

ОБЗОР

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ В ПИТАНИИ

В.А.Тутельян, В.Х.Хавинсон*, В.В.Малинин*

*Институт питания РАМН, Москва; *Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН*

Представлены современные данные о физиологической роли коротких пептидов и обобщено их применение в качестве биологически активных добавок к пище — парафармацевтиков. Рассматривается проблема разработки пероральных форм пептидных средств, обсуждаются механизмы неспецифического и тканеспецифического действия пептидных парафармацевтиков при применении *per os*. Особое внимание уделено характеристике биологических свойств коротких пептидов, разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, и перспективам создания на их основе парафармацевтиков с целью повышения сопротивляемости организма человека к экстремальным воздействиям, профилактики преждевременного старения и развития возрастной патологии.

Ключевые слова: *короткие пептиды, питание, биорегуляция, геропротекторное действие.*

В настоящее время установлена роль эндогенных пептидов в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на стресс и нарушения гомеостаза. Система пептидов рассматривается в качестве универсальной при нейроиммуноэндокринных взаимодействиях [9].

Несмотря на многоуровневую иерархию, все механизмы регуляции гомеостаза выполняют единую задачу, направленную на координацию процессов биосинтеза и сохранение генетического постоянства клеточного состава органов и тканей организма. Нарушение пептидной регуляции и, следовательно, переноса информационных молекул между клетками неизбежно ведет к развитию патологии, сопровождающейся снижением устойчивости организма к дестабилизирующим факторам внешней и внутренней среды.

В настоящее время достигнут значительный прогресс в области создания лекарственных средств на основе пептидов; активно изучается их клиническая эффективность с целью обоснования применения в комплексной терапии различных заболеваний и патологических состояний [11,13,20]. Подобный подход основан на существовании в организме системы биорегуляции, действующей посредством клеточных медиаторов, представляющих собой олигопептиды,

функцией которых является селективная передача информации при взаимодействии клеток иммунной, нервной и других систем, и образующихся в реакциях ограниченного протеолиза и белков-предшественников (цитокинов, ростовых и тимусных факторов, иммуноглобулинов и др.) в непосредственной близости от соответствующих рецептивных систем.

Общий принцип организации белковой молекулы заключается в том, что структуры высшего порядка определяются непосредственно структурой низшего порядка. Это означает, что в первичной последовательности аминокислот заложена информация, необходимая для образования белка [1]. В настоящее время принято считать, что для целенаправленной передачи информации достаточно иметь молекулы, построенные из 2-4 аминокислотных остатков, и такие молекулы могут состоять исключительно из остатков аминокислот с полярными боковыми радикалами.

По мере совершенствования методов исследования гомологии в аминокислотной последовательности белков становилась очевидной общность происхождения большинства пептидных гормонов желудочно-кишечного тракта, инсулина, кальцитонина и гормонов гипофиза. Так

например, при изучении эволюции гормонов этой группы инсулин был найден у моллюсков, у которых местом его синтеза служит слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Выявлена общность эволюционного происхождения инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Инсулин также имеет сходство с факторами роста нервных ганглиев. Обнаружен пептид, обладающий инсулиноподобной активностью, аминокислотная последовательность которого сходна с таковыми ингибитора трипсина, соматомедина и релаксина. Общность происхождения пептидных гормонов доказывает сравнительный анализ структуры биоактивных веществ, выделяемых клетками диффузной нейроэндокринной системы [12,36].

Для воздействия на физиологические процессы необязательно наличие целой молекулы. Более того, в некоторых случаях фрагменты, состоящие всего из 3-4 аминокислотных остатков, эффективнее, чем нативные соединения. Таким образом, регуляция и координирование функций организма могут осуществляться за счет процессинга полипептидов, при котором от достаточно длинных цепочек в зависимости от потребностей организма отщепляются фрагменты, обладающие той или иной степенью активности, специфичности и направленности воздействия на определенные физиологические системы. Процессинговая регуляция характеризуется значительно большей гибкостью и позволяет в короткие сроки путем активации соответствующих пептидаз образовывать в нужном месте требуемые регуляторы из уже готового предшественника. Кроме того, в механизм процессинга заложена определенная последовательность включения регуляторов. Процессинговый тип регуляции в наибольшей степени присущ именно пептидным соединениям с линейной структурой, открывающей широкие возможности для изменения конформации молекулы при отщеплении хотя бы одного аминокислотного остатка с любого конца. Кроме того, при таком отщеплении могут значительно меняться другие свойства молекулы, например, степень ее гидрофобности, определяющая способность прохождения через клеточные мембраны и гистогематические барьеры и т.д. [7].

Все больше данных свидетельствует о том, что регуляторные олигопептиды участвуют в процессах роста, развития и регенерации. Многие из них представляют собой хорошо изученные структуры, регулирующие различные физиологические функции организма. Предполагают, что на уровне олигопептидов существует единая сис-

тема регуляции как эмбрионального, ростового, регенерационного типов, так и функционирования сформированного организма [8].

Интенсивные исследования регуляторных пептидов за последние 2-3 десятилетия привели к кардинальному пересмотру представлений о механизмах регуляции физиологических функций, принципов координации процессов гомеостаза и адаптации функциональных систем организма к окружающей среде.

Питание относится к тем важнейшим факторам окружающей среды, которые воздействуют на организм человека в течение всей его жизни. Пищевые вещества, преобразуясь в процессе метаболизма в структурные элементы клеток организма, обеспечивают физическую и умственную работоспособность, определяют здоровье и продолжительность жизни. Нарушения в питании всегда приводят к тем или иным отрицательным последствиям. В связи с этим рациональное, адекватное возрасту, профессиональной деятельности, состоянию здоровья питание рассматривается как важнейший фактор профилактики большинства заболеваний человека, в том числе сердечно-сосудистых (атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, гипертоническая болезнь и др.) онкологической, желудочно-кишечной патологии, нарушений обмена веществ (ожирение, остеохондроз и т.д.).

Одной из особенностей питания населения экономически развитых стран в последние десятилетия является достаточно высокое потребление промышленно производимых продуктов питания. Такие продукты, как правило, проходят жесткую технологическую обработку, приводящую если не к полному уничтожению, то к существенному снижению содержания в них витаминов, минеральных элементов, других биологически активных веществ (БАВ), оказывающих важное регулирующее влияние на обменные процессы в организме человека, на функции его отдельных органов и систем. Человек современного урбанизированного общества при традиционном питании, по существу, обречен на те или иные виды пищевых недостаточностей, обуславливающих неспособность соответствующих защитных систем организма адекватно отвечать на неблагоприятные воздействия окружающей среды, что резко повышает риск развития многих заболеваний. Решить проблему улучшения структуры и качества питания традиционными путями, как свидетельствует предшествующий опыт многих экономически развитых стран, невозможно. В связи с этим является актуальным поиск альтернативных способов решения

этой важной проблемы путем разработки технологий получения БАВ из естественных источников в химически чистом виде [15].

За долгую историю поиска и практического использования БАВ накопились сведения о биологической активности большого числа химических соединений с полностью или частично установленной структурой. Широкие возможности, которыми обладают БАВ в плане управления организмом человека (лечение болезней, коррекция психического и физического состояния, породили целое направление, посвященное изучению новых возможностей таких веществ в традиционных сферах их применения и новых областях, возникающих благодаря появлению БАВ с принципиально новыми возможностями воздействия на живую материю.

Считается целесообразным введение понятия системного препарата, компоненты которого участвуют в регуляции сразу многих звеньев какого-либо ключевого процесса, обеспечивая, например, не только активацию определенных этапов этого процесса, но и снижение отрицательных последствий такой активации.

Наряду с продуктами молекулярной биологии создаются лекарственные препараты из традиционно используемых объектов флоры и фауны независимо от степени понимания механизма их действия. Все более расширяющееся использование природных лекарственных веществ неизбежно ведет к сближению их с пищевыми продуктами [3].

Значительному расширению и уточнению представлений о регуляторных механизмах гомеостаза, тесно взаимосвязанных с питанием, способствовало появление теории функциональных систем, сформулированной П.К.Анохиным [2]. Регуляция баланса пищевых веществ, удаления ксенобиотиков или чуждых антигенов с участием функциональной системы подразумевает способность такой системы различать экзогенные субстраты или связанные с ними метаболиты и передавать информацию о них в последующие звенья регулирующей системы. В итоге рецепции экзогенного вещества или связанного с ним метаболита, а обычно также и в итоге интеграции сведений, поступающих от других регуляторных систем, управляющее звено регулирующей системы формирует сигнал, приводящий в действие управляемое, или эффекторное звено. Информация об обнаружении рецепторными структурами тех или иных веществ передается при участии гормонов или медиаторов, существенно отличающихся по химическому строению от пищевых веществ, что, по-видимому,

дает возможность регулирующим системам четко отличать пищевые субстраты от сигналов с них. Кроме того, подобный способ передачи информации позволяет организму даже при значительном недостатке пищевого субстрата поддерживать на высоком уровне необходимый сигнал. При изучении вторичных переносчиков сигналов нетрудно заметить, что многие из них образуются из эссенциальных для организма веществ, которые сам организм не в состоянии синтезировать, а должен получать с пищей.

Информация о метаболическом статусе организма вводится в его древнейшие (внутриклеточные) и в эволюционно молодые системы регуляции (эндокринную и нервную). Среди древнейших регулирующих систем аллостерическая осуществляет наиболее тонкие приспособительные реакции, а регуляция на уровне активации и репрессии генов включается для решения общих задач адаптации организма к изменениям в поступлении веществ из окружающей среды.

Не исключено, что восприятие присущего организму внутреннего метаболического статуса осуществляется так же, как и внешнего, т.е. путем разложения информации на компоненты, интенсивность которых измеряется рецепторами нервной и других регулирующих систем в важнейших точках сети метаболических процессов.

Не вызывает сомнения, что при патологических состояниях организма процесс передачи информации нарушается. Происходящее в результате этого выделение и накопление ряда эндогенных соединений, в том числе пептидов, переносящих искаженную информацию, мешает слаженной работе регулирующих систем организма. В связи с этим поступление с пищей БАВ является методом борьбы с информационным хаосом в регулирующих системах организма больного.

По мнению П.К.Анохина, достижение полезного результата является характерной чертой всякой системы регуляции. Следует отметить, что полезность работы регулирующих систем сформировалась в ходе длительной эволюции, и поэтому системы в процессе филогенеза оказались привязанными к определенным условиям среды, вне которых полезный результат их деятельности может отсутствовать. В связи с этим является очевидным неблагоприятное воздействие различных антропогенных факторов на упорядоченную деятельность регулирующих систем.

Соединения, переносившие сигналы в регулирующих системах предыдущего звена пищевой цепи, попадают в составе пищи в организм

последующего звена, где (в случае сходства систем в организмах этих сопряженных звеньев) могут оказывать направленное воздействие на регулирующие системы организма-потребителя. В этом случае через пищевую цепь переносятся не только энергия и пищевые и токсические соединения, но и информация [10].

Известно, что регулирующие системы кишечника осуществляют транспорт пептидов, образовавшихся в процессе пищеварения из белков значительно быстрее, чем всасывание смеси свободных аминокислот, к питанию которыми организм в ходе эволюции не приспособился. Тонкая кишка обладает ди- и трипептидными транспортерами, обеспечивающими всасывание коротких пептидов [22,38]. Так, скорость транспорта некоторых дипептидов превышает скорость переноса тех аминокислот, из которых они состоят. Пептидазы щеточной каймы энтероцитов расщепляют значительную часть (около 40-60%) коротких пептидов лишь до ди- и трипептидов. Этот факт также подтверждает пищевую ценность получаемых с пищей БАВ и их возможность координировать работу регулирующих систем организма.

Нельзя не отметить, что чувствительность коротких пептидов (в частности, дипептидов) к гидролизу пептидазами варьирует. Некоторые из них подвергаются крайне незначительному гидролизу на поверхности щеточной каймы энтероцитов, а другие дипептиды, избегая полного внутриклеточного гидролиза, интактными проникают в портальную вену. К ним, например, относятся глицил-глицин, пролиновые и оксипролиновые дипептиды, глицил-саркозин, карнозин, трипептид глицил-саркозил-саркозин [32].

Интересным фактом явилось обнаружение в инсулине, вазопрессине и других гормонах пептидных фрагментов, стимулирующих рост микроорганизмов. Первоначально эти наблюдения дали повод для далеко идущих выводов о сходстве гормональной регуляции у высших животных с регуляцией деления клеток у микроорганизмов, причем ввиду несходства аминокислотной последовательности в этих фрагментах возникло представление о существовании в пептидах какой-то общей етерической конфигурации, оказывающей стимулирующее действие [10]. В дальнейшем оказалось, что эти фрагменты поставляли бактериям недостающие в среде аминокислоты, делая поступающий набор аминокислот более сбалансированным [33]. Аналогичное объяснение предложено и для стимулирующего действия казеиновых ди- и трипептидов на рост нематод [37]. Это позволило сделать вывод

о том, что пептиды такого рода не относятся к эндогенным рострегулирующим факторам.

Включение Gln-содержащих дипептидов Ala-Gln и Gly-Gln в парентеральное питание позволяет избежать развития нарушений во время стрессовых ситуаций и при недостаточном питании [24,27]. Обогащенное Gly-Gln парентеральное питание по сравнению с обычным парентеральным питанием предупреждает атрофию лимфоидной ткани тонкой кишки, способствует восстановлению секреторного иммунитета за счет увеличения содержания IgA в слизистой тонкой кишки и верхних дыхательных путей на фоне интраназального заражения мышшей вирусом гриппа H1N1 [30]. Установлено, что парентеральное питание, обогащенное дипептидом Ala-Gln, у хирургических больных в возрасте 42-86 лет после операций на органах брюшной полости способствует нормализации азотистого баланса, поддержанию пула внутриклеточного Gln, восстановлению общего количества лимфоцитов в периферической крови, обеспечивает кишечную проницаемость и абсорбцию и сокращает срок пребывания в стационаре [34].

В настоящее время разрабатываются и изучаются пероральные формы лекарственных пептидных препаратов различной направленности фармакологического действия [23,39,41]. Однако созданию таких лекарственных форм препятствует низкая устойчивость пептидов к действию ферментов желудка и тонкой кишки. Этой проблемы можно избежать путем создания модифицированных пептидов или ферментативно устойчивых полимерных конъюгатов [25,26,28,29,31]. Изучению фармакокинетики пептидов при пероральном применении и роли при этом пептидного транспорта в тонкой кишке посвящено большое количество научных работ [35,40,42].

Необходимо отметить, что в слизистой оболочке различных отделов пищеварительного тракта при старении организма происходит неуклонное нарастание инволюционных процессов, связанное, по-видимому, с изменением темпов регенерации, а также с развитием дистрофических и атрофических изменений, характеризующихся укорочением и утолщением ворсинок, уменьшением числа микроворсинок, нарушением структуры гликокаликса и т.д. [5,6]. Обнаружены также изменения активности ферментов, участвующих в заключительных стадиях расщепления дисахаридов, дипептидов, эфиров фосфорной кислоты [16]. Возрастные изменения в слизистой оболочке кишечника и особенности всасывания коротких пептидов послужили основанием для разработки биологически активной добавки

к пище' на основе карнозина (β -Ala-His), геропротекторное действие которого связано преимущественно с антиоксидантной активностью пептида [4].

Установлено, что пероральное применение тетрапептида Asn-Leu-Pro-Arg (NLPR) у крыс с ослабленной памятью, сопровождается увеличением восприимчивости и наличием поведенческого ответа, а также способствует экспрессии в мозге фактора нервного роста (ФНР). Предполагается, что NLPR может улучшать память путем инициации экспрессии ФНР, т.е. является потенциальным кандидатом в препараты для лечения ослабления памяти [43].

Принципиально важным в развитии представлений о механизмах действия пептидов является исследование структурно-функциональных особенностей этих веществ. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН на основании анализа аминокислотного состава полипептидных препаратов синтезировано несколько их структурных аналогов. В частности, дипептид Lys-Glu (вилон) получен на основании аминокислотного анализа комплексного препарата тимуса — тималина, иммунобиологических и физико-химических свойств аминокислот, а тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly (эпиталон) сконструирован на основании аминокислотного анализа полипептидного препарата эпифиза — эпиталамина.

При компьютерном анализе аминокислотных последовательностей полипептидов (база данных "Eucaryotae"), представленных в банке PIR, установлено, что пептидные фрагменты Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly идентифицированы в различных эндогенных регуляторных пептидах. Выявлено, что Lys-Glu является фрагментом таких пептидов, как интерлейкины 1β , 2, 3, 4, 5, 6, интерферон- α , спленин, спленопептин, тимозины α_1 , β_1 , β_2 , тимопоэтины I и II, мотилин, паратиреоидный гормон, соматолиберин, а Ala-Glu-Asp-Gly входит в состав протимозина, паратимозина, цитостатина, тропонина, тиреоглобулина, молекул адгезии нейронов, глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы, кальмодулин-связывающих белков (GAP-43 и P-57). Эти данные позволяют предположить, что пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly образуются в организме в процессе протеолиза из различных белков-предшественников. Сравнительное изучение биологической активности полипептидных препаратов и синтетических пептидов выявило черты сходства в их воздействии на различные органы и ткани организма в норме и при патологии. Вместе с тем особый интерес представляет ис-

следование фармакологического действия коротких пептидов при пероральном применении. В результате изучения возможности расщепления виллона и эпиталона в среде с различным значением pH, а также под влиянием протеаз желудка, содержимого и гомогената слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки установлено, что эти препараты относятся к группе мало гидролизуемых или резистентных к гидролизу пептидов. На основании выявленных свойств виллона и эпиталона разработаны пероральные лекарственные формы этих пептидов с целью применения для профилактики и коррекции иммунодефицитных состояний и преждевременного старения организма.

Установлено, что применение виллона и эпиталона *per os* у самцов и самок крыс Вистар в возрасте 3 и 11 мес вызывает изменение активности пищеварительных ферментов (сахаразы, мальтазы, щелочной фосфатазы, аминок- и дипептидаз), реализующих гидролиз углеводов, белков и эфиров фосфорной кислоты в разных отделах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная и толстая кишка). При этом наиболее выраженное повышение активности ферментов отмечалось у 11-месячных животных за счет чего уменьшались различия в уровне активности одноименных ферментов у крыс разных возрастных групп. Полученные данные свидетельствуют о том, что вилон и эпиталон оказывают регулирующее действие на активность ферментов ЖКТ при старении [19,21].

Применение виллона и эпиталона *per os* в течение 1 мес приводит к улучшению транспортных характеристик тонкой кишки старых крыс. Следует отметить, что наиболее заметное действие эти препараты оказывают на пассивный и активный компоненты транспорта глюкозы. Вилон вызывает увеличение (в 1.6 раза) пассивного компонента аккумуляции глюкозы в серозной жидкости вывернутого мешка из дистального отдела тонкой кишки, а эпиталон — увеличение этого компонента (в 2.2 раза) в медиальном участке по сравнению с этими показателями у контрольных старых крыс. Применение виллона и эпиталона также вызывает существенное повышение активного компонента всасывания глюкозы, что проявляется увеличением активной аккумуляции глюкозы в серозной жидкости вывернутого мешка из медиального отдела тонкой кишки под влиянием виллона (почти в 2 раза) и значительным увеличением этого компонента под влиянием эпиталона в проксимальном (в 6 раз) и медиальном (в 8 раз) отделах. Пептиды не оказывают существенного влияния на пассивный

компонент всасывания глицина и лишь применение эпиталона вызывает увеличение активного компонента всасывания глицина в проксимальном и медиальном отделах тонкой кишки [18].

Результаты изучения влияния вилона и эпиталона на активность пищеварительных ферментов и всасывание глюкозы и глицина в тонкой кишке старых крыс свидетельствуют о том, что улучшение деятельности ферментных и транспортных систем тонкой кишки после применения пептидов, по-видимому, способствует лучшей ассимиляции пищи и нормализации функции пищеварения при старении.

Современные представления о питании и влиянии его компонентов на функционирование регулирующих систем организма, а также достижения в области изучения механизмов действия коротких пептидов и разработки на их основе пероральных лекарственных средств и парафармацевтиков требуют существенного дополнения к содержанию лечебно-профилактических диет. Целесообразность использования коротких пептидов в качестве парафармацевтиков обусловлена также геропротекторными свойствами этих веществ [18]. Вероятно, при экзогенном введении пептидных препаратов происходит временное замещение поврежденного звена физиологической регуляции, позволяющее организму восстановить ослабленную или утраченную функцию, а затем уже самостоятельно поддерживать ее в течение длительного времени. Это подтверждает возможность новообразования некоторых компенсаторных функциональных систем старого организма [14]. Механизм такого действия, как нам представляется, основан, в первую очередь, на способности пептидов восстанавливать и поддерживать синтез белка в соответствующем органе на уровне, свойственном молодому организму. При этом восстанавливаются белки клеточных рецепторов, что нормализует чувствительность клеток и к другим гуморальным регуляторам.

Физиологически активные короткие пептиды целесообразно применять в качестве компонентов биологически активных добавок к пище в любом возрасте для поддержания нормального уровня обменных процессов, профилактики и лечения различных заболеваний, реабилитации после тяжелых заболеваний, травм, операций, замедления процессов старения.

Своевременное и обоснованное использование биологически активных добавок к пище на основе коротких пептидов открывает широкие возможности для становления нового направления — «интегральной медицины», в которой

фармаконутрициология в сочетании с современными методами диагностики и лечения займет достойное место в качестве действенного безопасного метода поддержания здоровья и увеличения продолжительности жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. М., 1986. Т. 2.
2. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М., 1960.
3. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. М., 1986.
4. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. М., 1998.
5. Валенкевич Л.Н. Пищеварительная система человека при старении. Л., 1982.
6. Валенкевич Л.Н., Уголев А.М. // Биология старения. Руководство по физиологии. Л., 1982. С. 343-369.
7. Ерошенко Т.М., Титов С.А., Лукьянова Л.Л. // Физиология человека и животных. М., 1991.
8. Замятнин А.А. // Физиол. журн. 1992. Т. 78, № 9. С. 39-51.
9. Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой. СПб., 1993.
10. Коньшев В.А. Питание и регулирующие системы организма. М., 1985.
11. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимоиметики. СПб., 2000.
12. Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система: общепатологические и гастроэнтерологические аспекты. Саратов, 1996.
13. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А., Степаненко Р.Н. Миелопептиды. М., 2000.
14. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. М., 1984.
15. Тутельян В.А., Суханов Б.П., Австриевских А.Н., Позняковский В.М. Биологически активные добавки в питании человека (оценка качества и безопасности, эффективность, характеристика, применение в профилактической и клинической медицине). Томск, 1999.
16. Уголев А.М., Егорова В.В., Незуитова Н.Н. и др. // Физиол. журн. СССР. 1992. Т. 78. С. 29-37.
17. Хавинсон В.Х., Егорова В.В., Тимофеева Н.М. и др. // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133, № 5. С. 570-573.
18. Хавинсон В.Х., Малинин В.В. // Там же. № 1. С. 4-10.
19. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Тимофеева Н.М. и др. // Там же. № 3. С. 337-339.
20. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб., 2001.
21. Хавинсон В.Х., Тимофеева Н.М., Малинин В.В. и др. // Бюл. экспер. биол. 2001. Т. 131, № 6. С. 690-693.
22. Bai J.P., Chang L.L., Guo J.H. // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 1995. Vol. 12, N 4. P. 339-371.
23. Borchardt R., Aube J., Siahaan T.J. et al. // Adv. Drug Deliv. Rev. 1997. Vol. 27, N 2-3. P. 235-256.
24. Cardona Pera D. // Nutr. Hosp. 1998. Vol. 13, N 1. P. 8-20.

25. Dorkoosh F.A., Verhoef J.C., Borchard G. et al. // *J. Control Release*. 2001. Vol. 71, N 3. P. 307-318.
26. Friedrichsen G.M., Nielsen C.U., Steffansen B., Begtrup M. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001. Vol. 14, N 1. P. 13-19.
27. Furst P., Pogan K., Stehle P. // *Nutrition*. 1997. Vol. 13, N 7-8. P. 731-737.
28. Jung T., Kamm W., Breitenbach A. et al. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000. Vol. 50, N 1. P. 147-160.
29. Kratzel M., Hiessbock R., Bernkop-Schnurch A. // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41, N 13. P. 2339-2344.
30. Li J., King B.K., Janu P.G. et al. // *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1998. Vol. 22, N 1. P. 31-36.
31. Marschutz M.K., Bernkop-Schnurch A. // *Biomaterials*. 2000. Vol. 21, N 14. P. 1499-1507.
32. Matthews D.M. // Peptide transport in protein nutrition / Eds. D.M. Matthews, J.W. Payne. Amsterdam, 1975. P. 61-146.
33. Matthews D.M. // *Physiol. Rev.* 1975. Vol. 55, N 4. P. 537-608.
34. Morlion B.J., Stehle P., Wachtler P. et al. // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 227, N 2. P. 302-308.
35. Nielsen C.U., Andersen R., Brodin B. et al. // *J. Control Release*. 2001. Vol. 73, N 1. P. 21-30.
36. Pearse A.G. // *Med. Biol.* 1977. Vol. 55, N 3. P. 115-125.
37. Rothstein M., Coppens M. // *Comp. Biochem. Physiol.* 1978. Vol. 61, N 1. P. 99-104.
38. Shen H., Smith D.E., Brosius F.C. // *Pediatr. Res.* 2001. Vol. 49, N 6. P. 789-795.
39. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 28, N 5. P. 856-864.
40. Thamocharan M., Bawani S.Z., Zhou X., Adibi S.A. // *Proc. Ass. Am. Physicians*. 1998. Vol. 110, N 4. P. 361-368.
41. Wang W., Camenisch G., Sane D.C. et al. // *J. Control Release*. 2000. Vol. 65, N 1-2. P. 245-251.
42. Winckler C., Breves G., Boll M., Daniel H. // *J. Comp. Physiol.* 1999. Vol. 169, N 7. P. 495-500.
43. Zhou A.W., Guo J., Du Y.C. // *Biomed. Pept. Proteins Nucleic Acids*. 1994-1995. Vol. 1, N 1. P. 57-58.

Получено 20.09.02