975, v. 148, № 1, p. 94–97.
32. Lutz W., Markiewicz K., Klyszejko-Stefanowicz L. Acta med. Pol., 1974, v. 15, № 3, p. 97–104.
33. Leber T. W., Spiegelhalter R., Ulm A., Goubeaud G., Rawer P. Artif. Org., 1978, v. 2, № 4, p. 378–381.
34. Crevat A., Hassid M., Fournier N., Gallice P., Sari J., Saingra S. Kidney Intern., 1982, v. 21, № 1, p. 122.
35. Lutz W. Acta med. Pol., 1976, v. 17, № 1, p. 55–70.
36. Eggert W., Scigalla P., Noack C. Z. Urol. und Nephrol., 1981, B. 74, № 5, S. 391–399.
37. Valovicova E., Spustova V., Dzürük R. Int. Urol. and Nephrol., 1974, v. 6, № 3–4, p. 239–242.
38. Scigalla P., Gudim V. I., Devaux S., Grossmann P., Noack C. Dtsch. Gesundheitswes., 1980, B. 34, № 5, S. 170–173.
39. Bourgoignie J. J., Hwang K. H., Iprakchi E. J. Clin. Invest., 1974, v. 53, № 6, p. 1559–1567.
40. Godon J. P. Nephron, 1975, v. 14, № 5, p. 382–389.
41. Tkaczewski W., Lutz W., Szeszko A. Acta med. Pol., 1979, v. 20, № 3, p. 237–244.
42. Туникова З. А. В кн.: Совр. проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии (Тез. Респ. конференции, 18–19 ноября 1982 г.). Ташкент, 1982, с. 73–74.
43. Scigalla P., Gudim V. I., Moskaleva G. P., Ivanova V. S., Noack C., Devaux S., Gorbunova N. A., Grossmann P. Dtsch. Gesundheitsw., 1980, B. 35, № 36, S. 1422–1425.
44. Scigalla P., Gudim V. I., Ivanova V. S., Moskaleva G. P., Noack C., Devaux S., Gorbunova N. A., Grossmann P. Dtsch. Gesundheitsw., 1980, B. 35, № 35, S. 1366–1367.
45. Scigalla P., Gudim V. I., Ivanova V. S., Moskaleva G. P., Noack C., Devaux S., Gorbunova N. A., Grossmann P. Dtsch. Gesundheitsw., 1980, B. 35, № 34, S. 1331–1334.
46. Иванова А. Б., Ворона И. А., Бонацкая Л. В., Глинский Г. В. В кн.: Совр. проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии (Тез. Респ. конференции, 18–19 ноября 1982 г.). Ташкент, 1982, с. 70–71.

47. Kopeć M., Roszkowski W., Szmigielski S., Gerdin B., Saldeen T. *Thromb. Haemost.* 1979, v. 42, № 3, p. 293–298.
48. Abiko T., Kumikawa M., Sekino H. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1979, v. 86, № 4, p. 945–952.
49. Abiko T., Kumikawa M., Higuchi H. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1978, v. 84, № 1, p. 184–194.
50. Галактионов С. Г., Михнева Л. М., Николаичук В. В., Бургер П. С., Цейтин В. М. В кн.: V Всес. симпозиум по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1983, с. 105.
51. Hanicki Z., Cichocki T., Sarnicka-Keller H., Klein A., Komorowska Z. *Nephron*, 1976, v. 17, № 1, p. 73–80.
52. Touraine J. L., Touraine F., Revillard J. D., Brochier J., Traeger J. *Nephron*, 1975, v. 14, № 2, p. 195–208.
53. Cichocki T., Hanicki Z., Klein A., Komorowska Z., Sarnicka-Keller M., Sulowicz W. *Kidney Intern.*, 1980, v. 17, № 2, p. 231–236.
54. Gallice P., Fournier N., Crevat A., Saingra S., Frayssinet R., Muriasco A., Sicardi F. *Biomed. Exp.*, 1980, v. 33, № 6, p. 185–188.
55. Džurik R., Spustova V., Černaček P., Tisoň P., Válek A. *Proc. 2th Prague Symp. on chron. renal failure*, Gambro AB, 1979, p. 8–16.
56. Мешалкин Е. Н., Сергеевский В. С., Сувернев А. В., Глейм Г. К. Трипсиemia в реакциях организма на повреждение. Новосибирск: Наука, 1982, с. 81.
57. Lutz W., Mądry K., Grande G. *Acta med. Pol.*, 1978, v. 19, № 4, p. 417–424.
58. Schindhelm K., Schlatter E., Schurek H. J., Stolte H. *Contr. Nephrol.*, 1980, v. 19, p. 191–200.
59. Bergström J., Asaba H., Fürst P., Gordon A., Quadracci L., Zimmermann L. *Proc. 6th Int. Cong. Nephrol.*, Florence. Basel: Karger, 1976, p. 600–611.
60. Савченко Н. Е., Остраненко В. А., Пулогович В. С., Николаичук В. В. В кн.: Актуальные проблемы гемосорбции. Тр. II МОЛГМИ/Ред. Лопухин Ю. М. Сер. «Хирургия», 1980, вып. 32, с. 46–62.
61. Lote C. J., Gent J. P., Wolstencroft J. H., Szelke M. *Nature*, 1976, v. 264, № 5582, p. 188–189.
62. Abiko T., Kumikawa M., Ishizaki M., Takahashi H., Sekino H. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1978, v. 83, № 2, p. 357–364.
63. Abiko T., Onodera I., Sekino H. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1979, v. 89, № 3, p. 813–821.
64. Buchanan D. L., Haley E. E., Markiw R. T. *Biochemistry*, 1962, v. 1, № 4, p. 612–620.
65. Haley E. E., Corcoran B. J., Dorer F. E., Buchanan D. L. *Biochemistry*, 1966, v. 5, № 10, p. 3229–3235.
66. Abiko T., Kumikawa M., Dazai S., Sekino H., Higuchi H. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1978, v. 82, № 2, p. 707–715.
67. Abiko T., Onodera I., Sekino H. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, v. 28, № 5, p. 1629–1633.
68. Bovermann G., Rautenstrauch H., Seybold G., Jung G. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1982, B. 363, № 10, S. 1187–1202.
69. Steiner W., Niederwieser A. *Clin. chim. acta*, 1979, v. 92, № 3, p. 431–441.
70. Szymanowicz A., Malgras A., Randoux A. *Biochim. et biophys. acta*, 1979, v. 586, № 2, p. 253–262.
71. Szymanowicz A., Malgras A., Legentil J.-P., Poulin G., Randoux A., Borel J.-P. *Revue intern. rhumatol.*, 1982, v. 12, № 3, p. 175–180, 185–189.
72. Mundy G. R., De Martino S., Rowe D. W. *J. Clin. Invest.*, 1981, v. 68, № 4, p. 1102–1105.
73. Gunja-Smith Z., Boucek R. J. *Biochem. J.*, 1981, v. 193, № 3, p. 915–918.
74. Nützenadel W., Schwarze E. *Eur. J. Fediat.*, 1982, v. 138, № 1, p. 97.
75. Сахибов А. Д., Салихова Н. Н., Мургазина Н. Н., Мамин О. А., Суванов Р. В кн.: Совр. проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии (Тез. Респ. конференции, 18–19 ноября 1982 г.). Ташкент, 1982, с. 65–67.
76. Hanicki Z., Cichocki T., Sarnicka-Keller M. *Przegl. Lek.*, 1981, v. 38, № 3, p. 321–324.
77. Cortes P., Potter E. V., Kwaan H. C. J. *Lab. Clin. Med.*, 1973, v. 82, № 4, p. 377–384.
78. Hall C. L., Blainey J. D., Gaffney I. J. *Nephron*, 1979, v. 23, № 1, p. 6–9.
79. Пелешук А. П., Белицкая Г. А., Ена Я. М., Дранник Г. Н. *Врачебное дело*, 1979, № 8, с. 1–5.
80. Saldeen T. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1982, v. 384, p. 319–331.
81. Ахрем А. А., Голубович В. П., Курнарский Л. И., Галактионов С. Г. В кн.: V Всес. симпозиум по химии и физике белков и пептидов. Баку, 1980, с. 182.
82. Laudano A. P., Doolittle R. F. *Biochemistry*, 1980, v. 19, № 5, p. 1013–1019.
83. Belew M., Gerdin B., Larsson L.-E., Lindberg G., Ragnarsson U., Saldeen T., Wallin R. *Biochim. et biophys. acta*, 1980, v. 632, № 1, p. 87–94.
84. Галактионов С. Г., Цейтин В. М., Шибут В. П., Николаичук В. В., Михнева Л. М. *Биофизика*, 1983, т. 28, вып. 2, с. 212–213.
85. Николаичук В. В., Галактионов С. Г., Цейтин В. М., Михнева Л. М. *Биоорганическая химия*, 1983, т. 9, № 1, с. 33–35.
86. Belew M., Gerdin B., Lindberg G., Porath J., Saldeen T., Wallin R. *Biochim. et biophys. acta*, 1980, v. 621, № 2, p. 169–178.
87. Takaki A., Jamaguchi T., Ohsato K. *Thromb. Diathes. Hemorrh.*, 1974, v. 32, № 3, p. 350–355.

88. Wallin R., Belew M., Gerdin B., Saldeen T. *Thromb. Res.*, 1980, v. 19, № 3, p. 441–445.
89. Kopeć M. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1978, v. 59, № 1, p. 1–7.
90. Kopeć M., Latallo Z. S. In: *Fibrinolytics and antifibrinolytics*/Ed. Markwardt F. *Hand Exper. Pharm.*, v. 46. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1978, p. 81–106.
91. Sueishi K., Nanno S., Tanaka K. *Thromb. Haemostas.*, 1981, v. 45, № 1, p. 90–94.
92. Wallin R., Belew M., Ohlsson K., Saldeen T. *Thromb. Haemostas.*, 1981, v. 46, № 1, p. 52–60.
93. Buczko W., Józefów D., Ostaszewska-Puchajda B. *Acta med. Pol.*, 1979, v. 20, № 5, p. 173–179.
94. Sobaniec W., Buczko W., Moniuszko-Jakonik J. *Acta Neurobiol. Exp.*, 1975, v. 35, № 1, p. 93–101.
95. Buczko W., Tarasiewicz S. *Acta med. Pol.*, 1976, v. 17, № 2, p. 111–117.
96. Zarębski M., Sobaniec W., Moniuszko-Jakonik J., Maćkowiak J. *Acta Neurobiol. Exp.*, 1976, v. 36, № 3, p. 373–380.
97. Elliott D. F., Horton E. W., Lewis G. P. *Biochem. J.*, 1961, v. 78, № 1, p. 60–65.
98. Arakawa K., Yuki M., Ikeda M. *Biochem. J.*, 1980, v. 187, № 3, p. 647–653.
99. Arakawa K., Ikeda M., Fukuyama J., Sakai T. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1976, v. 42, № 3, p. 599–602.
100. Sealey J. E., Atlas S. A., Laragh J. H., Ozo N. B., Ryan J. *Hypertension*, 1979, v. 1, p. 179–189.
101. Sonenberg N., Wilchek M., Zamir A. *Eur. J. Biochem.*, 1977, v. 77, № 2, p. 217–222.
102. Чупенс Г. Н. В кн.: Структура и функции низкомолекулярных пептидов. Рига: Зинатне, 1980, с. 11–124.
103. Галактионов С. Г., Николаичик В. В., Цейтун В. М., Михнева Л. М. В кн.: I Всес. биофиз. съезд (Тез. докл. стендовых сообщ.). М., 1982, т. 3, с. 67.
104. Fridkin M., Gottlieb P. *Mol. and Cell. Biochem.*, 1981, v. 41, № 1, p. 73–97.
105. Beddel C. R., Clark R. B., Hardy G. W. *Proc. Roy. Soc.*, 1977, v. B198, № 1132, p. 249–265.
106. Magnusson S. In: *Plasma Proteins*/Eds Blombäck B., Hanson L. A. Chichester – New York – Brisbane – Toronto: John Wiley, 1979, p. 254–276.
107. Regoli D., Park W. K., Rioux F. *Pharm. Rev.*, 1974, v. 26, № 1, p. 69–123.
108. Галактионов С. Г., Нукифорович Г. В., Чупенс Г. Н., Шендерович М. Д. Ангиотензин. Молекулярные механизмы действия. Рига: Зинатне, 1979.
109. Галактионов С. Г., Голубович В. П., Курнарский Л. И., Цейтун В. М., Азрем А. А. Изв. АН БССР. Сер. хим., 1982, № 2, с. 101–102.
110. Bennett J. P., Hirth K. P., Fuchs E., Sarvas M., Warren G. B. *FEBS Lett.*, 1980, v. 116, № 1, p. 57–61.
111. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембрanoактивные комплексоны. М.: Наука, 1976.
112. Bello J., Bello H. R., Granados E. *Biochemistry*, 1982, v. 21, № 3, p. 461–465.
113. Habermann E. *Science*, 1972, v. 177, № 4046, p. 314–322.
114. Schröder E., Lübke K., Lehmann M., Beetz I. *Experientia*, 1971, v. 27, fasc. 7, p. 764–765.
115. Storm R., Crifo C., Vili V., Guidoni L., Podo F. In: *Dev. Bioph., Res.*/Eds Borsellino A., Omodeo P., Strom R. N. Y.: Plenum Press, 1980, p. 117–130.
116. Knöppel E., Eisenberg D., Wickner W. *Biochemistry*, 1979, v. 18, № 19, p. 4177–4181.
117. Kreil G. *Ann. Rev. Biochem.*, 1981, v. 50, p. 317–348.
118. Mutoh N., Inokuchi K., Mizushima S. *FEBS Lett.*, 1982, v. 137, № 2, p. 171–174.
119. Садыков А. С., Салихов Ш. П., Мухамедиева Ш. Г. Бюл. эксп. биол., 1982, т. 64, № 10, с. 82–83.
120. Соколик А. Н., Михнева Л. М., Кульпина Л. Ф., Анцян Ю. Е. В кн.: Теоретические и экспериментальные вопросы процессов переноса в сложных молекулярных и биологических системах (Тез. докл.). Минск: Наука и техника, 1981, с. 51–52.
121. Schlieper P. *Biochim. et biophys. acta*, 1977, v. 464, № 3, p. 448–452.
122. Kafka M. C., Pak C. Y. C. *Biochim. et biophys. acta*, 1969, v. 193, № 1, p. 117.
123. Kafka M. C., Pak C. Y. C. *J. Gen. Physiol.*, 1969, v. 54, № 1, p. 134–143.
124. Юрин В. М., Кудряшов А. П., Галактионов С. Г., Анцян Ю. Е. В кн.: Теоретические и экспериментальные вопросы процессов переноса в сложных молекулярных и биологических системах (Тез. докл.). Минск: Наука и техника, 1981, с. 60.
125. Sakai A. *Okayama Igakkai Zasshi*, 1980, v. 92, № 3/4, p. 463–482 (Chem. Abstr., 1981, v. 94, № 3, p. 69, abstr. № 11359).
126. Bernheim F. *Microbiol. Lett.*, 1980, v. 9, № 33, p. 17–21.
127. Lutz W. *Acta med. Pol.*, 1975, v. 14, № 3, p. 159–170.
128. Мазур Л. И., Николаичик В. В. В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине (Тез. докл. I Всес. конференции, 28–30 июля 1982 г.). Харьков, 1982, с. 244.

Поступила в редакцию
21.III.1983
После доработки
15.VI.1983

PEPTIDES OF THE «MIDDLE MOLECULES» GROUP

GALAKTIONOV S. G., TSEYTIM V. M., LEONOVA V. I.,
NIKOLAICHUK V. V., MIKHNIOVA L. M.

*Minsk Branch of All-Union Research Institute of Genetics and Selection
of Industrial Microorganisms, Minsk; Byelorussian Institute
of Blood Transfusion, Minsk; State Medical Institute, Minsk*

The «middle molecules», endotoxins of peptide nature appearing in biological fluids in several diseases, cause the disorder of many regulatory processes, suppress the functions of blood cells, affect the transport characteristics of cell membranes. The review covers different aspects of formation, structure and numerous biological effects of «middle molecules», including the molecular mechanism of their biological action.