

Енкефаліни як регулятори фізіологічних функцій

Представлены сведения о важной роли энкефалинов в регуляции многочисленных физиологических процессов. На примере регуляции энкефалинами секреторных функций желудка, поджелудочной железы и печени показана их роль в регуляции функционального состояния многих органов и систем организма. Обсуждаются возможные механизмы регуляции энкефалинами секреторных процессов.

Біологічно активні пептиди - численна й поліфункціональна група регуляторів багатьох фізіологічних функцій. Значне місце серед них належить енкефалінам, які були першими, виділеними й охарактеризованими ендogenousними лігандами опіоїдних рецепторів [45, 47]. Існує два природних енкефаліни, які відрізняються С-термінальною амінокислотою: мет- і лей-енкефаліни. Згодом знайдено інші ендogenousні опіоїдні пептиди - ендорфіни, неоендорфіни, динорфіни, дерморфін, казоморфін, кіоторфін, неокіоторфін, амідорфін, лейморфін, риморфін, ригін-речовини [5, 8, 23, 25, 26, 31, 38, 49, 51].

Опіоїдні пептиди мають надзвичайно широкий спектр фізіологічної дії. Вони впливають на поведінкові реакції, рухову активність, підсилюють апетит, пригнічують дихання, залежно від дози підсилюють або пригнічують діурез, підвищують температуру тіла, виявляють нейротрофічну дію, стимулюють синтез ДНК і мітотичну активність у різних епітеліальних тканинах, послаблюють наслідки інфаркту міокарда, сприяють відновленню активності деяких ферментів і регенерації кардіоміоцитів приінфарктної зони, впливають на водно-сольовий, вуглеводний, ліпідний обміни, підсилюють довготривалу пам'ять, викликають аналгезію та ейфорію. Опіоїдні пептиди відіграють захисну роль при стресах, крововтратах, травматичному шоці, модулюють функцію парашитовидних залоз, попереджаючи їх виснаження в екстремальних ситуаціях, регулюють роботу серцево-судинної, травної, імунної, ендокринної систем [2, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 23, 25, 34, 41, 43].

Енкефаліни в організмі утворюються з кількох попередників, біосинтез яких генетично зумовлений, ферментативним розщепленням їх молекул [6]. Основними попередниками енкефалінів є проопіомеланокортин, проенкефалін, продинорфін [5, 18, 25, 38]. Нуклеотидна послідовність у гені проопіомеланокортину виникла приблизно 440 млн років тому [8]. Вважають, що енкефаліни синтезуються в гіпоталамусі, а потім надходять до нейрогіпофіза. Переріз ніжки гіпофіза або руйнування паравентрикулярного ядра гіпоталамуса зменшують вміст енкефалінів у гіпофізі на 50-95 %. Мет-енкефалін переважно синтезується у паравентрикулярному ядрі, а лей-енкефалін - у супраоптичному [8, 25, 52]. Значна кількість енкефалінів міститься

у структурах мозку, зокладно в гіпоталамусі, де їх концентрація мінімальна - у гіпофізі. Енкефаліни розповсюджені в різних частинах мозку, зокладно в гіпоталамусі, де їх концентрація мінімальна - у гіпофізі. Енкефаліни розповсюджені в різних частинах мозку, зокладно в гіпоталамусі, де їх концентрація мінімальна - у гіпофізі.

У мозковому шлунку мет-енкефаліни зустрічаються в суміші опіоїдів, їх концентрація становить 11,4 пг/мг тканини.

У шлунку мет-енкефаліни зустрічаються в суміші опіоїдів, їх концентрація становить 11,4 пг/мг тканини. У шлунку мет-енкефаліни зустрічаються в суміші опіоїдів, їх концентрація становить 11,4 пг/мг тканини. У шлунку мет-енкефаліни зустрічаються в суміші опіоїдів, їх концентрація становить 11,4 пг/мг тканини.

Енкефаліни реалізують свою дію, взаємодіючи з опіоїдними рецепторами: μ (мікродіаргетичні), δ (мікродіаргетичні), κ (мікродіаргетичні) [3, 4, 18, 21, 25]. Вони впливають на поведінкові та вегетативні функції, зокладно на діяльність іншого агоніста, зокладно на діяльність іншого агоніста, зокладно на діяльність іншого агоніста.

За допомогою досліджень концентрації опіоїдів проведено дослідження. Опіоїдні рецептори включають білкові комплекси, зокладно білкові комплекси, зокладно білкові комплекси.

у структурах мозку, які відповідають за сприйняття і проведення сигналів болю. Максимальна їх кількість визначена у білому шарі, мінімальна - у корі головного мозку і мозочку. Енкефаліни знаходяться як у тілі нейрона, так і у нервових волокнах, де вони переважно локалізовані у синапсах. Нейронів, що містять мет-енкефалін, приблизно у 3-4 рази більше, ніж тих, що містять лей-енкефалін [8, 25].

У мозковому шарі наднирникової залози знаходиться гетерогенна суміш опіоїдів, їх численних попередників і аналогів [5, 25, 46]. Концентрація мет-енкефаліну у тканині наднирникової залози становить 11,4 пг/мг тканини [34].

У шлунку мет-енкефалін знаходиться у G-клітинах слизової оболонки, які синтезують гастрин, кортикотропін і соматотропін. У C-клітинах знайдені мет- і лей-енкефаліни [8]. Нейрони, у складі яких визначаються опіоїди, переважно розташовані у міжм'язовому кишечниковому сплетенні, на епітеліальних клітинах артерій підслизового сплетення шлунка і дванадцятипалої кишки [22]. Концентрація енкефалінів у тканині шлунка становить 31-103 нг/г, дванадцятипалої кишки - 17-93 нг/г, товстому кишечнику - 40 нг/г сирової маси тканини [13]. При цьому, у слизовій оболонці знаходиться 50 % опіоїдних пептидів, тобто співвідношення між ендокринними і нервовими клітинами, що містять енкефаліни, дорівнює 1:1 [25]. Енкефаліни наявні також у легенях, нирках, м'язах, клітинах підшлункової залози і печінки [5, 8, 25]. Вміст опіоїдів залежить від часу доби, сезону, віку тварини. З віком кількість лей- і мет-енкефалінів збільшується у три-чотири рази [5, 8].

Енкефаліни реалізують свою дію на будь-яку фізіологічну функцію, взаємодіючи з опіоїдними рецепторами. Існує кілька типів опіоїдних рецепторів: μ (мю), δ (дельта), κ (каппа), σ (сигма) і ϵ (епсilon) [3, 4, 18, 21, 25, 30, 34, 43, 49, 51]. Враховуючи специфічні поведінкові та вегетативні реакції організму у відповідь на дію того чи іншого агоніста, антиноцицептивні ефекти опіоїдів виділяють також підтипи рецепторів: μ_1 і μ_2 , δ_1 і δ_2 , σ_1 і σ_2 , κ_1 і κ_2 [8, 36]. Опіоїдні рецептори з високою щільністю локалізовані у клітинах головного мозку [21]. Вони виявлені на мембранах клітин кишечника і шлунка, підшлункової залози, печінки, сім'явиносної протоки, тканин ока, мигальної перетинки, селезінки, плаценти, легень, нирок, міокарда, судинного сплетення крові тощо [4, 5, 8, 24, 29, 43]. Розподіл опіоїдних рецепторів і енкефалінів в організмі взаємопов'язаний, але в деяких органах щільність рецепторів значно більша.

За допомогою моноклональних антитіл до опіоїдних рецепторів і дослідженням конформаційних характеристик рецептор-селективних опіоїдів проведено аналіз будови рецепторів і їх функцій [8, 18, 30]. Опіоїдні рецептори є великими молекулярними комплексами, які включають білковий і ліпідний компоненти [3, 8, 18]. Радіус Стокса дорівнює приблизно 7,0 нм, молекулярна маса - 58-60 кДа. Опіоїдні рецептори є стабільним комплексом кислого гліколіпиду і лужного

поліпептиду, який містить близько 20 амінокислот. Концентрація рецепторів у мембрані становить приблизно 1 пмоль/г розчинного білка. Доведено, що ліпіди, як складові опіоїдних рецепторів, можуть брати участь у стереоспецифічній взаємодії з відповідними лігандами. У прояві функціональної активності опіоїдних рецепторів важливу роль відіграють дисульфідні зв'язки, ліпідне та фосфоліпідне оточення рецептора, фосфатазна активність, наявність у високоафінному центрі зв'язування залишка фосфорної кислоти, зміна концентрації іонів натрію та гуанінових нуклеотидів [18, 25, 26, 30, 32, 37, 40].

Опіоїдні рецептори стереоспецифічно зв'язують тільки [-] - ізомери опіоїдів, розрізняючи агоністи і антагоністи. Можливо, опіоїдний рецептор кожного типу існує у двох взаємозамінних формах, одна з яких має високу спорідненість до агоністів, а друга до антагоністів [32]. Така взаємозамінність виникає внаслідок конформаційних перетворень, які викликають, зокрема, іони натрію. Na^+ у концентрації 1 ммоль/л зменшує спорідненість опіоїдного рецептора до агоністів і підвищує до антагоністів [30].

Опіоїдні рецептори локалізовані з зовнішнього, і, припускається, з внутрішнього боку плазматичної мембрани. В експериментах на діалізованих нейронах виноградного слимака показано, що внутрішній бік плазматичної мембрани в 10-100 разів чутливіший до дії опіоїдів і морфіну, ніж зовній. Припускається, що на внутрішньому боці плазматичної мембрани розташовані, принаймні, мю- і дельта-рецептори [8].

Слід зазначити, що крім рецепторів, розташованих з зовнішнього і внутрішнього боку плазматичної мембрани, існують також внутрішньоклітинні опіоїдні рецептори. Внутрішньоклітинний рецептор був знайдений в мозковому шарі наднирникової залози [46]. Передбачається, що він бере участь у регуляції рівня катехоламінів у хроматинних гранулах. Опіоїдні рецептори виявлені в ядрах клітин різних тканин, у мозку, нейробластоми і нейробластоми-гліоми NG-108-15, сечоводу шурів [50].

Згідно з сучасними уявленнями, результатом взаємодії будь-якого регуляторного пептиду (енкефалінів зокрема) з рецептором є активація аденілатциклазної системи або системи інозитол-трифосфату - діацилгліцеролу, що призводить до активації специфічних протеїнкіназ, які фосфорилують певні білки, і, як наслідок, запускають ланцюг метаболічних реакцій, які лежать в основі специфічної відповіді клітини.

Нині найкраще вивчені опіоїдні рецептори нервових клітин. Вони належать до так званого суперсімейства інтегральних білків плазматичної мембрани, які пов'язані з G-білками і мають 7 висококонсервативних ділянок, утворених 22-27 гідрофобними амінокислотами [27]. Ці ділянки сім разів прошивають плазматичну мембрану і розмежовані великими гідрофільними сегментами, які знаходяться назовні і в середині клітин. Ділянка взаємодії з G-білком розташована у третій цитоплазматичній петлі рецептора. До складу G-білка входить три суб-

одиниці - α , β і γ .
у функціонуванні
дві інші - β і γ .
G-білка з рецептора
за рахунок гідрофобних зв'язків
відіграє роль якоря.
 α -субодиниця відокремлюється від комплексу
регулювати активність
досить швидко гідролізується до неактивного
активованого стану.
час ще зв'язаний з рецептором.
інактивації α -субодиниці.

Опіоїдні рецептори активують калієві канали. Внаслідок цього змінюються рівні калію в клітинах, фосфоліпази збільшення їх продукції, можливо, відбувається активізація G_i-білка до активної форми.

Доведено, що внаслідок активації G_i-білка зменшується концентрація кальцію [34, 43].
конформаційних змін у енкефаліні з катехоламіновими властивостями. Зв'язування опіоїдів з рецепторами формує молекулу, яка вивільняється з мембрани. Для молекули характерна витягнута форма, набувають конформації має зв'язану з рецептором [32, 44].

Пригнічуюча дія опіоїдів на клітин мозку [8].
активують цей фермент, збільшує накопичення цАМФ до 119 мкмоль/л - у мозку аналоги не змінюють рівня цАМФ в печінці, але перешкоджає внаслідок дії фосфодіестерази, внаслідок чого зменшується рівень цАМФ. Даларгін збільшує рівень цГМФ у міокарді.

Енкефаліни пригнічують активність клітин за рахунок зв'язування з рецепторами. Вивчений специфічний G-білок. Другий пов'язаний з рецептором білок β/γ комплекс. Активність аденілатциклази зменшується.

одиниці - α , β і γ , які об'єднані в гетеротример [1]. Головна роль у функціонуванні G-білків належить α -субодиниці, яка зв'язує ГТФ, дві інші - β і γ - необхідні для того, щоб відбувалася взаємодія G-білка з рецептором і заміна ГДФ на ГТФ. Крім того, β/γ комплекс за рахунок гідрофобних зв'язків міцно зв'язаний з мембраною і відіграє роль якоря, утримуючи α -субодиницю. При зв'язуванні ГТФ α -субодиниця відокремлюється, переходить в активований стан і здатна регулювати активність цілого ряду ефекторних систем. Зв'язаний ГТФ досить швидко гідролізується до ГДФ, α -субодиниця переходить в неактивований стан і реасоціює з β/γ -комплексом. Якщо рецептор у цей час ще зв'язаний з регуляторним пептидом, цикл активації - інактивації α -субодиниці повторюється [1].

Опіюїдні рецептори зв'язані з G_i і G_o -білками. Ці білки, як відомо, активують калієві канали, інгібують аденілатциклазу і, в деяких тканинах, фосфоліпазу C [27, 28, 39]. Активація калієвих каналів і збільшення їх провідності під впливом каппа- і мю-агоністів [43], можливо, відбувається внаслідок безпосереднього приєднання α -субодиниці G_i -білка до каналу [27].

Доведено, що енкефаліни взаємодіють з ліпідними компонентами плазматичних мембран, збільшуючи їх провідність для іонів калію і кальцію [34, 43]. Опіюїди створюють високу проникність за рахунок конформаційних змін у структурі ліпідного бішару або зв'язуванням енкефалінів з катіонами, що може бути свідченням їх іонофорних властивостей. Зв'язуванню енкефалінів з рецепторами передують зміна конформації молекул пептиду внаслідок їх взаємодії з фосфоліпідами мембрани. Для молекул енкефалінів, коли вони знаходяться у розчині, характерна витягнута форма, а при взаємодії з ліпідами мембрани вони набувають конформації β -згину. Набуття енкефалінами певної конформації має значення для вибору підтипу опіюїдних рецепторів [32, 44].

Пригнічуюча дія енкефалінів на аденілатциклазу характерна для клітин мозку [8, 25]. У клітинах шлунково-кишкового тракту вони активують цей фермент [4]. Лей-енкефалін у дозі 300 мкмоль/л збільшує накопичення цАМФ у ентероцитах у 27 разів, а у дозі 119 мкмоль/л - у 13-14 разів [7]. Опіюїдні пептиди та їх синтетичні аналоги не змінюють концентрацію цАМФ у клітинах міокарда і печінки, але перешкоджають розвитку змін активності цАМФ, що виникає внаслідок дії адреналіну [9]. Можливо, опіюїди активують фосфодіестеразу, внаслідок чого гальмується підвищення концентрації цАМФ. Даларгін також зменшує більше ніж утричі концентрацію цГМФ у міокарді.

Енкефаліни пригнічують активність аденілатциклази у нервових клітинах за рахунок двох можливих механізмів. Один з них зумовлений специфічним інгібуванням аденілатциклази α -субодиницею G_i -білка. Другий пов'язаний з впливом на активність цього інтегрального білка β/γ комплексу, який, взаємодіючи з кальмодуліном, пригнічує активність аденілатциклази мозку [28, 34, 39, 42, 43].

Опію́дні пептиди, зв'язавшись з рецептором, активують α -субодиницю G_i -білка, яка, в свою чергу, активує фосфоліпазу C [39, 48, 49]. Остання гідролізує фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат, структурний компонент ліпідного бішару плазматичної мембрани, до інозитол-1,4,5-трифосфату (IP_3) і діацилгліцеролу. У дослідях на клітинах мозку показано, що опію́дний дипептид кіоторфін стимулює гідроліз фосфоінозитидів через G_i -білок [40, 49]. Опію́ди також активують інозитол-чутливі кальцієві канали в клітинах нейробластоми-гліоми 108-15 [33]. IP_3 , зв'язуючись зі своїми рецепторами, активує кальцієві канали внутрішньоклітинних кальцієвих депо - гладенького і шорсткого ендоплазматичного ретикулума, ядерної мембрани, цистерн комплексу Гольджі, кальціосом. Результатом цього є вихід кальцію з депо і підвищення його внутрішньоклітинної концентрації.

Опіюїдні пептиди
тракту. Мет-енкефа-
лику тонкого киш-
DAGO, даларгін) в
бораторних тварин

Отже, на підстав
енкефалін і деякі
секреції, а мет-енк
пригнічувати, так
різними чинниками
реції при дії мет-
мовлений дозою пе
тичні аналоги з
пригнічення шлунка
і їх синтетичних з
роткочасною, оскільки
інтенсивність шлунка
вихідного рівня [2]

Енкефаліни і їх мультану панкреат та даларгін пригніч і гідрокарбонатів, с їжею і введенням чи гідролізіну [4, лася до базального пинялася. Даларгін соку, пригнічуючи валась у 3-6 разів порівняно з кон підшлункової залоз 1,5-2 рази при дії пригнічував секрет стокініном, так і пр яють виділенню с

Даларгін виявляє
лози, збільшуючи
які не сумісні з ж
роль, запобігаючи
тальному панкреати
що, на думку автор
залози.

При мікроаплікації секретія підшлункової залози підсилюється пригнічується

Ретроаналог мет-енкефаліну (пептид зі зворотною амінокислотною послідовністю) значно сильніше підсилював шлункову секрецію за умов одночасного введення з пентагастрином, ніж природний мет-енкефалін. Ретроаналоги мет- і лей-енкефалінів викликали циклічні хвилеподібні зміни шлункової секреції, стимульованої гістаміном чи пентагастрином, або істотно її підсилювали і під час мікроаплікації у різні структури головного мозку собак - гіпоталамус, хвостате ядро, бліду кулю, мигдалину [13]. У щурів синтетичний аналог мет-енкефаліну FK 33824 у дозі 1,0 мг пригнічував шлункову секрецію і посилював її при дії у дозі 1,0 мкг [31].

Енкефаліни впливають також на базальну шлункову секрецію і на кислото- і ферментовидільну функцію шлункових залоз. Базальна секреція соляної кислоти в ізольованому за Гейденгайном шлуночку собак і в шлунку собак з фістурою Басова збільшувалася при дії мет-енкефаліну і його синтетичного аналога FK 33824 [35]. Базальна сек-

реція інтактного шлунка собак при дії синтетичних аналогів лей-енкефаліну як підсилювалася, так і пригнічувалася двічі протягом 3 год дослідів [2].

Опіїдні пептиди регулюють також моторику шлунково-кишкового тракту. Мет-енкефалін підвищує тонус пілоруса і підсилює перистальтику тонкого кишечника [7]. Різні аналоги енкефалінів (ДТЛЕТ, DAGO, даларгін) викликають скорочення товстої кишки людини і лабораторних тварин [14].

Отже, на підставі розглянутих даних можна стверджувати, що лей-енкефалін і деякі його синтетичні аналоги є інгібіторами шлункової секреції, а мет-енкефалін і деякі його синтетичні аналоги можуть як пригнічувати, так і підсилювати шлункову секрецію, стимульовану різними чинниками. Слід зазначити, що характер змін шлункової секреції при дії мет-енкефаліну і його синтетичних аналогів часто зумовлений дозою пептидів, у той час як лей-енкефалін і його синтетичні аналоги в переважній більшості випадків викликають пригнічення шлункової секреції незалежно від дози. Дія енкефалінів і їх синтетичних аналогів на стимульовану шлункову секрецію є короткочасною, оскільки після припинення інфузії зазначених препаратів інтенсивність шлункової секреції досить швидко повертається до вихідного рівня [2, 13, 25].

Енкефаліни і їх синтетичні аналоги пригнічують базальну і стимульовану панкреатичну секрецію. Так, зокрема лей- і мет-енкефаліни та даларгін пригнічують виділення підшлунковою залозою собак білків і гідрокарбонатів, стимульоване секретином, холецистокініном, м'ясною їжею і введенням у дванадцятипалу кишку розчинів соляної кислоти чи гідролізіну [4, 12, 17, 35, 36]. Панкреатична секреція зменшувалася до базального рівня, а у деяких експериментах практично припинялася. Даларгін знижував ферментативну активність панкреатичного соку, пригнічуючи секрецію ферментів. Так, секреція амілази зменшувалась у 3-6 разів, ліпази - у 3-8 разів, протеаз - у 4-10 разів порівняно з контрольними значеннями. Екзокреторна функція підшлункової залози, стимульована м'ясною їжею, пригнічувалась у 1,5-2 рази при дії даларгіну у дозі 4 мкг/100 г [17]. Мет-енкефалін пригнічував секрецію білків як стимульовану екзогенним холецистокініном, так і при введенні жирних кислот і амінокислот, які сприяють виділенню ендogenousного холецистокініну [36].

Даларгін виявляє захисну дію на ацинарні клітини підшлункової залози, збільшуючи термін виникнення у панкреатичній тканині змін, які не сумісні з життям [17]. Даларгін і тагетлар відіграють захисну роль, запобігаючи розвитку міжацинарного набряку при експериментальному панкреатиті [11]. При цьому підвищується секреція білків, що, на думку авторів, є ознакою компенсаторної реакції підшлункової залози.

При мікроаплікації мет-енкефаліну у гіпоталамус собак екзокринна секреція підшлункової залози, стимульована їжею, після нетривалого підсилення пригнічувалася на 50-60 % і залишалась у такому стані

протягом 3 год. Якщо мет-енкефалін вводили у хвостате ядро, змін не спостерігали [12].

Експериментальні доведення того, що енкефаліни відіграють в організмі людини і тварин майже універсальну роль, беручи участь у регуляції багатьох фізіологічних функцій, дають підставу гадати, що печінка також є тим органом, регуляція функціональної активності якого здійснюється за участю енкефалінів. Проте, експериментальні докази впливу енкефалінів на функції печінки поодинокі. Зокрема встановлено, що енкефаліни і їх синтетичні аналоги виявляють гепатопротективні властивості. У щурів з гострим холестазом через 1, 3 і 5 год після введення даларгіну знижувались активність ксантиоксидази і вміст малонового діальдегіду у клітинах печінки, вихід у кров гепатоспецифічних ферментів гістадази та урокінази [15, 16]. Усе це свідчить, що даларгін виявляє антиоксидантну дію на печінку за умов гострого холестазу, яка призводить, ймовірно, до стабілізації клітинних мембран гепатоцитів, наслідком чого є зменшення вимивання у кров гепатоспецифічних ферментів і збереження їх у клітинах печінки. Синтетичний аналог енкефалінів П-156 у дозі 100,0 мкг/кг зменшував летальність з 75 до 25 % при ураженні печінки чотирьоххлористим вуглецем. При експериментальному гепатиті, викликаному Д-галактозаміном, даларгін у такій дозі зменшував у 3-4 рази підвищений внаслідок хвороби рівень органоспецифічних ферментів печінки. Активність глютаматдегідрогенази зменшувалася з 1722 ± 478 до $482 \text{ од.} \pm 224 \text{ од.}$, а аланінової трансамінази з 2055 ± 474 до $609 \text{ од.} \pm 335 \text{ од.}$ [23]. Залишається поки що невідомим, за рахунок яких механізмів це відбувається.

Гепатопротективні властивості енкефалінів свідчать про їх здатність впливати на метаболічні процеси в гепатоцитах. Але, якщо вплив енкефалінів на перекисне окислення ліпідів підтверджений експериментально, то їх вплив на інші метаболічні процеси у клітинах печінки не є безсумнівним. Встановлено, що даларгін не змінює концентрацію глікогену в печінці, але запобігає зниженню його вмісту під дією адреналіну. Якщо через 60 хв після внутрішньовенного введення адреналіну концентрація глікогену в печінці знижувалася на 39 %, то за умов попереднього введення даларгіну, зниження концентрації глікогену в клітинах печінки під дією адреналіну не спостерігалось. Такі ж закономірності відзначені при визначенні концентрації цАМФ у печінці. При дії адреналіну концентрація цАМФ збільшувалась у клітинах печінки у 4 рази, енкефалін істотно не впливав на вміст цАМФ, але запобігав підвищенню його вмісту у гепатоцитах у відповідь на дію адреналіну [9, 10].

За нашими даними [20, 21] лей- і мет-енкефаліни виявляють регуляторну, переважно пригнічуючу, дію на секреторну функцію печінки у щурів, а даларгін має виключно гіпохолеретичні властивості. Зміни інтенсивності секреції жовчі при дії лей-, мет-енкефалінів і даларгіну супроводжуються змінами секреції основних органічних компонентів жовчі - вільних і кон'югованих жовчних кислот, білків, фос-

фоліпідів, холестерин тригліцеридів. Ці збігаються зі змінами секреції жовчі та її складу енкефалінів і даларгіну жовчі під час інфузії змінювалася, тоді пригнічувалася. Проте пептиду підсилювали жовчних кислот не підсилювалася секрет жовчі під час інфузії пептиду секрет жовчі - знижувалася секрет білків. Під час інфузії пригнічувалася секрет ліпідів не змінювалася.

Під час інфузії пригнічувалася, хоча незначно. Впродовж трьох годин жовчних кислот і у дозі 10,0 мкг/10 мл у секретії основних компонентів жовчі не було. Проте не змінювалася, кислот.

Лей-енкефалін відрізняються. Так, жовчі впродовж до білків і ліпідів при інфузії енкефаліну знижувалася секрет білків не підсилював секрет жовчі закінченню його змінювалася. Даларгін жовчі і ліпідів у секретії змінювалася.

Отже, пояснити вплив енкефалінів змінюючи секрет жовчі (жовчних кислот) до думки що регуляція рівні внутрішньоклітинних механізмів утворення жовчі в гепатоцитах.

фоліпідів, холестерину і його ефірів, неетерифікованих жирних кислот, тригліцеридів. Ці зміни за спрямованістю і у часі не завжди збігаються зі змінами інтенсивності секреції жовчі. Взаємозв'язок секреції жовчі та її основних органічних компонентів при дії лей-, мет-енкефалінів і даларгіну є досить складним. Так, інтенсивність секреції жовчі під час інфузії лей-енкефаліну у дозі 0,1 мкг/100 г не змінювалася, тоді як секреція таурохолатів у цей проміжок часу пригнічувалася. Протягом першої - другої годин по закінченню інфузії пептиду підсилювалася секреція жовчі, білків і ліпідів, а секреція жовчних кислот не змінювалася. Впродовж третьої години дослідження підсилювалася секреція жовчі і всіх її органічних компонентів. Під час інфузії лей-енкефаліну у дозі 10,0 мкг/100 г знижувалася секреція жовчі і жовчних кислот. Протягом трьох годин після закінчення інфузії пептиду секреція жовчі не змінювалася, хоча у цей проміжок часу спостерігалися зміни секреції її основних органічних компонентів - знижувалася секреція жовчних кислот і ліпідів і підсилювалася секреція білків. Під час інфузії мет-енкефаліну у дозі 1,0 мкг/100 г пригнічувалася секреція жовчі і жовчних кислот, а секреція білків і ліпідів не змінювалася.

Під час інфузії даларгіну у дозі 1,0 мкг/100 г секреція жовчі пригнічувалася, хоча змін у секреції її органічних компонентів не було. Впродовж трьох наступних годин пригнічувалася секреція жовчі, жовчних кислот і ліпідів, а секреція білків не змінювалася. Даларгін у дозі 10,0 мкг/100 г знижував секрецію жовчі під час інфузії. Змін у секреції основних органічних компонентів жовчі у цей проміжок часу не було. Протягом другої - третьої годин дослідження секреція жовчі не змінювалася, хоча спостерігалось зниження секреції жовчних кислот.

Лей-енкефалін і даларгін за холеретичними властивостями відрізняються. Так, у дозі 0,1 мкг/100 г вони пригнічували секрецію жовчі впродовж дослідження. При дії даларгіну секреція жовчних кислот, білків і ліпідів пригнічувалася протягом усього дослідження, а при дії лей-енкефаліну знижувалася секреція жовчних кислот і ліпідів, тоді як секреція білків не змінювалась. У дозі 1,0 мкг/100 г лей-енкефалін підсилював секрецію жовчі, білків і ліпідів упродовж трьох годин по закінченню його інфузії. Секреція більшості жовчних кислот не змінювалася. Даларгін, навпаки, пригнічував секрецію жовчі, жовчних кислот і ліпідів у цей же проміжок часу, тоді як секреція білків не змінювалася.

Отже, пояснити зміни інтенсивності секреції жовчі при дії енкефалінів зміною секреції якогось одного з її осмотично активних компонентів (жовчних кислот чи білків) неможливо. Тому ми схилиємось до думки що регуляція жовчоутворювальної функції відбувається на рівні внутрішньоклітинних метаболічних процесів, які складають основу механізмів утворення жовчі. Основне значення мають метаболічні процеси в гепатоцитах, що забезпечують надходження у жовчні ка-

налікули всіх органічних і неорганічних компонентів жовчі, в тому числі, можливо, і води.

Враховуючи ці дані і дані щодо регуляції енкефалінами секреторної функції шлунка і екзокринної функції підшлункової залози, ми дійшли висновку, що енкефаліни є ендogenousними регуляторами, дія яких спрямована на пригнічення секреторних процесів.

Фізіологічні ефекти опіоїдних пептидів на функціональний стан вісцеральних органів і систем не завжди мають однаковий характер. Різний прояв ефектів опіоїдів на функціональну активність органів і систем залежить від дози пептиду, функціонального стану органу. Можливо, з тих же причин ми спостерігали різноспрямовані зміни секреції жовчі при дії енкефалінів і даларгіну. Різноспрямовані ефекти опіоїдів на будь-яку фізіологічну функцію організму можуть залежати і від того, через який вторинний посередник відбувається реалізація їх дії - через сАМФ-залежну протеїнкіназу чи протеїнкіназу С [27]. Крім того, відомо, що при руйнуванні молекули регуляторного пептиду утворюються фрагменти, яким притаманна власна біологічна активність. Ці фрагменти іноді викликають протилежні, ніж їх попередники, ефекти. При відщепленні хоча б одного амінокислотного залишка з будь-якого кінця молекули пептиду змінюється її конформація та інші властивості (наприклад, ступінь гідрофобності), що визначають здатність пептиду долати клітинні та гістогематичні бар'єри.

Отже, енкефаліни широко розповсюджені в організмі і їх антиноцицептивна дія є не єдиним фізіологічним ефектом. На користь цього припущення свідчать дані про наявність опіоїдних рецепторів на периферії, зміни функціональної активності багатьох вісцеральних органів і систем при дії енкефалінів, а також той факт, що енкефаліни виявляють регуляторний вплив на вісцеральні органи і системи у значно менших дозах, ніж при їх аналгетичній дії.

T.V. Maslyuk

ENKEPHALINES AS REGULATORS OF THE PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS

The problem of the regulation of the different physiological functions by enkephalines is discussed. As an example the data about the regulatory action of the enkephalines on the secretory function of the stomach, pancreas and liver are discussed. The mechanisms of the enkephalines action on the secretory processes are discussed too.

Research Institute of Physiology,
Taras Shevchenko University, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М.: Наука, 1994. - 288 с.
2. Ахмедов Г.Э. Роль аналогов энкефалина в регуляции ферментовыделительной деятельности желудочно-кишечных желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 1993. - 17 с.

3. Булаев В.М. Рецепторы энкефалина в проявлении анальгетического действия. - М., 1982. - 13. - С. 100-103.
4. Виноградов В.А. Свойства энкефалина. - М., 1982. - 13. - С. 100-103.
5. Гольдберг Е.Д. Динамика энкефалина. - Томск: Изд-во Томского государственного университета, 1982. - 160 с.
6. Гомазков О.А. Функции энкефалина. - М., 1982. - 160 с.
7. Гришина О.Ю., Овсянникова Л.В. Энкефалин в проявлении анальгетического действия. - Журн. СССР. - 1988. - № 1. - С. 100-103.
8. Громов Л.А. Нейроэндокринная регуляция энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
9. Золотов Г.К. О влиянии энкефалина на секрецию. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
10. Золотов Г.К. Влияние энкефалина на секрецию. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
11. Канаян А.С., Персидский А.С. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
12. Климов П.К., Фокин В.П. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
13. Климов П.К., Баранов В.П. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
14. Коробов Н.В. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
15. Короткина Р.Н., Фокин В.П. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
16. Кузин М.И., Авруцкий В.Э. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
17. Курзанов А.Н., Тельников В.П. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
18. Майский А.И., Юсупов Ф.А. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
19. Масюк Т.В., Веселов В.П. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
20. Масюк Т.В. Секреторная функция энкефалина. - К., 1996. - 11 с.
21. Могилевский А.П., Ахмедов Г.Э. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
22. Павлов С.А., Шаталов В.П. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
23. Полонский В.М., Тельников В.П. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
24. Самовилова Н.Н., Короткина Р.Н. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
25. Смагин В.Г., Виноградов В.А. Энкефалин на фоне энкефалина. - Журн. СССР. - 1985. - № 1. - С. 100-103.
26. Berschneider H.M. Pentapeptide, on sodium. - 94, № 1. - P. 127-130.
27. Chen Y., Yu L. Difference of the μ opioid receptor. - 269, № 11. - P. 783-784.
28. Childers S.R. Opiate-adenylate cyclase. - 269, № 11. - P. 783-784.
29. Fabbri A., Tsai-Ming. Identification and localization. - 2546.

3. Булаев В.М. Рецепторы опиатов и их лиганды // ВИНТИ. Сер. Фармакология. - М., 1982. - 13. - С. 101-184.
4. Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И. Синтетические пептиды как лекарственные вещества. - М., 1986. - С. 3-7.
5. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоза. - Томск: Изд-во Томс. ун-та, 1990. - 136 с.
6. Гомазков О.А. Функциональная биохимия регуляторных пептидов. - М.: Наука, 1992. - 160 с.
7. Гришина О.Ю., Овсянников В.И. Иницирующие и модулирующие эффекты мет-энкефалина в проявлении сократительных реакций тощей и подвздошной кишки // Физиол. журн. СССР. - 1988. - 34, № 5. - С. 728-736.
8. Громов Л.А. Нейропептиды. - К.: Здоров'я, 1992. - 248 с.
9. Золоев Г.К. О влиянии энкефалинов на периферические эффекты адреналина // Физиол. журн. СССР. - 1985. - 71, № 10. - С. 1214-1216.
10. Золоев Г.К. Влияние энкефалинов на некоторые механизмы эндокринной регуляции содержания гликогена в печени // Проблемы эндокринологии. - 1986. - 32, № 2. - С. 58-60.
11. Канаян А.С., Пермькова Н.К., Титова Г.П. и др. Влияние синтетических аналогов L-энкефалина на жизнеспособные отделы поджелудочной железы при экспериментальном панкреатите // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1988. - 105, № 4. - С. 447-451.
12. Климов П.К., Фокина А.А. Физиология поджелудочной железы: регуляция внешнесекреторной функции. - Л.: Наука, 1987. - 115 с.
13. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка: механизмы регуляции. - Л.: Наука, 1991. - 256 с.
14. Коробов Н.В. Оценка опиоидных пептидов на моделях изолированных органов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1995. - 5, № 3, прил. № 1. - С. 119.
15. Короткина Р.Н., Фомченков Е.П., Бабкина Н.В. и др. Антиоксидантное действие даларгина на печень в условиях острого холестаза в эксперименте // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1990. - № 4. - С. 42-44.
16. Кузин М.И., Авруцкий М.Я., Карелин А.А. и др. Изучение влияния компонентов электро-медикаментозной анестезии и атаралгезии на появление в крови гепатоспецифических ферментов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1987. - 104, № 8. - С. 176-178.
17. Курзанов А.Н., Теплюк С.Г., Алейник В.А. Влияние даларгина на желудочную и панкреатическую секрецию. - В кн.: Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике. - М., 1986. - С. 37-54.
18. Майский А.И., Юхананов Р.Ю. Гетерогенность рецепторов опиатов: классификация, биологические свойства и значение // Физиол. актив. вещества. - 1985. - № 17. - С. 19-38.
19. Масюк Т.В., Весельский С.П., Масюк А.И. Секреторная функция печени при действии энкефалинов // Физиол. журн. - 1995. - № 3-4. - С. 3-9.
20. Масюк Т.В. Секреторная функция печени при действии энкефалинов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - К., 1996. - 18 с.
21. Могилевский А.П., Алексеева Н.С., Держирук Л.П. Опиатные рецепторы мозга // Физиол. журн. СССР. - 1987. - 33, № 2. - С. 98-108.
22. Павлов С.А., Шитин А.Г., Ярыгин К.Н. Взаимодействие опиоидных веществ с эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта. - В кн.: Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике. - Сб. - М., 1986. - С. 96-101.
23. Полонский В.М., Тищенко В.А., Позднякова Г.И. Протективное действие даларгина и гексапептида П-156 при экспериментальных поражениях печени у крыс и мышей. - Там же. - С. 69-73.
24. Савицкая Н.Н., Косых В.А., Павлов С.А. Опиоидные рецепторы сигма-типа на клетках печени. - Там же. - С. 101-103.
25. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. - М.: Наука, 1983. - 272 с.
26. Berschneider H.M., Martens H., Powell D.W. Effect of BW 942C, an enkephalinlike pentapeptide, on sodium and chloride transport in the rabbit ileum // Gastroenterology. - 1988. - 94, № 1. - P. 127-136.
27. Chen Y., Yu L. Differential regulation by cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C of the μ opioid receptor coupling to a G protein - activated K^+ channel // J.Biol. Chem. - 1994. - 269, № 11. - P. 7839-7842.
28. Childers S.R. Opiate-inhibited adenylyl cyclase in rat brain membranes depleted of G_s -stimulated adenylyl cyclase // J.Neurochem. - 1988. - 50, № 2. - P. 543-553.
29. Fabbri A., Tsai-Morris C.H., Luna S. et al. Opiate receptors are present in the rat testis. Identification and localization in sertoli cells // Endocrinology. - 1985. - 117, № 6. - P. 2544-2546.

30. Frances B., Moisan C., Meunier J.-C. Solubilization and characterization of the kappa-opioid receptor type from guinea pig cerebellum // *Eur. J. Pharmacol.* - 1988. - 150, № 1-2. - P. 103-111.
31. Holter F., Dublin E. Effect of systemic application of a long acting synthetic methionine-enkephalin (FK 33 824) on rat acid secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1978. - 13, suppl. 49 - P. 77.
32. Ishida T. Possible relationship between the stereostructures and activities of opioid // *J. Pharmacobiodyn.* - 1991. - 14, № 1. - P. 10.
33. Jin W., Lee N.M., Loh H.H., Thayer S.A. Opioid mobilise calcium from inositol-trisphosphate-sensitive stores in NG 108-15 cells // *J. Neurosci.* - 1994. - 14, № 4. - P. 1920-1929.
34. Kapas S., Purbrick A., Hinson J.P. Action of opioid peptides on the rat adrenal cortex: stimulation of steroid secretion through a specific μ -opioid receptor // *J. Endocrinol.* - 1995. - 144, № 3. - P. 503-510.
35. Konturek S.J. Opiates and the gastrointestinal tract // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1980. - 74. - P. 285-291.
36. Konturek S.J., Tasler J., Cieszkowski M. et al. Inhibition of pancreatic secretion by enkephalin and morphine in dogs // *Gastroenterology.* - 1978. - 74. - P. 851-855.
37. Lai J., Ma S., Zhu R.-H. et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa opioid receptor as a kappa_{1b} subtype // *Neuroreport.* - 1994. - 5. - P. 2161-2164.
38. Metters K.M., Rossier J. Affinity purification of synenkephalin-containing peptides, including a novel 23,3 kilodalton species // *J. Neurochem.* - 1987. - 49, № 3. - P. 721-728.
39. Okajima F., Tomura H., Kondo Y. Enkephalin activates the phospholipase C/Ca²⁺ system through cross-talk between opioid receptors and P2-purinergic or bradikinin receptors in NG 108-15 cells. A permissive role for toxin-sensitive G-proteins // *Biochemical. J.* - 1988. - 290. - P. 241-247.
40. Raffa R.B., Connelly C.D., Martinez R.P. Opioid efficacy is linked to the LiCl-sensitive, inositol-1,4,5-tris-phosphate-restorable pathway // *Eur. J. Pharmacol.* - 1992. - 217. - P. 221-223.
41. Rees W.D.W., Gibbons L.C., Turnberg L.A. Influence of opiates on alkali secretion by amphibian gastric and duodenal mucosa in vitro // *Gastroenterology.* - 1986. - 90, № 2. - P. 323-327.
42. Rengel I., Sinowatz F., Schulz R. Opioid-controlled adenylate cyclase in the guinea-pig myenteric plexus in confined to nerve somata // *Eur. J. Pharmacol.* - 1992. - 227. - P. 385-390.
43. Saeki T., Nishimura M., Sato N. et al. Electrophysiological demonstration and activation of μ -opioid receptors in the rabbit sinoatrial node // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1995. - 26, № 1. - P. 160-168.
44. Schwyzzer R. Molecular mechanism of opioid receptor selection // *Biochem. J.* - 1986. - 25. - P. 6335-6342.
45. Simantov R., Snyder S.H. Morphinelike peptides, leucine enkephalin and methionine enkephalin: interactions with the opiate receptor // *Mol. Pharmacol.* - 1976. - 12. - P. 987-988.
46. Slotkin T.A., Burwell B., Lan C. An intracellular opiate receptor // *Life Sci.* - 1980. - 27, № 21. - P. 1975-1978.
47. Terenius L., Wahlstrom A. Search for an endogenous ligand for the opiate receptor // *Acta Physiol. Scand.* - 1975. - 94. - P. 74-78.
48. Ueda H., Harada M., Nozaki M. et al. Reconstitution of rat brain mu opioid receptors with purified guanine nucleotide-binding regulation proteins // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1988. - 85. - P. 7013-7017.
49. Ueda H., Yoshihara Y., Misawa H. et al. The kyotorphin (tyrosine-arginine) receptor and a selective reconstruction with purified G_i, measured with GTPase and phospholipase C assays // *J. Biol. Chem.* - 1989. - 264. - P. 3732-3741.
50. Vertes Z., Kornyei J.L., Kovacs S., Vertes M. Nuclear [³H] naloxone binding in rat hypothalamus // *Neuroreport.* - 1995. - 6, № 17. - P. 2385-2389.
51. Wang Y., Knapp R.J., Santoro G. et al. Human β -opioid receptor: A stable cell line for functional studies of opioids // *Ibid.* - 1995. - 6, № 4. - P. 613-616.
52. Zamir N. On the origin of leu-enkephalin and met-enkephalin in the rat neurohypophysis // *Endocrinology.* - 1985. - 117, № 4. - P. 1687-1692.

Наук.-дослід. ін-т фізіології Київ. ун-ту
ім. Тараса Шевченка

Матеріал надійшов
до редакції 1.08.96

Хроніка

Пам'яті Арнольда

У травні 1997 ро
професор, завіду
Інституту геронто

Арнольд Леонт
спеціаліст у галу
абілітації та ох
онтійович почав
інституту промисл

3 1957 по 19
гігієни праці та п
молодшого науков

У цей період Ар
(1963 р.) та док
гігієни праці шахт
наукова школа за
тарів; гігієна пра
шахтарів; ергофіз

За цикл науков
А.Л.Решетюк був

3 1982 року А
СРСП (пізніше
гігієни праці (піз

А.Л.Решетюк б
зиології труда»,
жимов труда и с
мизации деятель
расте», 1988 р. Н
дакцією проф. А.
друку (1991 р.).

3 легкої руки
туально обгрунто
ливу увагу Арно
як структурну ос

Смерть видатн
та близьких, а і
онтійовича жив