

УДК 612.438 + 612.017.1

НОВЫЙ КЛАСС БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ
МНОГОКЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ — ЦИТОМЕДИНЫ

Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.

Приведены доказательства существования у многоклеточных организмов новой системы биологических регуляторов пептидной природы (цитомединов), которые оказывают специфическое действие на уровне клеточных популяций. Предполагается, что в основе механизма действия цитомединов лежат процессы межклеточного обмена и трансмембранного переноса информационных сигналов. На основании имеющихся сведений излагаются современные представления о значении пептидергической регуляции в развитии многоклеточных систем.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование регуляторных механизмов многоклеточных систем представляет собой одно из важнейших направлений современной биологии. Разработка этого направления даст возможность понять причины индивидуального развития организмов, изучить механизмы дифференцировки и специализации клеток, объяснить принципы регуляции специализированных тканей, обмена и воспроизведения генетической информации. Познание регуляторных механизмов нормального и патологического роста, а также развития клеток позволит более глубоко изучить физиологические процессы, протекающие в многоклеточном организме, и их изменения в условиях патологии.

Считается, что регуляторные механизмы клеток возникли на заре эволюции в результате ингибирующих биохимических реакций [22, 159]. В процессе формирования многоклеточных систем они координировали соотношение клеток различных популяций, а также контролировали их дифференцировку и пролиферацию в ходе развития. Эти механизмы, функционирующие на уровне межклеточных взаимодействий, очевидно, были ведущими в управлении ростом и развитием клеток до становления специализированных регуляторных систем [23]. В процессе совершенствования организмов существенно усложнялась и их структура. Например, появились мембрано-рецепторные, нейромедиаторные и другие виды надклеточных механизмов, интегрирующих функции клеточных популяций на уровне целого организма. Множественность надклеточных регуляторных механизмов предполагает существование универсальных посредников типа циклических нуклеотидов в передаче информационных сигналов в клетки.

Некоторые представления о внутриклеточных регуляторных механизмах эукариотических клеток дают известные в настоящее время гипотезы [16, 74, 84, 86, 132, 152]. Наиболее обоснованы следующие теоретические модели внутриклеточной регуляции функций генов:

1. Гистоны влияют на РНК-полимеразную реакцию путем образования комплексов с ДНК либо изменяют активность РНК-полимеразы и тем самым регулируют синтез РНК [57, 67, 109, 146].

2. Аффинитет гистонов к ДНК зависит от степени их фосфорилирования, метилирования и ацетилирования. Усиление этих процессов ведет

к уменьшению способности гистонов связывать ДНК, что в свою очередь вызывает увеличение ее активности [56, 114, 115].

3. Кислые ядерные белки специфически регулируют транскрипцию и репликацию ДНК. Дерепрессия ДНК под влиянием кислых ядерных белков активирует транскрипцию РНК [20, 59, 68, 110, 132]. Имеются и другие гипотезы, однако ни одна из них не является общепризнанной.

Таким образом, разнообразные механизмы регуляции (нервные, гормональные, медиаторные, внутриклеточные), несмотря на многоуровневую иерархию, выполняют в принципе единую задачу в многоклеточном организме, а именно координацию обмена и воспроизведения генетической информации. Ряд отечественных авторов развивают идеи о существовании специальных систем многоуровневой генной регуляции [12, 23, 24, 29]. Однако на сегодняшний день сведений о координирующих системах многоклеточного организма недостаточно для того, чтобы объяснить процессы роста, развития, специализации клеток, а также их взаимодействие и совместное функционирование. При последующем изложении материала мы также сочли возможным использовать такое обобщающее понятие, как биологическая регуляция (или биорегуляция), которое объединяет все механизмы (надклеточные, межклеточные и внутриклеточные), регулирующие обмен и воспроизведение генетической информации в многоклеточном организме. Настоящая работа не ставит своей целью рассмотреть все уровни биорегуляции многоклеточных систем. Основная задача работы заключается в анализе фактического материала о молекулярных механизмах межклеточной регуляции и в изложении сведений о новом классе биорегуляторов межклеточных взаимодействий — цитомединах [39].

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

По данным электронной микроскопии, между мембранами соприкасающихся клеток всегда имеется так называемое межклеточное пространство, представляющее собой щель в несколько сотен ангстремов [48]. Существование межклеточного пространства характерно для всех контактирующих клеток, которые в этих условиях сохраняются как самостоятельные единицы. Тем не менее в однородной популяции, как правило, поддерживается постоянное количество клеточных элементов. Это объясняется явлением контактного торможения, которое заключается в изменении скорости пролиферации клеток в зависимости от их плотности в определенном объеме. Известно также, что одиночные клетки или небольшие группы клеток не в состоянии создать условия, необходимые для их дифференцировки [88, 102, 156]. Эти и другие факты указывают на взаимодействие отдельных клеток в популяции. Можно полагать, что такая согласованность представляет собой результат биологической регуляции многоклеточной системы.

Рассмотрим некоторые механизмы межклеточных взаимодействий, которые могут иметь важное значение в передаче регуляторных сигналов от клетки к клетке, и пути передачи молекул — наиболее вероятных носителей информационных сигналов. Хорошо известно, что в физиологических условиях некоторые виды коммуникаций между клетками осуществляются с помощью плотных контактов, носящих название щелевых мостиков, или соединений [5, 32]. Установлено, что через гидрофильные каналы щелевых мостиков из клетки в клетку поступают различные ионы и молекулы с молекулярной массой до 10 тыс. дальтон [71, 112, 113, 118, 134, 137]. Однако, по некоторым данным, при использовании красителей для изучения мостиковой проницаемости могут быть допущены существенные ошибки в оценке получаемых результатов [71]. Имеются достаточно убедительные доказательства того, что макромо-

лекулы не транспортируются по щелевым мостикам [136]. В связи с этим в настоящее время невозможно сделать окончательные выводы о значении щелевых мостиков в переносе информационных молекул и степени их участия в биорегуляции многоклеточных систем.

Проблема представляется сложной ввиду того, что до настоящего времени не установлена природа межклеточных информационных молекул. Есть данные, что такие биорегуляторы, как эмбриональные индукторы, некоторые пептидные гормоны и факторы роста, обладают трансмембранным действием. Еще в процессе формирования яйцеклетки в ее протоплазму поступают информационные молекулы, необходимые для развития зародыша [19]. В ходе созревания яйцеклетки синтезируются эмбриональные индукторы, играющие важную роль в начальных процессах органогенеза [30]. Установлено, что они имеют белковую природу и определяют направление клеточной дифференцировки [150, 160]. По некоторым данным, действие эмбриональных индукторов на клетки не опосредуется циклическими нуклеотидами [103]. Из куриных зародышей был получен высокоочищенный кислый белок с молекулярной массой ~ 30 тыс. дальтон, названный вегетализирующим фактором [150]. При действии на эктодерму гастролы тритонов он индуцирует комплекс мезодермальных и эктодермальных тканей. Следует отметить, что в эмбриональном периоде клетки имеют достаточно большое количество щелевых мостиков, что указывает на возможное участие этих структур в перемещении информационных молекул [32].

Биорегуляторы, влияющие на процессы роста и развития, широко распространены в тканях многоклеточного организма. К наиболее известным регуляторам такого рода относятся кейлоны — эндогенные тканеспецифические ингибиторы пролиферативной активности клеток. Теория кейлонной регуляции основывается на принципе управления ростом ткани с помощью отрицательной обратной связи [155]. Кейлоны были обнаружены сначала в эпидермисе мышей [76, 78], а впоследствии и в других тканях [77]. Предполагают, что в регуляции пролиферативной активности эпидермиса принимают участие два ингибитора: G_1 -кейлон, препятствующий входу клеток в фазу синтеза ДНК, и G_2 -кейлон, препятствующий вступлению клеток в митоз [96]. Как установлено, G_1 - и G_2 -кейлон различаются по ряду физико-химических свойств [82, 121]. Гудвин [18] выдвигает гипотезу, согласно которой образование G_1 -кейлona определяется активацией специальных кейлонных генов в опероне, контролирующем дифференцировку клетки, а образование G_2 -кейлona — активацией генов в опероне, управляющем клеточным циклом. Имеются также данные, свидетельствующие, что посредниками внутриклеточных процессов, связанных с регулирующим действием кейлонов, служат циклические нуклеотиды [120].

Попытки получить высокоочищенные и гомогенные препараты кейлонов пока безуспешны. Если раньше предполагали, что кейлоны принадлежат к гликопротеидам с молекулярной массой 25—30 тыс. дальтон [79], то, по последним данным, некоторые из этих факторов представляют собой кислые гликопептиды с молекулярной массой не более 5 тыс. дальтон [108]. В связи с этим существует предположение, что в обычных условиях кейлон связан с носителем типа тРНК с молекулярной массой ~ 25 тыс. дальтон [107].

Изучение кейлонов, содержащихся в циркулирующих клетках, представляет особый интерес для понимания механизмов саморегуляции клеточных популяций. Так, известно, что кейлон, выделенный из гранулоцитов крови, в культуре клеток костного мозга ингибирует включение 3H -тимидина только в предшественники гранулоцитов, не влияя при этом на другие ростки [141], а эритроцитарный кейлон ингибирует синтез ДНК только в эритроблестах костного мозга и не изменяет включения 3H -тимидина в ДНК миелоидных и лимфоидных клеток [69]. Тканеспе-

цифические лимфоцитарные кейлоны были выделены практически из всех органов и тканей лимфоидной системы различных видов животных [45, 63]. Например, экстракт из лимфатических узлов, содержащий кейлоны, вызывал подавление синтеза ДНК только в лимфоцитах, но не в гранулоцитах или эритроцитарном ростке костного мозга [119]. В настоящее время нет доказательств, что пролиферация Т- и В-лимфоцитов регулируется различными кейлонами. Однако существует предположение, что каждая популяция лимфоцитов имеет собственные эндогенные ингибиторы митотической активности [45].

Исходя из краткого обзора литературы, подтверждающего кейлонную теорию управления ростом тканей, можно заключить, что пока имеется недостаточно сведений о межклеточной регуляции процессов пролиферации. Тем более, что признание кейлонов в качестве единственных факторов саморегуляции клеточных популяций не позволяет объяснить сложные механизмы межклеточных взаимодействий. По-видимому, дальнейший прогресс в этой области будет зависеть от получения высокоочищенных кейлонов, определения их структуры и изучения механизма действия.

Наряду с кейлонами большой интерес для исследования тканеспецифических процессов биорегуляции представляют макромолекулярные гормоны, регуляторы роста и так называемые адгезионные факторы. Сведения литературы о механизмах регулирующего действия гормонов и факторов роста весьма противоречивы. В соответствии с имеющимися представлениями о вторичных посредниках передачи информационных сигналов можно сформулировать несколько гипотез, объясняющих специфическую активацию биосинтеза при участии цАМФ:

1. Активация транскрипции начинается в процессе взаимодействия цАМФ со специфическим цАМФ-связывающим белком. Этот комплекс через цАМФ соединяется с ДНК вблизи промоторной зоны оперона, обеспечивая тем самым прикрепление к ней РНК-полимеразы [60, 131].

2. Увеличение внутриклеточного содержания цАМФ вызывает перемещение внутрь клетки мембранных протеинкиназ, обладающих субстратной специфичностью. Эти протеинкиназы специфически взаимодействуют с каким-либо внутриклеточным субстратом и изменяют функциональное состояние клетки [149, 151].

3. цАМФ активирует внутриклеточные регуляторные протеины, которые воздействуют на протеинкиназы, специфически изменяющие функциональное состояние клетки [6, 94].

Важное значение в регуляции функций клеток имеет соотношение концентраций цАМФ и цГМФ. Предполагают, что увеличение этого соотношения служит сигналом для дифференцировки клетки, а уменьшение — для пролиферации [104, 154]. Однако результаты ряда исследований не согласуются с представлениями о роли циклических нуклеотидов в передаче информационных сигналов, поступающих в результате действия на клетки-мишени пептидных гормонов и факторов роста. В многочисленных работах показана способность этих пептидов проникать внутрь соответствующих клеток и накапливаться в субклеточных фракциях. Трансмембранное действие установлено для гипоталамических рилизинг-гормонов [105], тропных гормонов гипофиза [58, 62, 65, 83, 126], инсулина [92, 99, 101], глюкагона [64], эпидермального фактора роста [81, 111, 123], фактора роста нервов [116, 161] и некоторых других. В связи с этим высказывается предположение, что в качестве посредника в клетке действует сам гормон, фактор роста или продукты их внутриклеточного преобразования [27, 98, 100, 148].

Особенность адгезионных факторов (контактинов) заключается в тканеспецифическом влиянии на прочность межклеточных контактов [5]. Контактины были получены из ткани печени и легкого крыс [31, 33]. Однако их роль в регуляции межклеточных взаимодействий и механизмы действия практически не изучены.

В последние годы большое внимание уделяется регуляторным пептидам, содержащимся в различных специализированных тканях организма (нервной, иммунной, кишечной и др.) и принимающим участие в межклеточной сигнализации. Предполагают, что существует система пептидных регуляторов, способных осуществлять специфическую связь малых групп клеток между собой и тем самым влиять на их функциональную активность [8, 9, 51]. Считается, что эти пептиды несут от клетки к клетке определенную информацию, записанную с помощью соответствующей последовательности аминокислот [7, 51].

Регуляторные пептиды обладают широким спектром биологической активности, что указывает на важное значение этих молекул в координации функций многоклеточной системы. Рассмотрим более подробно вопрос о полифункциональности регуляторных пептидов. Из обширной группы этих веществ наиболее подробно изучены нейропептиды (вазопрессин, окситоцин, либерины и статины, фрагменты АКТГ, энкефалины, эндорфины и их производные). Как известно, они влияют на память, обучение, поведение, эмоции, болевую чувствительность, терморегуляцию, кровяное давление, функции желез и других органов [9, 70, 89, 124, 145, 153, 157]. Многие авторы считают, что регулирующее действие нейропептидов на клетки связано с их влиянием на проводимость нервных окончаний и модуляцией эффектов нейромедиаторов типа моноаминов [66, 87, 128, 143, 147]. Например, эндокринные эффекты энкефалинов связывают с модуляцией ими дофаминергической регуляции на гипоталамо-гипофизарном уровне [140].

В связи с тем, что механизмы полифункциональности нейропептидов не изучены, в настоящее время не представляется возможным оценить полностью значение этой группы физиологически активных веществ в интеграции функций многоклеточного организма. В ряде работ приводятся факты, свидетельствующие об участии эндогенных пептидов в межсистемной регуляции. Установлено, что некоторые нейропептиды присутствуют в значительном количестве в коже и кишечнике [14, 72, 97, 127]. К числу общих пептидов для мозга и желудочно-кишечного тракта относят энкефалины, субстанцию Р, соматостатин, вазоактивный кишечный пептид, нейротензин, гастрин, холецистокинин [127, 133]. В свою очередь обнаруженные в экстрактах мозга кишечные пептиды, как предполагают, выполняют нейромедиаторные функции, что сближает их с группой нейропептидов [75, 93, 133, 142]. Получены также данные, свидетельствующие, что физиологически активные вещества кишечника участвуют в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы [50].

Другой пример подобной межсистемной регуляции — пептидная связь нервной и иммунной систем организма. Установлено регулирующее влияние физиологически активных веществ гипоталамуса и нейропептидов на функциональную активность лимфоидной ткани [26, 34, 122]. Наряду с этим отмечено действие некоторых иммунорегулирующих пептидов, продуцируемых тимусом и костным мозгом, на функциональную активность различных отделов головного мозга [15, 21, 47, 138]. В головном мозге также обнаружены вазоактивные пептиды — брадикинин, ренин, ангиотензин и др. [135, 145].

В ряде работ рассматривается общебиологическое значение регуляторных пептидов, которое, как полагают, заключается в согласовании функций клеточных популяций на различных уровнях организма [8, 46, 55]. С этой точки зрения в многоклеточном организме должна существовать полифункциональная пептидергическая система, интегрирующая различные популяции клеток в единое целое. Не исключено, что в ближайшее время в различных тканях многоклеточного организма будут выявлены общие группы регуляторных пептидов.

Вопрос о внутриклеточных посредниках для регуляторных пептидов окончательно не решен. Увеличение содержания циклических нуклеоти-

Сравнительная характеристика информационных молекул межклеточных взаимодействий

Группа веществ	Природа веществ	Влияние на клетки			Механизм передачи информации		Уровень регуляции	
		тканеспецифичность	функциональные изменения	цитодифференцировка	мембранорецепторный	трансмембранный	межклеточный	межсистемный
Эмбриональные индукторы	Пептиды	—	—	+	—	+	+	—
Факторы роста	То же	+	—	+	—	+	+	—
Кейлоны	Гликопептиды	+	—	+	+	—	+	—
Пептидные гормоны	Пептиды	—	+	—	+	+	—	+
Регуляторные пептиды	То же	—	+	—	+	+	+	+

Примечание. «+» — наличие данного признака; «—» — отсутствие данного признака или не исследовано.

дов в соответствующих клетках происходит при воздействии гипоталамических пептидов [28, 117], АКТГ и его фрагментов [158], субстанции Р [95, 125] и вазоактивного кишечного пептида [73]. Наряду с этим имеются факты, свидетельствующие об отсутствии связи эффектов регуляторных пептидов с системой циклических нуклеотидов [85].

Таким образом, можно считать доказанным участие различных макромолекул в регуляции межклеточных взаимодействий. В табл. 1 сравниваются наиболее изученные биорегуляторы, участвующие в межклеточных взаимодействиях. Как следует из приведенных данных, информационный обмен между клетками происходит при непосредственном участии веществ пептидной природы. Однако ни одна из приведенных групп информационных молекул не характеризуется всеми свойствами, которые являются необходимыми для биорегуляторов многоклеточной системы. Последние должны обладать тканеспецифичностью и трансмембранным действием, способностью сохранять и переносить специфическую информацию, а также участвовать как в межклеточной, так и в межсистемной регуляции. В связи с этим можно предполагать либо о существовании комплексов пептидов, каждый из которых имеет определенное регулирующее действие, либо о существовании неизвестных ранее физиологически активных веществ с перечисленными свойствами.

ВЫДЕЛЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИТОМЕДИНОВ

На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований (1973—1978 гг.) нами было выдвинуто предположение, согласно которому в организме имеется система биологических регуляторов, осуществляющих перенос специфической информации, необходимой для нормального функционирования, развития и взаимодействия клеточных популяций [40]. В процессе дальнейшей работы, проведенной нами [39] в этом направлении, сформировались представления о новом классе информационных молекул — цитомединах. Термин «цитомедин» образован от греческого слова *χῆτος* — клетка и латинского *mediator* — посредник и введен для обозначения пептидных медиаторов, специфически регулирующих процессы развития и взаимодействия клеточных популяций в организме, а также для выделения этих веществ из общей группы регуляторных пептидов.

Первоначально физиологически активные вещества, названные впоследствии цитомединами, были обнаружены в ткани головного мозга. Методом кислотной экстракции с последующей гельхроматографией из гипоталамической области мозга были выделены биологические регуляторы, которые оказывали выраженное влияние на защитные функции организма, гемопоэз и репродуктивную систему [13, 34, 53]. Эти вещества представляли собой пептиды с молекулярной массой ~ 10 тыс. дальтон и обладали способностью индуцировать процессы дифференцировки в популяции клеток, локализуемой в той области гипоталамуса, из которой они были выделены [54]. Однако цитомедины можно получать из клеток различного происхождения, используя кислотную экстракцию и некоторые способы очистки и фракционирования пептидов [38, 39, 43].

В настоящее время наиболее полно изучены состав, физико-химические свойства и функциональная активность цитомединов, выделенных из органов и тканей лимфоидной системы [37, 38, 39, 41]. Как установлено, эти регуляторы представляют собой пептиды основного характера с молекулярной массой от 2 до 10 тыс. дальтон. В процессе изучения функциональной активности цитомединов, выделенных из ткани тимуса, костного мозга и лимфоцитов крови животных, были выявлены некоторые принципы пептидной межклеточной регуляции и доказана специфичность действия веществ в отношении клеточных популяций, являющихся исходным материалом для их получения [39, 41]. Биологическая активность цитомединов изучалась в культуре лимфоидных клеток тимуса, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и крови морских свинок, а также костного мозга и крови здоровых людей [39, 41, 42]. После инкубации клеток с исследуемыми веществами в концентрации от 10^3 до 10^{-8} мкг/мл оценивались экспрессия мембранных рецепторов Т- и В-лимфоцитов в реакциях розеткообразования с эритроцитами и их функциональная активность в реакции бласттрансформации. Кроме того в популяции лимфоцитов крови человека иммунофлуоресцентным методом с моноклональными антителами ОКТ3, ОКТ4 и ОКТ8 определялось количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а с антителами против классов иммуноглобулинов (А, G, М) — содержание VIg^+ -лимфоцитов и соответствующих субпопуляций этих клеток. Было установлено, что цитомедины тимуса, костного мозга и лимфоцитов крови обладают различной биологической активностью и действуют тканеспецифически на определенных этапах дифференцировки лимфоидных клеток [39, 41]. Таким образом, каждая субпопуляция лимфоцитов находится под контролем пептидных медиаторов, продуцируемых различными органами и клетками иммунной системы. Наряду с этим возрастание плотности специфических рецепторов Т- и В-лимфоцитов под влиянием соответствующих цитомединов сопровождается увеличением внутриклеточного уровня цАМФ и уменьшением содержания цГМФ, а подавление экспрессии рецепторов Т- и В-лимфоцитов — противоположными изменениями в системе цАМФ и цГМФ [41, 42]. По-видимому, соотношение циклических нуклеотидов служит отражением процесса дифференцировки, происходящего в индуцируемых клетках. Результаты проведенных исследований доказывают принципиальную возможность внутрисистемной регуляции (саморегуляции) количества и функциональной активности популяций лимфоидных клеток (рис. 1). Учитывая распространенность цитомединов в различных тканях организма и их биологические свойства, можно предполагать об универсальности данного механизма регуляции.

При сравнительном изучении биологической активности цитомединов, выделенных из нервной и лимфоидной ткани, были выявлены как принципиальные различия, так и некоторые общие черты в их действии на различные системы и функции организма. Обобщенные результаты

Биологическая активность цитомединов, выделенных из различных органов и тканей

Показатель биологической активности	Цитомедины				Ссылка
	тимус	костный мозг	эпифиз	гипоталамус	
Продолжительность жизни мышей	+	Н	+	-	[3, 61]
Дифференцировка стволовых клеток костного мозга	+	О	-	+	[34, 52]
Дифференцировка Т-лимфоцитов и клеточный иммунитет	+	О	+	-	[3, 44, 61]
Дифференцировка В-лимфоцитов и гуморальный иммунитет	+	+	+	-	[10, 11, 44]
Опухолевый рост	-	Н	-	О	[2, 61]
Гемокоагуляция	-	+	-	+	[25, 49, 53]
Стресс	-	Н	-	+	[2, 17, 36]

Примечание. «+» — стимуляция (увеличение), «-» — угнетение (уменьшение), О — не влияет, Н — не исследовано.

сравнительного изучения цитомединов в одинаковых экспериментальных моделях представлены в табл. 2. Эти сведения в некоторой степени подтверждают выраженную специфичность действия исследованных

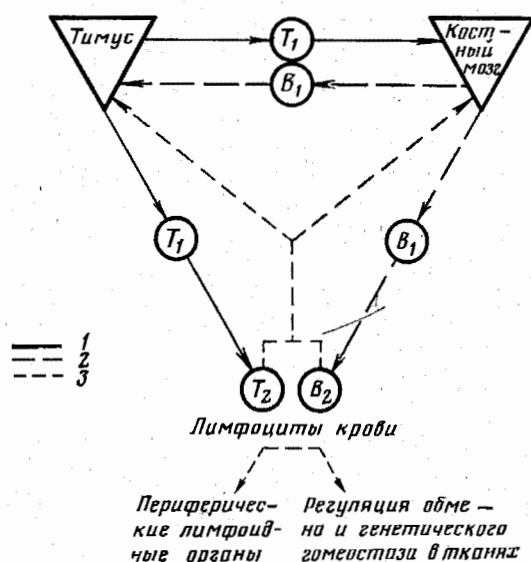


Рис. 1. Схема межклеточной регуляции лимфоидной системы с участием цитомединов [39]. 1 — тимус, 2 — костный мозг, 3 — лимфоциты. Т₁, Т₂, В₁, В₂ — субпопуляции лимфоцитов

медиаторов в отношении различных систем многоклеточного организма, а также дают представление о широте спектра их биологической активности.

РОЛЬ ЦИТОМЕДИНОВ В СИСТЕМЕ БИОРЕГУЛЯЦИИ

Определение роли цитомединов в биорегуляции многоклеточного организма и изучение их функциональной активности в условиях патологии представляются одними из наиболее важных вопросов. В качестве теоретической модели мы предлагаем одну из возможных схем единой системы биорегуляции многоклеточного организма с участием

цитомединов. В соответствии с данной гипотезой проявления жизни рассматриваются как постоянно развивающийся процесс обмена и воспроизведения генетической информации, возникающий в результате диалектического взаимодействия генов и факторов их регуляции. Согласно рис. 2, любая информация, как поступающая в организм, так и ответная, контролируется системой биорегуляции, сохраняющей высокую степень стабильности функционирования генов у многоклеточных организмов. Следовательно, главная задача системы биорегуляции заключается в управлении генетическим гомеостазом и защитными функциями (иммунитетом, гемостазом, репаративными и адаптационными процессами), имеющими, по-видимому, общие регуляторные механизмы. В свою очередь информация об изменениях окружающей среды служит фактором, который индуцирует трансформацию, необходимую для сохранения определенного уровня функциональной активности клеток. Поэтому есть основания предполагать, что взаимодействие генома с информационными молекулами имеет важное значение как для сохранения генетического гомеостаза, так и для дальнейшего развития клеток, связанного с приобретением ими новых функциональных свойств.

По нашим представлениям, цитомедины относятся к медиаторному звену системы биорегуляции и участвуют в механизме межгенных взаимодействий на уровне популяций специализированных клеток. Возможно, что с помощью цитомединов поддерживается определенное соотношение клеток, находящихся на различных стадиях развития, а получаемая с ними информация представляет собой иницирующий фактор

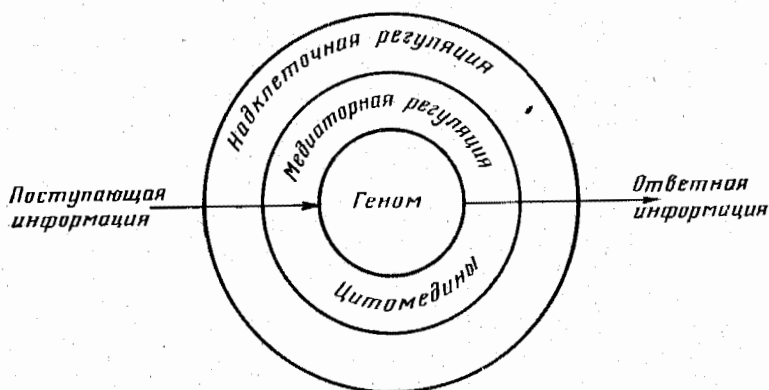


Рис. 2. Система биорегуляции многоклеточного организма

дальнейшей цитодифференцировки. Это согласуется с современными представлениями об избирательной активации генов, лежащей в основе развития клеток [23, 24, 152].

Каковы возможные внутриклеточные механизмы действия цитомединов в соответствии с новыми данными об интернализации пептидных регуляторов [27] и приведенным выше фактическим материалом? По-видимому, цитомедины, как и другие пептидные регуляторы, проникая внутрь клетки, взаимодействуют с геномом и таким образом регулируют его функциональную активность. Следовательно, в процессе регулирующего действия цитомединов могут участвовать три взаимосвязанных механизма: 1) трансмембранный, способствующий движению цитомедина внутрь клетки. При этом, по-видимому, изменяется плотность специфических мембранных рецепторов; 2) биоэнергетический, представляющий собой внутриклеточное энергетическое звено, включение которого сопряжено с изменением содержания циклических нуклеотидов; 3) эпи-

генетический, участвующий в передаче информационного сигнала с медиатора на геном. Согласно принципиальной схеме (рис. 3), цитомедины посредством трансмембранного переноса информации регулируют клетки, находящиеся на определенных стадиях дифференцировки. В таком варианте нельзя исключить и непосредственное взаимодействие пептидов с нуклеиновыми кислотами.

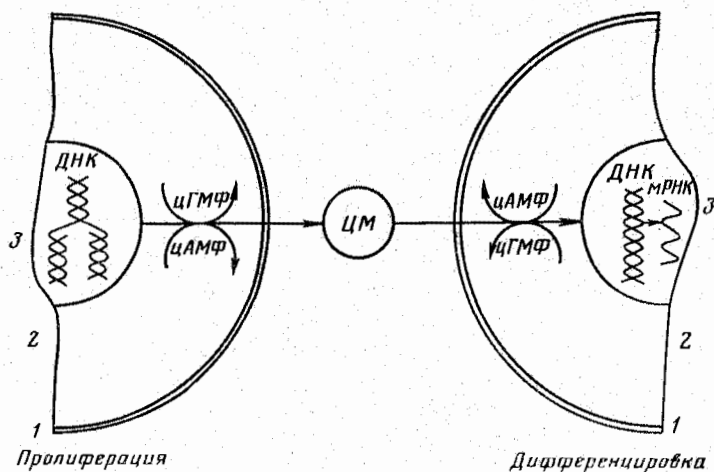


Рис. 3. Схема механизма действия цитомединов (ЦМ). 1 — мембрана клетки, 2 — цитоплазма, 3 — ядро

Нарушение медиаторной регуляции и соответственно переноса специфической информации ведет к развитию патологии межклеточных коопераций, что неизменно сопровождается снижением устойчивости организма к повреждающим факторам. В качестве примера можно указать на некоторые данные о нарушении медиаторной регуляции при опухолевом росте. Предполагается, что опухолевые клетки теряют способность синтезировать эндогенные регуляторы роста [118]. На поверхности таких клеток содержится меньше рецепторов к регуляторам роста, чем на поверхности нормальных клеток [139]. Установлено, что злокачественные клетки имеют низкий уровень цАМФ [80, 106, 129, 144], представляющий собой, как предполагают, основной контрольный механизм контактного ингибирования клеток и триггер процессов дифференцировки [129, 130]. Наряду с этим некоторые цитомедины обладают выраженной противоопухолевой активностью и способны повышать внутриклеточное содержание цАМФ [1, 3, 35, 42, 91]. Можно предположить, что при опухолевой трансформации в клетках нарушается выработка соответствующих цитомединов.

Большой интерес представляет также возможность активации с помощью цитомединов клеточных популяций, подвергающихся инволюции в процессе старения организма. Так, установлено, что цитомедины, выделенные из эпифиза и тимуса, наряду с повышением противоопухолевой резистентности способствуют существенному увеличению продолжительности жизни животных [3, 4, 61, 90]. Таким образом, по имеющимся данным, характеризующим действие цитомединов в условиях патологии, можно судить о перспективности этого направления исследований для медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что изучение функциональной активности и механизмов действия цитомединов открывает путь к решению ряда теоретических и практических проблем в области биологии многоклеточ-

ных систем. Предпосылкой для этого могут стать сформировавшиеся представления о регуляции генетической активности, связанной с межклеточным обменом и трансмембранным переносом биорегуляторов типа цитомединов, обладающих тканеспецифическим генотропным действием. С помощью таких веществ клетки в состоянии обмениваться информацией, поступающей из окружающей среды или от других клеток. При этом получаемая информация служит стимулом к дальнейшему развитию клеток и приобретению ими новых свойств, необходимых для сохранения генетического гомеостаза и адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды. В норме цитомедины регулируют физиологические процессы, связанные с защитными функциями и развитием организма, — репаративные процессы, клеточные иммунные реакции, гемопоэз, гемокоагуляция, репродуктивные функции организма и ряд других. Важным представляется также изучение действия цитомединов при патологии, связанной с нарушением межклеточных взаимодействий в организме. Таким образом, разработка данного направления наряду с решением важнейших теоретических проблем биологической регуляции позволяет наметить новые подходы к лечению некоторых заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н., Данецкая Е. В., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Докл. АН СССР, 1980, т. 250, № 6, с. 1485.
2. Анисимов В. Н., Мирецкий Г. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1982, № 7, с. 80.
3. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Докл. АН СССР, 1982, т. 263, № 3, с. 742.
4. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Дильман В. М. Докл. АН СССР, 1973, т. 213, № 2, с. 483.
5. Архипенко В. И., Маленков А. Г. (ред.). Структура и функции межклеточных контактов. Киев: Здоров'я, 1982. 168 с.
6. Ашмарин И. П. Биохимия, 1973, т. 38, № 5, с. 1108.
7. Ашмарин И. П. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 1979, т. 15, № 3, с. 278.
8. Ашмарин И. П. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 1982, т. 18, № 1, с. 3.
9. Ашмарин И. П., Еропкин М. Ю., Ковалева Т. А., Рожанец В. В. Мол. биол., 1978, т. 12, № 5, с. 965.
10. Белокрылов Г. А., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Софронов Б. Н. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1976, № 2, с. 202.
11. Белокрылов Г. А., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1980, № 3, с. 97.
12. Бердышев Г. Д., Дуброва Ю. Е., Карпенчук К. Г. Строение, функции и эволюция генов. Киев: Наукова думка, 1980. 216 с.
13. Блинова Г. С., Буракова Ж. А., Липис С. М., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Тез. докл. XIII Всесоюз. съезда акуш.-гинекол. М., 1976, с. 303.
14. Булгаков С. А., Рощина Г. М., Бобков А. И., Виноградов В. А., Смагин В. Г., Уголев А. М. Докл. АН СССР, 1982, т. 266, № 4, с. 1017.
15. Виноградов В. М., Гречко А. Т., Спивакова Р. П., Басиева Т. С., Сумина Э. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Тез. докл. V Всесоюз. симп. по целенаправл. изыск. физиол. акт. в-в. Рига, 1983, с. 61.
16. Георгиев Г. П. Мол. биол., 1970, т. 4, № 1, с. 27.
17. Гринцевич И. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. нейроэндокринолог. Иваново, 1982, с. 33.
18. Гудвин Б. Аналитическая физиология клеток и развивающихся организмов. М.: Мир, 1979. 288 с.
19. Дэвидсон Э. Действие генов в раннем развитии. М.: Мир, 1972. 343 с.
20. Ельцина Н. В. Успехи соврем. биол., 1979, т. 87, № 1, с. 3.
21. Киселев И. М., Белокрылов Г. А. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1982, № 10, с. 15.
22. Козлов А. П. В кн.: Солёностные адаптации водных организмов. Исследования фауны морей. Т. 17 (25). Л., 1976, с. 237.
23. Конохов Б. В. Успехи соврем. биол., 1973, т. 76, № 2, с. 171.
24. Корочкин Л. И. Взаимодействие генов в развитии. М.: Наука, 1977. 280 с.
25. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Молчанова Н. Л., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пробл. эндокринолог., 1982, № 4, с. 77.
26. Кукайн Э. М., Муценице Р. К., Клуша В. Е. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1982, № 8, с. 79.
27. Кусень С. И. Успехи соврем. биол., 1982, т. 94, № 3 (6), с. 376.
28. Леви Дж. (ред.). Взаимодействие гормонов с рецепторами. М.: Мир, 1979. 432 с.

29. Лопашов Г. В. В кн.: Клеточная дифференцировка и индукционные механизмы. М.: Наука, 1965, с. 242.
30. Лопашов Г. В., Хоперская О. А. Онтогенез, 1977, т. 8, № 6, с. 563.
31. Маленков А. Г., Модянова Е. А., Ямскова В. П. Биофизика, 1977, т. 22, № 1, с. 156.
32. Мелло де У. К. (ред.). Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1980. 255 с.
33. Модянова Е. А., Маленков А. Г., Шабад Л. М. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1977, № 8, с. 193.
34. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Эксперим. хирург. и анестезиол., 1973, № 1, с. 19.
35. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Эксперим. хирург. и анестезиол., 1974, № 1, с. 34.
36. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Эксперим. хирург. и анестезиол., 1974, № 2, с. 49.
37. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Докл. АН СССР, 1978, т. 240, № 4, с. 1004.
38. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Биохимия, 1981, т. 46, № 9, с. 1652.
39. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Докл. АН СССР, 1981, т. 261, № 1, с. 235.
40. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Тез. XVIII Всесоюзн. съезда терапевтов. Т. 1. М.: 1981, с. 78.
41. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Материалы докл. III Всесоюзн. симпозиума. Регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1982, с. 74.
42. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Кожемякин А. Л., Кожемякин Л. А. Вопросы медицинской химии, 1982, № 4, с. 114.
43. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Писарев О. А. Докл. АН СССР, 1977, т. 233, № 3, с. 491.
44. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Супнев Т. К., Серый С. В., Волчек И. А. Изв. АН КазССР, сер. биол., 1983, № 1, с. 78.
45. Окулов В. Б., Колобов А. А. Иммунология, 1981, № 4, с. 12.
46. Осиповский С. А., Полесская М. М. Успехи физиол. наук., 1982, т. 13, № 4, с. 74.
47. Петров Р. В., Дуриня Р. А., Василенко А. М., Решетняк В. К., Михайлова А. А., Захарова Л. А., Брагин Е. О., Кукушкин М. Л. Докл. АН СССР, 1982, т. 265, № 2, с. 501.
48. Поликар А., Бесси М. Элементы патологии клетки. М.: Мир, 1970. 348 с.
49. Степанова Т. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. В кн.: Вопросы физиологии и патологии иммуногенеза и гемостаза. Чита, 1982, с. 62.
50. Уголев А. М. Энтеринная (кишечная гормональная) система. Л.: Наука, 1978. 314 с.
51. Унгар Г. Физиол. человека, 1977, т. 3, № 5, с. 808.
52. Филев Л. В., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1982, № 4, с. 94.
53. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Арушанян Л. Г. Тез. докл. IV Всесоюзн. конф. «Система свертывания крови и фибринолиз». Саратов, 1975, с. 19.
54. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Гринцевич И. И., Кнорре З. Д. Арх. анатом. гистол. и эмбриол., 1977, № 10, с. 100.
55. Шерстнев В. В., Полегаев А. Б., Долгов О. Н. Успехи физиол. наук, 1979, т. 10, № 3, с. 66.
56. Allfrey V. G. Federat. Proc., 1970, v. 24, p. 1447.
57. Allfrey V. G., Littau V. C., Mirsky A. E. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1963, v. 49, p. 414.
58. Amsterdam A., Berkowitz A., Nimrod A., Kohen F. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1980, v. 77, p. 3340.
59. Anderson K. M. Internat. J. Biochem., 1972, v. 3, p. 449.
60. Anderson W. B., Schneider A. B., Emmer M., Perlman R. L., Pastan I. J. Biol. Chem., 1971, v. 246, p. 2929.
61. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Mech. Ageing Develop., 1982, v. 19, p. 245.
62. Ascoli M., Puett D. J. Biol. Chem., 1978, v. 253, p. 4892.
63. Attallah A., Sunshine G., Hunt C., Houck J. Exptl Cell Res., 1975, v. 93, p. 283.
64. Barazzone P., Carpentier J. L., Gorden P., Freychet P., Orci L. Experientia, 1979, v. 35, p. 995.
65. Barazzone P., Lesniak M. A., Gorden P., von Obbergen E., Carpentier J. L., Orci L. J. Cell. Biol., 1980, v. 87, p. 360.
66. Barker J. L., Neale J. H., Smith T. G., Macdonald R. L. Science, 1978, v. 199, p. 1451.
67. Barr G. C., Butler J. A. V. Nature, 1963, v. 199, p. 1170.
68. Baserga R., Stein G. Federat. Proc., 1971, v. 30, p. 1752.
69. Bateman A. E. Cell and Tissue Kinet., 1974, v. 7, p. 451.
70. Belluzzi J., Grant N., Garsky V. Nature, 1976, v. 260, p. 625.
71. Bennett M. V. L. Federat. Proc., 1973, v. 32, p. 65.
72. Bertaccini G. Pharmacol. Rev., 1976, v. 28, p. 127.
73. Borghi C., Nicosia S., Giachetti A., Said S. I. Life Sci., 1979, v. 24, p. 65.
74. Britten R. J., Davidson E. H. Science, 1969, v. 165, p. 349.
75. Bryant M. G., Polak J. M., Modlin I., Bloom S. R., Albuquerque R. H., Pearse A. G. E. Lancet, 1976, v. 1, № 7967, p. 991.
76. Bullough W. S. Biol. Rev., 1962, v. 37, p. 307.
77. Bullough W. S. Biol. Rev., 1975, v. 50, p. 99.
78. Bullough W. S., Laurence E. B. Proc. Roy. Soc. Biol., 1960, v. 151, p. 517.

79. Bullough W. S., Laurence E. B. *Nature*, 1968, v 220, p. 134.
80. Bürk R. R. *Nature*, 1968, v. 219, p. 1272.
81. Carpenter G., Cohen S. J. *Cell Biol.*, 1976, v. 71, p. 159.
82. Chopra D. P., Cherkas L. A., Flaxmann B. A. *Brit. J. Dermatol.*, 1974, v. 90, p. 37.
83. Conn P. M., Conti M., Harwood J. P., Dufau M. L., Caft K J. *Nature*, 1978, v. 274, p. 598.
84. Crick F. H. C. *Nature*, 1971, v. 234, p. 25.
85. Cuello T. M., Emson P., del Fiacco M., Gale J., Iversen L. L., Jessel T. M., Kanazawa I., Paxinos G., Quik M. In: Centrally acting peptides. London: MacMillan, 1978, p. 135.
86. Davidson E. H., Britten R. J. *Quart. Rev. Biol.*, 1973, v. 48, p. 565.
87. Davies J., Dray A. *Nature*, 1976, v. 262, p. 603.
88. Deuchar E. M. *Exptl Cell Res.*, 1970, v. 59, p. 341.
89. Diamond B. J., Borison R. L. *Neurology*, 1978, v. 28, p. 1085.
90. Dilman V. M., Anisimov V. N., Ostroumova M. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. *Exptl Pathol.*, 1979, v. 17, p. 539.
91. Dilman V. M., Anisimov V. N., Ostroumova M. N., Morozov V. G., Khavinson V. Kh., Azarova M. A. *Oncology*, 1979, v. 36, p. 274.
92. Disbuquois B., Willeput J., Huet de Froberville A. *FEBS Letters*, 1979, v. 106, p. 338.
93. Dockray G. J. *Nature*, 1976, v. 264, p. 568.
94. Donnelly T. E., Kuo J. F., Miyamoto E., Greengard P. *J. Biol. Chem.*, 1973, v. 248, p. 199.
95. Duffy M. J., Mulhall D., Powell D. J. *Neurochem.*, 1975, v. 25, p. 305.
96. Elgio K., Hennings H., Edgehill W. *Virchows Arch. pathol. Anat. und Physiol.*, 1971, B. 7, S. 342.
97. Erspamer V. *Annual Rev. Pharmacol.*, 1971, v. 11, p. 327.
98. Fox C. F., Das M. J. *Supramol. Struct.*, 1979, v. 10, p. 199.
99. Goldfine I. D., Smith G. J., Wong K. Y., Jones A. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1977, v. 74, p. 1368.
100. Goldfine I. D., Vigneri R., Cohen D., Pliam N. B. *Nature*, 1977, v. 269, p. 698.
101. Gorden P., Carpentier J. L., Freychet P., Le Cam A., Orci L. *Science*, 1978, v. 200, p. 782.
102. Grobstein C. *Science*, 1964, v. 143, p. 643.
103. Grunz H., Tiedemann H. *Roux' Arch. Entwicklunsgsmech. Organismen*, 1977, B. 181, S. 261.
104. Hadden J. W., Hadden E. M., Haddox M. K., Goldberg N. G. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1972, v. 69, p. 3024.
105. Halpern J., Hinkle P. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1981, v. 78, p. 587.
106. Heidrick M. L., Ryan W. L. *Cancer Res*, 1971, v. 31, p. 1313.
107. Houck J. C. *J. Reticuloendoth. Soc.*, 1978, v. 24, p. 574.
108. Houck J. C., Kanagalingam K., Hunt C., Attallah A. *Science*, 1977, v. 196, p. 896.
109. Huang R. C., Bonner J. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1962, v. 48, p. 1216.
110. Johnson E. M., Allfrey V. G. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1972, v. 152, p. 786.
111. Johnson L. K., Vlodauský I., Baxter J. D., Gospodarowicz D. *Nature*, 1980, v. 287, p. 340.
112. Kanno Y., Loewenstein W. R. *Nature*, 1966, v. 212, p. 629.
113. Kolodny G. M. *Exptl Cell Res.*, 1971, v. 65, p. 313.
114. Langan T. A. *Science*, 1968, v. 162, p. 579.
115. Langan T. A. *J. Biol. Chem.*, 1969, v. 244, p. 5763.
116. Levi A., Shechter Y., Neufeld G. J., Schlessinger J. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1980, v. 77, p. 3469.
117. Levitan I. B., Treistman S. N. *Brain Res.*, 1977, v. 136, p. 307.
118. Loewenstein W. R. In: Cell membranes/Eds Weissmann G., Claiborne R. N. N. Y.: H. P. Publ. Co., 1974, p. 113.
119. Lord B. I. *Boll. Ist sieroter. Milanese*, 1975, v. 54, p. 187.
120. Marks F. *Biochim. et biophys. acta*, 1973, v. 309, p. 349.
121. Marks F. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 1973, v. 38, p. 79.
122. McDonough R. J., Madden J. J., Falek A. J. *Immunol.*, 1980, v. 125, p. 2539.
123. McKanna J. A., Haigler H. T., Cohen S. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1979, v. 76, p. 5689.
124. Mitznegg P., Domschke W., Sprugel W. *Acta hepato-gastroenterol.*, 1977, v. 24, p. 119.
125. Narumi S., Fujita T. *Neuropharmacology*, 1978, v. 17, p. 73.
126. Nolin J. M., Witorsch R. J. *Endocrinology*, 1976, v. 99, p. 949.
127. Noorden S. van, Polak J. M., Negri L., Pearce A. G. E. *J. Endocrinol.*, 1977, v. 75, p. 33.
128. North R. A. *Life Sci.*, 1979, v. 24, p. 1527.
129. Otten J., Johnson G. S., Pastan I. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1971, v. 44, p. 1192.
130. Otten J., Johnson G. S., Pastan I. *J. Biol. Chem.*, 1972, v. 247, p. 7082.
131. Pastan I. *Scient. Amer.*, 1972, v. 227, p. 97.
132. Paul J. *Nature*, 1972, v. 238, p. 444.
133. Pearse A. G. E. *Nature*, 1976, v. 262, p. 92.

134. *Peracchia C.* Trends Biochem. Sci., 1977, v. 2, p. 26.
135. *Phillips M. I., Weyhenmeyer J., Felix D., Ganten D., Hoffman W. E.* Federat. Proc., 1979, v. 38, p. 2260.
136. *Pitts J. D.* In: The developmental biology of plants and animals/Eds Graham C. F., Wareing E. F. Oxford: Blackwell, 1976, p. 96.
137. *Potter D. D., Furshpan E. J., Lennox E. S.* Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1966, v. 55, p. 328.
138. *Rebar R. W., Miyake A., Low T. L. K., Goldstein A. L.* Science, 1981, v. 214, p. 669.
139. *Rees A. R., Adamson E. D., Graham C. F.* Nature, 1979, v. 281, p. 309.
140. *Rotsztein W. H.* Trends Neurosci., 1980, v. 3, p. 67.
141. *Rytömaa T.* Brit. J. Haematol., 1973, v. 24, p. 141.
142. *Said S. I., Rosenberg R. N.* Science, 1976, v. 192, p. 907.
143. *Segal M.* Neuropharmacology, 1977, v. 16, p. 587.
144. *Shepard J. R.* Nature New Biol., 1972, v. 236, p. 14.
145. *Snyder S. H.* Science, 1980, v. 209, p. 976.
146. *Spelsley T. C., Tankersley S., Hnilica L. S.* Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1969, v. 62, p. 1218.
147. *Stefano G. B., Hiripi L.* Life Sci., 1979, v. 25, p. 291.
148. *Steiner D. F.* Diabetes, 1977, v. 26, p. 322.
149. *Tao M., Salas M. L., Lipmann F.* Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1970, v. 67, p. 408.
150. *Tiedemann H. J.* Cell. Physiol., 1968, v. 72, p. 129.
151. *Traugh J. A., Mumby M., Traut R. R.* Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1973, v. 70, p. 373.
152. *Tsanev R., Sendov B. J.* Theoret. Biol., 1971, v. 30, p. 337.
153. *Tseng L. F., Ostwald T. J., Loh H. H., Li C. H.* Psychopharmacology, 1979, v. 64, p. 215.
154. *Watson J. J.* Exptl Med., 1975, v. 141, p. 97.
155. *Weiss P., Kavanau J. L. J.* Gen. Physiol., 1957, v. 41, p. 1.
156. *Wessels N. K., Cohen J. H.* Develop. Biol., 1967, v. 15, p. 237.
157. *Wied de D.* Life Sci., 1977, v. 20, p. 195.
158. *Wiegant V. M., Dunn A. J., Schotman P., Gispen W. H.* Brain Res. 1979, v. 168, p. 565.
159. *Wright B. E.* Evolut. Biol., 1970, v. 4, p. 111.
160. *Yamada T.* Advances Morphogen., 1961, v. 1, p. 1.
161. *Yankner B. A., Shooter E. M.* Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1979, v. 76, p. 1269.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Ленинград