

# Проблеми біорегуляції

© Кайдашев И.П., Катрушов А.В.  
УДК 615.35.012.07

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ СКРИНИНГА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЕПТИДНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Кайдашев И.П., Катрушов А.В.*

Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава

Интерес к проблеме пептидных регуляторов различных функций организма в настоящее время весьма значителен, так как пептиды принимают участие в регуляции практически любой физиологической функции организма - от импульсной активности нейрона до поведенческих реакций, кроме того, знание пептидной регуляции заставляет пересматривать многие ключевые принципы регуляции функций на всех уровнях интеграции - от мембраны до целостного организма [2].

Учитывая постоянный рост химизации народного хозяйства, алергизацию населения, перед современной медициной ставится задача создание лекарственных препаратов нексенобиотической природы на основе естественных метаболитов.

Главным практическим аспектом решения этой проблемы является поиск среди практически безвредных природных биологически активных пептидов веществ, которые могли бы быть использованы в фармакологии и фармации.

Создание лекарственных веществ на основе таких пептидов может проводиться следующими путями [17]:

1. Синтез аналогов или антагонистов естественных гормонов, аутокоидов или медиаторных субстанций, или молекул, изменяющих изученные биохимические

процессы (позволяет создать принципиально новые средства).

2. Изменение структуры известных лекарственных средств (позволяет создать массу препаратов, обладающих сходными свойствами, но принципиально не отличающихся друг от друга).

3. Рандомизированный скрининг (принципиально новые химические вещества, синтезированные или полученные из природных источников, подвергаются скринирующему исследованию на животных с помощью набора тестов, предназначенных для изучения интересующих исследователя эффектов).

4. Выявление новых свойств у лекарственных препаратов, уже применяющихся в клинике, в результате длительного тщательного обследования и наблюдения за их действием на различные системы организма.

Учитывая, что ежегодно в мире описываются тысячи новых аминокислотных последовательностей ранее не известных пептидов, планомерно возникает вопрос: "Как среди такого множества потенциальных претендентов на роль фармакологических агентов не пропустить вещество, обладающее еще не известными полезными свойствами?". Таким образом, исследователь сталкивается с проблемой рандомизированного скрининга.

Таблица I Пути выявления физиологической активности пептидных веществ

Тип скрининга	Предъявляемые требования	Наличие сведений о возможной активности	Методологический подход	Возможность использования
Простой	Необходимость обнаружения строго определенной фармакологической активности	Известное действие, присутствие группы близких по структуре веществ, направленный синтез	Группа однотипных методов	Исследование гомологических рядов химических соединений, направленный поиск веществ с определенной фармакологической активностью
Программированный	- " -	- " -	Комплекс последовательно выполняющихся методик, обнаруживающих, а затем уточняющих механизм фармакологической активности	- " -
Детерминированный (предвзятый)	- " -	- " -	Объединяет методологическую базу названных выше типов	- " -
"Слепой"	Установление любой возможной фармакологической активности	Информация о возможной активности и функциональной структуре отсутствует	Эмпирический (наблюдательный) подход при изучении экстремального воздействия вещества (острая, хроническая, специфическая токсичности и т.д.)	Обнаружение новых свойств у вновь полученного химического вещества
Недетерминированный (непредвзятый)	- " -	- " -	Эмпирический подход изучения токсичности и применение функциональных проб, нагрузок	- " -
Общий	- " -	- " -	Сочетание эмпирических методов и специальных тестов на разных уровнях действия	- " -

Известно, что схема скрининга должна базироваться на классификации биологических эффектов регуляторных пептидов. В тоже время, широчайший спектр биологических активностей регуляторных пептидов затрудняет классификацию. На современном этапе существует множество классификаций пептидов, основанных на отдельных признаках или свойствах, не отражающих, однако, возможные пути скрининга биологических активностей вновь синтезированного или экстрагированного пептида.

В известных классификациях [1,4,13] детерминирующими признаками могут являться:

- химическая структура;
- место образования;
- механизм образования;
- уровень действия (внутриклеточный, надклеточный, межклеточный);
- путь реализации клеточного эффекта (мембранорецепторные, нейромедиаторные и т.п. взаимодействия);
- системы, опосредующие действие пептида внутри клетки (аденилат-, гуанилат-циклическая, протеинкиназа С, уровень ионизированного кальция, NO-синтаза, G-белки);
- агонизм или антагонизм широко известным фармакологическим агентам (опиаты, холино-, адрено-, серотонинергическая системы и т.д.).

Наиболее совершенной, на наш взгляд, в теоретическом отношении является классификация по отдельным семействам пептидов [27]:

1. Группа ангиотензина (ангиотензин I, II, III; преангиотензиноген (1-14); пептидные ингибиторы ангиотензина и т.д.).
2. Кинины (брадикинины, каллидин, т-кинин, брадикинин-потенцирующий пептид, пептид 6-А и т.д.).

3. Опиоидные пептиды (лей-, мет-энкефалины; эндорфины и фрагменты бета-липотропина; казоморфины; геморфины; киторфины и т.д.).

4. Гастроинтестинальные пептиды (гастрины; галанины; глюкагон и глюкагон-подобные пептиды; ксенопсин; панкреостатины; холецистокинин-панкреозимин; вазоактивный интестинальный пептид).

5. Атриальные натрийуретические факторы (атриальный натрийуретический пептид; мозговой натрийуретический пептид; натрийуретический пептид С).

6. Вещество Р и родственные пептиды.

7. Тахикинины (нейрокинины, нейромедины (В, С, N, К, U); бомбезин).

8. Нейротензин и родственные пептиды.

9. Нейропептид V.

10. Эндотелины.

11. Кальцитонины.

12. Пептидные гормоны (АКТГ, кортиколиберин, гонадолиберин, меланоцит-стимулирующие гормоны, окситоцин и родственные пептиды, паратиреоидный гормон, соматостатин, тиролиберин, вазопрессин).

13. Пептидные ростовые факторы (соматокринин, инсулиноподобный фактор, фактор роста клеток печени, фактор роста нервов, фактор роста эндотелия, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов).

14. Иммуноактивные пептиды (ВИЧ-сопряженные пептиды, интерлейкины, лимфокины, дефенсины).

15. Фибронектин и другие "местные" клеточные пептиды.

16. Кальмодулин, фосфат-акцентирующие пептиды.

17. Пептиды, связанные с патологиями различного генеза (амилин, бета-белок болезни Альцгеймера, экспериментальный аллергический энцефалитогенный пептид).

Таблица 2

Тип физиологической активности	Мишень	Взаимодействие с мишенью		Ключевой механизм активности	Физиологическая активность
		тип связи	типичный процесс		
Рецепторный	Макромолекулы (рецепторы) Надмолекулярные образования (рецепторные системы)	Ван-дер-Ваальсовы силы, водородные связи, ионные связи	Сорбционное равновесие	Конформационные изменения, рецепторов	Проницаемость мембран для ионов натрия, кальция, хлора
Биохимический	Ферменты, биосубстраты, коферменты	- " - плюс донорно-акцепторные взаимодействия	Катализ, комплексобразование	Изменение активности ферментов	Модуляция метаболизма

18. Пептид дельта-сна и другие физиологически активные пептиды.

19. Пептиды из тканей беспозвоночных и низших позвоночных животных (кардиоактивные пептиды из моллюсков, конотоксины, лейкокинины, тахикининовые пептиды, пептиды-ингибиторы ильных каналов).

20. Пептиды с антимикробной активностью (бактеницин, дермасептин, маганин 1,2).

Для примера укажем смешанную классификацию лекарственных веществ, созданных на основе пептидных регуляторных молекул [11]:

1. Классические пептидные гормоны и их производные (меланотонин, АКГГ и т.д.).
2. Нейропептиды: гипоталамические либерины и статины, опиоидные пептиды, меланокортины, вазопрессиноксины, панкреатические пептиды, церулины, тахикинины, нейротензины, бомбезины, кинины, ангиотензины, кальцитонины.
3. Пептидные гормоны тимуса: тимозины, тимический гуморальный фактор, тимопоэтин, гомеостатический тимический гормон, лимфопоэтический фактор, тимический фактор X, тимический сывороточный фактор и т.д.
4. Регуляторные фрагменты белков крови: иммуноглобулиновое семейство - тафцин, ригин и т.д., гемоглобиновое семейство - геморфины 4, 5, 6 и т.д.
5. Тканевые пептиды, экстрагированные из тканей эпифиза, тимуса, простаты, хряща (эпиталамин, тималин, простатилев, румалон) и т.д.
6. Факторы, регулирующие пролиферацию клеток: интерлейкины 1-12, фактор некроза опухолей, лимфотоксин, эпидермальный фактор роста, бета-трансформирующий фактор роста и т.д.

Как видно, такая не претендующая на полноту, классификация дает лишь общее представление о возможных областях поиска новых пептидных или полипептидных препаратов, но практически не определяет пути проведения скрининговых исследований.

Основные сложности классификаций пептидов по действию заключаются в широчайшем спектре биологических активностей и тем, что один и тот же пептид может управлять в организме целым рядом функций вследствие плейотропии или запускать целый каскад выбросов других пептидов, напоминающий цепную реакцию (континуум регуляторных пептидов) [1]. Существенно, что метаболические фрагменты целостной молекулы пептидов могут оказывать самостоятельное биологическое действие, и в ряде случаев антагонизировать эффекты матричного пептида [13]. Кроме того,

нужно принимать во внимание перекрестную локализацию пептидов одной группы в другой, солокализацию в клетке множества пептидов, отнесенных к разным группам, полифункциональность одного пептида и монофункциональность нескольких [4].

Достаточно удобно в практическом плане этапы исследования физиологически активных пептидов сформулированы О.А.Гомазковым (1995) [27]:

1. Поиск новых пептидов
  - физиологические эффекты;
  - локализация в тканях;
  - установление химической структуры.
2. Новые регуляторные функции известных пептидов.
3. Пептиды и эндогенная регуляция функций:
  - ферменты синтеза и деградации;
  - связь с другими физиологически активными веществами;
  - рецепторы.
4. Молекулярная "пептидология" cDNA и mRNA для предшественников, ферментов, рецепторов.
5. Фармакологическая регуляция функций пептидов:
  - синтез селективных антагонистов и агонистов рецепторов;
  - поиск высокоспецифичных ингибиторов ферментов.
6. Компьютерные технологии в исследовании пептидов:
  - химический дизайн пептидных фрагментов;
  - анализ молекулярной топографии активных доменов структуры;
  - выявление "узнающих" и "связывающихся" с рецептором пептидных структур;
  - создание новых соединений - пептидных аналогов, антагонистов рецепторов, ингибиторов пептидаз.

Таким образом, становится актуальным создание схемы скрининга биологической активности пептидных веществ на основе практического опыта исследования природных пептидных веществ.

Приведенная ниже информация отражает нашу попытку обобщить более чем десятилетний опыт исследований пептидных экстрактов, полученных из различных животных тканей, на базе кафедры нормальной физиологии (заведующий - проф. В.П.Мищенко) и Центральной научно-исследовательской лаборатории Украинской медицинской стоматологической академии.

За этот период исследовалось действие следующих препаратов и биологически активных веществ: тималин, тимоген, т-активин, пептидные комплексы тканей поджелудочной железы, головного мозга, сердца, эритроцитов, селезенки, сосудистой оболочки глаза, слонных желез, пародонта, печени, почек, тканей кольчатых червей (*Eisenia foetida*), моллюсков, насекомых. Часть



**Детерминирующий блок общего скрининга**  
АД, ЧДД, ЭЭГ, ЭКГ, РВГ, ЭМГ, спирография, электрогастрография, диурез, таронометрия

**Детерминирующий блок рецепторного типа**  
Исследование на изолированной сетчатке лягушки [28]  
Альтернатива:  
изменение гликопротеидного профиля мембран лейкоцитов, дыхательная активность нейтрофилов.

**Детерминирующий блок биохимического типа**  
Энергетический обмен (АТФ, цитохромоксидаза), углеводный обмен (глюкоза, гликоген), белковый обмен (содержание ДНК, РНК и их соотношение, транспорт через клеточные мембраны, свободнорадикальное окисление (МДА, СГЭ, диеновые конъюгаты, СОД; альтернатива: метод Паранич), гемостазах (АЧТВ, фибринолиз, агрегация тромбоцитов).

**Детерминирующий блок функции внешнего дыхания**  
- частота дыхательных движений, минутный объем легких, вентиляции, тонус бронхов и трахеи, сокращение изолированных полочек легочной паренхимы.

**Детерминирующий блок адаптационных процессов**  
- ноцицептивное и антиноцицептивное действие; противошоковая активность, антистрессорное действие.

**Детерминирующий блок гемо- лимфопоэза**  
- пролиферативная активность клеток костного мозга, эритрогранулопоэз, лимфопоэз, естественная цитотоксичность, факторы свертывания крови, влияние на синтез интерферона, гормонов тимуса, интерлейкинов.

**Детерминирующий блок функций пищеварительной системы**  
- пищеварительное и питьевое поведение; биоэлектрическая активность, кислотная секреция желудка, щелочная секреция, язвообразование; сократительные и секреторные свойства клеток ЖКТ; кишечный транспорт.

**Детерминирующий блок центральной нервной системы [23]**  
- влияние на память и обучение (модель гипотизктомированного животного), пищевой условный рефлекс, нарушение краткой памяти по Беритошвили; цикл сон - бодрствование, стадий медленного и быстрого сна, число пробуждений, продолжительность непродуктивного сна [4] судорожная и противосудорожная активность

**Детерминирующий блок частной физиологической активности**  
- радиобиология, опухолевый рост, продолжительность жизни, хронобиология, хрономедицина.

этих работ проводилась совместно с Военно-медицинской академией им. С.М.Кирова (г.Санкт-Петербург) - проф. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. и Читинским государственным медицинским институтом - проф. Кузник Б.И.

Изначально в основе этих работ лежал принцип органоспецифичности тканевых пептидных комплексов. Например, было показано, что пептидные комплексы головного мозга [16], слюнных желез [20], поджелудочной железы [15], пародонта [19,22], сосудистой оболочки глаза [21], сердца [14], эритроцитов [3], селезенки [11], почки [10] способны влиять на метаболические процессы в тех органах, из которых они выделены. В качестве интегрального показателя, отражающего уровень функциональной нагрузки, интенсивность чрезмембранных транспортных процессов и т.д., был выбран уровень свободнорадикального окисления в тканях, который оценивался по следующим показателям: уровень малонового диальдегида, перекисная резистентность эритроцитов, диеновых конъюгатов, активность ферментов - супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмينا [24].

Как показали исследования [3,18], весьма чувствительным объектом, быстро реагирующим на введение пептидов, являются тканевое и эритроцитарное звенья гемостаза. Позднее это было подтверждено в работе Куценко Л.А. (1997) при исследовании реакций тканей миокарда на введение пептидного комплекса сердца, питуитрина, окситоцина, тиролиберина, при действии этих веществ изменялись тромбоцитоактивные, тромбопластические и фибринолитические свойства миокарда [14].

Дальнейшие исследования показали, что пептидные комплексы, выделенные из органов или отдельных клеток, наряду с органоспецифическими свойствами имеют и ряд неспецифических эффектов [8,12], влияя на адаптационные процессы [7], нейрогуморальную и иммунную системы [8,9,12]. Результаты этих исследований обобщены в работе [11].

С наибольшими методологическими трудностями нам пришлось столкнуться при изучении физиологической активности пептидного комплекса, выделенного из тканей червей *Eisenia foetida* [25]. Первоначально препарат был охарактеризован как корректор метаболизма соединительной ткани [10,22,25], а затем при проведении дальнейших исследований были выявлены свойства не укладывающиеся в такую характеристику. Была показана способность пептидного комплекса червей *Eisenia foetida* - "Вермилат" - влиять на репродуктивные процессы животных (многоплодность, крупноплодность, улучшение качества спермы и т.д. [5], состояние иммунной системы [11]. Полученные недавно результаты демонстрируют способность вермилата влиять на продукцию гормонов гипофиза (тиреотропный гормон) и надпочечников (кортизол).

Учитывая многолетний опыт по исследованию физиологически активных пептидов, нами была разработана поэтапная система скрининга физиологической активности пептидных веществ: "предскрининг - общий скрининг - коррекция скрининга - детерминированный скрининг". Основные пути выявления физиологической активности пептидных веществ представлены нами в табл. 1.

Скрининг относится к эмпирическим методам поиска лекарственных субстанций, на каждом из этапов которого должна быть получена информация, определяющая выбор методов испытаний на каждом из последующих. При поиске лекарственных субстанций должны быть установлены тип активности (направленность действия), эффективность, избирательность и потенциальная токсичность вещества.

Идеальным случаем проведения скрининга является ситуация, когда каждому виду активности соответствует один специфичный для него тест.

Таким образом, в основе скрининга физиологической активности пептидных веществ должна лежать единая научная методология [26]. Хорошо организованный скрининг получает данные биологических испытаний в виде упорядоченных массивов информации о

**Детерминирующий блок эндокринных функций**

- секреция гормонов гипофиза, секреция гормонов надпочечников, гонад, поджелудочной железы и т.д., уровень электролитов, половое выведение, менструальный цикл, сперматогенез.

**Детерминирующий блок регуляции трофики**

- рост, развитие, и регенерация нервной ткани; рост скелета; электрические параметры мембраны мышечных волокон; репаративная регенерация кожи и роговицы; пролиферация фибробластов.

**Детерминирующий блок водно-солевого обмена и функции почек**

- питьевое поведение, диурез, объем и осмолярность мочи, секреция натрия, реабсорбция калия, клубочковая фильтрация.

**Детерминирующий блок биохимических реакций**

- поведенческие реакции - груминг, двигательная активность (тест "открытое поле"), безусловно-рефлекторные формы поведения (аппетит, агрессивность), зоосоциальное поведение.

**Детерминирующий блок иммунной системы**

- течение аллергических реакций замедленного и немедленного типа, высвобождение медиаторов из лимфоцитов, влияние на синтез антител, реакция бласттрансформации лимфоцитов соотношение Т- и В-клеток, ТхТс-клеток, фагоцитоз.

**Детерминирующий блок подкорковых структур головного мозга**

- ректальная и кожная температура, основной обмен, лихорадочные состояния, противорвотное и рвотное действие, уровень пролактина.

**Детерминирующий блок сердечно-сосудистой системы**

- прессорно-депрессорные механизмы; сосудистый тонус; ОЦК, соотношение внеклеточной жидкости и ионного баланса; центральные, экстра-интрамуральные ганглионарные уровни контроля деятельности сердца, диуретическое и натрий уретическое действие.

биологическом действии химических веществ. Для правильной организации скрининга физиологической активности пептидов предлагается следующая модель.

Модель системы скрининга пептидов (с использованием эвристических процедур принятия решения).

I уровень: выбор стратегии испытаний вещества; сбор, хранение, и обработка сведений; анализ суммарных экспериментальных данных (необходимость количественного анализа полуколичественных и качественных данных, ограниченность экспериментального материала и работа с малыми выборками).

II уровень: проведение испытаний вещества; первичная обработка экспериментальных данных; формулирование предварительных выводов о действии вещества; выбор методов (методы, результаты которых не могут интерпретироваться изолированно; методы, позволяющие оценить действие вещества на состояние физиологических систем организма).

Для создания гармоничной системы скрининга нами предложен блочный принцип, т.е. все проводимые исследования сгруппированы в детерминирующие блоки, расположенные на основе иерархии, для определения компонентов спектра биологической активности, необходимых и достаточных для выявления фармакологических свойств изучаемых веществ.

Главным в системе иерархии является детерминирующий блок общего скрининга, включающий электрофизиологические и основные физиологические методы. Этот блок является модификацией комплекса методов, предложенных [Дмитриевой Н.В. и соавт.], что позволяет дать функционально-топографическую характеристику действия вещества на уровне целостного организма.

Для дальнейшего проведения скрининга необходимо будет решить весьма важный вопрос: "Каков тип физиологической активности пептидов?".

В работе Пирузяна Л.А. и соавт. (1985) [26] для целей скрининговых исследований предложено выделение рецепторного и биохимического типов (табл.2).

При решении этого вопроса нами были предложены детерминирующие блоки рецепторного и биохимического типов.

Начало исследования должно проходить с детерминирующего блока рецепторного типа. Метод Армингтона с использованием изолированной сетчатки лягушки

на наш взгляд является достаточно сложным и трудоемким, поэтому нами предложена альтернатива - изучение пептидов с рецепторным типом действия на лейкоцитах [9]. Если исследуемый пептид проявляет рецепторное действие, то это не исключает его тестирования в блоке биохимического типа, тем более это касается пептидных комплексов.

После установления рецепторного типа действия у пептида, его действие должно быть сравнено с эталонными веществами - адреналин, норадреналин, ацетилхолин, гистамин (дополнительно можно исследовать - глицин, ГАМК, серотонин).

Таким образом, нами сформулированы основные методологические подходы к проведению скрининговых исследований биологической активности пептидных веществ. Построение программы скрининга на основе предложенной схемы позволяет существенно ускорить и облегчить проведение работ по планированию экспериментов и унифицировать их. Безусловно, что эвристический элемент при проведении скрининга даст широкий простор для научной интуиции исследователей.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов // Вопр.мед.химии. - 1984.- №3. - С.2-7.
2. Бахарев В.Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов. Свердловск: Из-во Уральского унта, 1989.-136 с.
3. Весніна Л.Е. Роль функціонального стану еритроцитів і його модуляції цитомединами в реакціях перекисного окислення ліпідів і гемостазу. Автореф. дис...к.м.н. Харків, 1994. -22с.
4. Громов Л.А. Нейропептиды / К.:Здоров'я.-1992.-248с.
5. Денисенко М.В. Вплив вермілату на репродуктивні процеси у лабораторних тварин. Автореф. дис...к.с.г.н., Полтава, 1997.- 25 с.
6. Дмитриева Н.В., Пронин В.И., Шаталов В.А. Использование комплекса электрофизиологических и биофизических методов для отбора физиологически активных веществ на интактных животных//Хим.фарм. журнал.-1977.-№5.-С.40-47.
7. Запорожець Т.М. Функціональні зміни в системі еритрона тварин і людини при променевому ураженні і їхня корекція поліпептидним біорегулятором, виділений з еритроцитів. Автореф. Дис... к.б.н. Сімферополь, 1993. - 16 с.

8. Звягольська І.М., Кайдашев І.П., Катрушов О.В. Специфічні зміни гемостатичної реактивності тварин в несприятливих умовах зовнішнього середовища та їх корекція за допомогою органічних пептидних екстрактів // Вестник проблем биологии и медицины. Полтава-Харьков, 1997. С. 19-26.
9. Кайдашев І.П. Вплив поверхневих глікопротеїдів еритроцитів на взаємодію їх з нейтрофільними лейкоцитами та лімфоцитами. Автореф. дис.... к.м.н.Київ.-1995 р.
10. Кайдашев И.П. Пути поиска и создания новых лекарственных препаратов естественно существующих пептидных биорегуляторов/В кн.: Биорегуляция и биоэнергетика.-Полтава, 1995.-Вып.3. -С. 20-22.
11. Кайдашев І.П. Механізми утворення та дії поліпептидних біорегуляторів-цитомедінів // Фізіологічний журнал.-1994. - т.40, №1.- С. 51-64.
12. Катрушов О.В. Використання нових органоспецифічних поліпептидних препаратів для експериментальної терапії патологій, викликаних пошкоджуючими факторами навколишнього середовища. Автореф. дис.... д.м.н. Київ, 1995.- 40 с.
13. Клуша В.Е. Пептиды - регуляторы функций мозга.- Рига: Зинатне.1984.-181 с.
14. Куценко Л.О. Фізіологічна активність поліпептидного комплексу, одержаного із тканин серця свиней - кордіалату. Автореф. дис.... к.с.г.н. Полтава, 1997.- 24 с.
15. Лігоненко О.В. Комплексне лікування гострих запальних хвороб підшлункової залози. Автореф. дис.... д.м.н. Київ, 1997.- 42 с.
16. Литвиненко Н.В. Перекисное окисление липидов, физиологическая антиоксидантная система и гемостаз в тканях головного мозга в норме, при различных экстремальных состояниях и их регуляция полипептидом кортексином. Автореф. дис.... к.м.н. Харьков, 1992.- 20 с.
17. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н. Клиническая фармакология: В 2-х т., Т.1: Пер. с англ.-М.:Медицина, 1993.-640 с.

## Проблеми екології та медицини

18. Пархоменко В.К. Влияние полипептидов сердца, печени и почек на состояние тканевого звена гемостаза при активации пероксидации в условиях экспериментальных патологий. Автореф. дис.... к.м.н. Львів, 1994.- 20 с.
19. Силенко Ю. И. Тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта и процессы перекисного окисления в них у различных животных и человека. Автореф. дис.... к.м.н. Львов, 1988.- 18 с.
20. Соколенко В.Н. Роль пептидов слюнной железы в регуляции свободно-радикального окисления, физиологической антиоксидантной системы и гемостаза у животных. Автореф. дисс. ... к.б.н. Симферополь, 1994.-24 с.
21. Стівба О.Ю. Вільнорадикальні процеси і тромбоцитоактивні властивості судинної оболонки ока та корекція їх змін поліпептидом ретіліном. Автореф. дис.... к.м.н. Львів, 1994.26 с.
22. Хміль О.В. Функціональний стан тканин пародонту і крові тварин в нормі та при дії різних доз іонізуючого опромінення. Автореф. дис....к.м.н. Київ, 1996.- 23 с.
23. Шабанов П.Д., Бородкин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция.- Л.:Наука, 1989.- 127 с.
24. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині. / Под ред. І.П.Кайдашева, В.М.Соколенко, О.В.Катрушова. Полтава: Вид-во УМСА, 1997.- 271 с.
25. Препарат тканинних біологічно-активних речовин який має регенераторну дію та спосіб його одержання. Патент України № 5743. - 1994 р.
26. Скрининг физиологически активных соединений / Под ред. Л.А.Пирузяна. -М.: Медицина, 1985.-160 с.
27. Физиологически активные пептиды. Справочное руководство. Составитель - О.А.Гомазков /М.: ИПГМ, 1995.-144 с.
28. Armington J.C. The Electroretinogram. - New York: Academ Press,1974.-530 p.

***Матеріал надійшов до редакції 26/XI/1997***