

© Коллектив авторов, 2003

*И. Г. Михеева*<sup>1)</sup>, *О. Б. Курасова*<sup>1)</sup>, *Т. Г. Верещагина*<sup>1)</sup>, *О. Ю. Соколов*<sup>2)</sup>,  
*Н. В. Кост*<sup>2)</sup>, *А. А. Зозуля*<sup>2)</sup>

## ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ ЭКЗОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ — β-КАЗОМОРФИНЫ И ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1)</sup> Кафедра пропедевтики детских болезней РГМУ, <sup>2)</sup> Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Известно, что пептидные регуляторы — это, как правило, вещества эндогенного происхождения. Однако есть и другой путь поступления регуляторных пептидов в организм — проникновение их через желудочно-кишечный тракт.

Не так давно стало известно о существовании целого класса опиоидных пептидов, отличительной особенностью которых является способность образовываться в результате расщепления белков пищевого происхождения. В связи с этим данные пептиды получили название экзорфинов. К этому классу опиоидов относятся продукты гидролиза казеинов молока — казоморфины [25], фрагменты глютена пшеницы — экзорфин С и ряда других белков [30, 31]. Значительный интерес представляют экзогенные опиоидные пептиды, поступающие в организм при употреблении молока, которое является единственным источником питания детей первых месяцев жизни и важным продуктом питания для детей более старшего возраста. Показано, что в результате протеолитической деградации белков молока, в частности, казеинов, могут образовываться вещества пептидной природы, обладающие выраженной биологической активностью [38, 41, 58].

В 1979 г. впервые было произведено выделение β-казоморфинов (β-КМ) из коммерческого казеинового пептона. Радиорецепторное тестирование и тестирование на препаратах подвздошной кишки морской свинки различных его фракций показало наличие среди них соединения с высокой опиоидной активностью. Было установлено, что это соединение является гептапептидом (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile) и соответствует 60—66 фрагменту β-казеина коровьего молока. Данный пептид был назван β-казоморфином-7 (β-КМ-7) [25].

В результате анализа зависимости опиоидной активности от длины фрагментов пептида оказалось, что β-КМ-5 наиболее активен, далее в порядке убывания следуют β-КМ-4, β-КМ-6, β-КМ-7; трипептид и дипептид практически не активны [26, 34]. Однако реальное физиологическое значение имеют более крупные фрагменты β-казеина, например, β-КМ-7, β-КМ-8, способные относительно длительное время противостоять ферментативной деградации.

В 1984 г. Greenberg с соавт. расшифровали структуру β-казеина человека — протеина, состоящего из 212 аминокислот и имеющего молекулярную массу около 25 кДа [33]. В 51—57 положении полипептидной цепи располагается аминокислотная последовательность Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile, получившая название «человеческого» β-КМ-7. Проведенные эксперименты подтвердили наличие опиоидной активности у данного пептида [23, 37, 63].

Дальнейшее изучение структуры β-КМ показало,

что они имеют следующие свойства, характерные для опиоидных пептидов: 1) наличие N-концевого тирозина; 2) присутствие гидрофобного «хвоста» из 4—10 аминокислот; 3) устойчивость к действию протеолитических ферментов благодаря наличию большого количества пролиновых остатков [28]. Последний критерий очень важен, так как его выполнение определяет способность опиоидного пептида относительно долго существовать в организме и достигать клеток-мишеней, удаленных от места его образования [8].

В экспериментальных работах исследовали эффекты бычьего β-КМ на болевую чувствительность и поведение детенышей крыс. Было показано, что длительное введение небольших доз β-КМ-7 новорожденным животным (крысам) приводило к снижению уровня тревожности и повышало их исследовательскую активность. В результате исследований были обнаружены отсроченные нейротропные эффекты «опиоидных фрагментов» β-казеина молока и, в частности, снижение поведенческого проявления тревоги, длительно сохранявшееся после прекращения введения β-КМ-7 [4]. Наиболее вероятные механизмы этого влияния, по-видимому, связаны с нейротрофическими эффектами. При этом возможно либо прямое влияние β-КМ-7 на формирование различных нейромедиаторных систем, либо его опосредованное действие через нейротрофические факторы [13]. Была доказана зависимость эффекта β-КМ от возраста, пола (часть эффектов регистрировалась только у самок), а также первичной структуры вводимого пептида [9, 11, 12].

По-видимому, в процессе эволюции β-КМ приобрели способность регулировать деятельность и созревание различных систем организма новорожденного, питающегося исключительно материнским молоком [41, 57].

β-КМ идентифицированы в молоке овец [53], буйволиц [49]. Оказалось, что аминокислотные последовательности β-КМ-7 коровьего молока, молока овец, буйволиц совпадают, но отличаются по структуре и положению от «человеческого» β-КМ-7. В аминокислотной последовательности β-казеинов молока ночных грызунов не обнаружены фрагменты, гомологичные последовательности β-КМ человека и ряда других животных [22, 64]. Было высказано предположение, что β-КМ, как опиоиды экзогенного происхождения, необходимы для деятельности тех систем мозга, которые отвечают за активные взаимодействия с внешней средой, регулируя уровень тревожности и исследовательской активности. И это, по-видимому, не случайно, так как казоморфины присутствуют в молоке тех млекопитающих, которые рождают детенышей с открытыми глазами, развитым слухом и др. В этом случае β-КМ, по-видимому, помогают нервной системе адаптироваться к стрессогенному влиянию окружающей среды

[4, 9, 10, 13]. Таким образом, видовые различия в строении казеинов и  $\beta$ -КМ являются результатом эволюции и имеют особое значение в раннем постнатальном периоде.

Казоморфины образуются из  $\beta$ -фракции казеинов. По своей природе казеины — фосфопротеины и составляют 80% белков коровьего молока [18]. Содержание казеинов в женском молоке меняется на протяжении лактации. Так, в начальном лактационном периоде казеины составляют 20% белков женского молока, в среднем лактационном периоде — 40%, а в позднем — 50% [52].

В женском молоке  $\alpha$ S1-,  $\beta$ - и  $\kappa$ -казеины содержатся в соотношении 12,5 : 62,5 : 25. В состав казеинов коровьего молока входят фракции  $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2-,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\kappa$ -, которые встречаются в соотношении 38 : 10 : 36 : 3 : 13 [17]. Таким образом, в казеиновой фракции зрелого женского молока содержание  $\beta$ -казеина составляет 62,5%, а в коровьем молоке — 36%, но при этом содержание  $\beta$ -казеина в коровьем молоке в 4 раза выше его уровня в зрелом женском молоке. Данных о содержании  $\beta$ -казеиновой фракции в составе казеина адаптированных молочных смесей в доступной научной литературе мы не встретили.

Вопрос образования  $\beta$ -КМ в молочной железе или в желудочно-кишечном тракте ребенка, синтез его из предшественников непосредственно в кровяном русле или в органах-мишенях остается спорным и малоизученным.

Известно, что белки молока, в том числе и  $\beta$ -казеины, синтезируются в тканях молочной железы. Для детей первых дней и недель жизни большое значение имеет аутолитическое пищеварение, компенсирующее недостаточность собственного, при котором гидролиз протеинов частично осуществляется за счет ферментов, содержащихся в женском молоке [3].

Интересен тот факт, что в составе грудного молока содержится фермент, способный расщеплять  $\beta$ -казеин с образованием различных фрагментов белка, в том числе  $\beta$ -КМ. По своим биохимическим свойствам этот фермент является эндопептидазой и отличается от всех известных протеаз молока. В настоящее время не известно, образуется ли эта эндопептидаза непосредственно в ткани молочной железы или проникает в нее из кровотока [32]. В 1984 г. Lindström с соавт. впервые продемонстрировали присутствие  $\beta$ -КМ-7 и  $\beta$ -КМ-8-иммунореактивных (ИР) веществ в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) женщин на поздних сроках беременности и в период лактации [39]. Была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем  $\beta$ -КМ-8-ИР-материала в плазме и ЦСЖ беременных женщин. Исследование плазмы и ЦСЖ здоровых женщин детородного возраста, а также мужчин дали отрицательные результаты [39].

Полученные данные позволили предположить, что синтезируясь в тканях молочной железы,  $\beta$ -казеины и продукты их ферментативной деградации могут ретроградно проникать в кровь матери, а вместе с ней к любым тканям и органам-мишеням материнского организма. Очевидно, что подобное проявление свойств  $\beta$ -КМ возможно только во время беременности и в период лактации [32].

Известно, что у кормящих матерей эндогенные опиоиды контролируют секрецию пролактина [62] и окситоцина [21] — гормонов, регулирующих образование молока в период лактации. Подобно другим опиоидам,  $\beta$ -КМ могут модулировать данный процесс, взаимодействуя с соответствующими структурами гипоталамуса, и, таким образом, участвовать в регуляции лактации. Это предположение было подтверждено в экспериментальных исследова-

ниях на животных — после введения  $\beta$ -КМ концентрация пролактина в плазме увеличивалась [44].

Продемонстрировано присутствие  $\beta$ -КМ-подобных пептидов в ЦСЖ и плазме крови женщин, страдающих послеродовым психозом [40]. Nyberg с соавт. показали, что у этих женщин уровень  $\beta$ -КМ-8-ИР-веществ в плазме и ЦСЖ значительно выше, а уровень  $\beta$ -казеинов в молоке ниже, чем у здоровых женщин [45, 46]. Авторы предположили, что в результате нарушения протеолитической активности ферментов, расщепляющих  $\beta$ -казеин, образуется повышенное количество  $\beta$ -казеиновых фрагментов с опиоидной активностью, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в некоторых случаях, возможно, участвуют в развитии послеродового психоза [39].

Существует мнение, что  $\beta$ -КМ могут образовываться из предшественника под действием пептидаз в кровеносном русле. Гипотеза о всасывании неактивного высокомолекулярного предшественника КМ с его последующим расщеплением уже в крови высказана Umbach с соавт. в 1985 г. [60]. В случае их образования из предшественника в непосредственной близости от ГЭБ,  $\beta$ -КМ, по-видимому, могут преодолевать ГЭБ с помощью специальных транспортных систем [20, 29]. Другие авторы придерживаются мнения о том, что крупные неактивные фрагменты казеинов (так называемые проказоморфины) могут распадаться до активных составляющих прямо в мозге [24, 27].

В связи с этим возникает вопрос о возможности проникновения  $\beta$ -КМ через ГЭБ. Она может быть допущена, исходя из гидрофобной природы С-конца молекул-КМ и общих соображений по относительной проницаемости ГЭБ для пролинсодержащих пептидов [51]. Подтверждением могут служить данные об обнаружении  $\beta$ -КМ-8-ИР-материала в 19 различных зонах среднего мозга, моста и продолговатого мозга новорожденных. Эти данные легли в основу предположения о возможном попадании  $\beta$ -КМ из крови в мозг и их участия в центральной регуляции физиологических процессов [48].

Казоморфины оказывают влияние не только на организм матери, но и на организм ребенка.  $\beta$ -казеин, либо его фрагменты попадают в желудочно-кишечный тракт ребенка во время кормления. Особенностью переваривания и усвоения белков у детей первых дней и недель жизни является возможность переноса нативных и малоизмененных белковых молекул через кишечную стенку в кровь путем пиноцитоза [7, 19].

В экспериментальных работах на новорожденных телятах было показано, что белок с иммунореактивностью  $\beta$ -КМ ( $\beta$ -КМ-ИР) определяется в плазме животных после первого кормления молоком [60]. Интересны данные исследований Singh с соавт., которые продемонстрировали изменение уровня  $\beta$ -КМ-ИР в плазме крови новорожденных щенят и взрослых собак, находящихся на вскармливании разными видами молока — коровьим, собачьим и соевым (безказеиновым). В группах новорожденных животных, получавших коровье и собачье молоко, отмечалось значительное повышение уровня  $\beta$ -КМ-ИР, но его не было выявлено после кормления соевой смесью. У взрослых собак уровень  $\beta$ -КМ-ИР не определялся ни перед, ни после кормления коровьим молоком [55]. То есть  $\beta$ -КМ в плазме крови определялся только у новорожденных, которые получали молоко, содержащее казеин. Это положение имеет принципиальное значение для детей грудного возраста, которые с молоком матери или с адаптированной молочной смесью получают казеины — основной источник  $\beta$ -КМ.

Показано, что у взрослых людей в желудочно-кишечном тракте под действием ферментов могут высвободиться фрагменты  $\beta$ -казеина, в том числе  $\beta$ -КМ-4, 6-, 7-, [56]. В экспериментах *in vitro* установили, что инкубация  $\beta$ -казеина с комплексом панкреатических ферментов приводит к высвобождению предшественника  $\beta$ -КМ, а его дальнейшее расщепление ферментами «щеточной каемки» кишечной стенки — к образованию  $\beta$ -КМ-3, 7-, 8-, -9 и др. [35, 50]. Meisel и Bockelmann показали, что протеолитические ферменты молочнокислых бактерий также могут участвовать в высвобождении биологически активных пептидов, в том числе казоморфинов [42].

Это еще раз подтверждает гипотезу о принципиальной возможности присутствия в желудочно-кишечном тракте активных пептидов, которые могут образовываться в результате ферментативного гидролиза из более крупных белковых предшественников. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта взрослых (по крайней мере, при отсутствии патологии) является непроницаемой для пептидов с большой молекулярной массой, поэтому в плазме взрослых после употребления молочных продуктов не обнаружили  $\beta$ -КМ-ИР-веществ [57]. Действие  $\beta$ -КМ у взрослых, по-видимому, ограничено только влиянием на желудочно-кишечный тракт [43].

Физиологические эффекты  $\beta$ -КМ могут быть опосредованы через эндогенную опиоидную систему (ЭОС). Это действие имеет огромное значение, поскольку в литературе имеются многочисленные данные об участии ЭОС в ответе организма на стресс. Показано, что эта система обладает адаптогенной и антиноцицептивной (противоболевой) активностью, играет важную роль в регуляции эмоциональной сферы, процессов обучения, памяти, деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и иммунной систем [1, 6, 47].

В экспериментах на животных продемонстрировано, что  $\mu$ -опиоидные рецепторы обнаруживаются в головном мозге сразу после рождения, а  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторы — лишь через 1,5—2 недели. Дальнейшая эволюция рецепторов идет также неравномерно. Аффинность и плотность рецепторов  $\mu$ -типа становятся постоянными через 2—3 недели,  $\delta$ - и  $\kappa$ -типов — несколько позже. Большинство исследователей считают, что с возрастом происходит повышение концентрации участков связывания опиоидных пептидов без изменения сродства рецепторов к лигандам [10].

Существует мнение, что опиоидная система ребенка, в отличие от животных, к моменту рождения уже достаточно сформирована [36]. Поэтому можно предположить, что у  $\beta$ -КМ, как лигандов опиоидных рецепторов, есть значительные возможности для реализации регуляторного и модулирующего воздействия.

У детей раннего возраста все функциональные системы характеризуются определенными темпами созревания, в том числе и ЦНС. Особенностью нервной системы новорожденного является ее относительная морфологическая и функциональная незрелость. Дальнейшее созревание продолжается в постнатальном периоде, причем длительность этого периода не имеет себе равных во всем эволюционном ряду. В этом заложена основа гибкого дифференцированного приспособления новорожденного к изменяющимся условиям среды [2, 16]. Роль  $\beta$ -КМ в этих процессах остается неизученной.

В периоде созревания мозг особенно чувствителен к действию таких патологических факторов, как гипоксия, которая в дальнейшем может привести к задержке темпов физического развития, нейропсихологическим расстрой-

ствам, нарушениям поведения. В экспериментах на животных было показано, что введение беременным самкам смеси регуляторных пептидов —  $\beta$ -КМ-7 и фрагмента АКТГ (4—7), лишённого гормональной активности, — устраняло влияние гипоксии на потомство [14]. В настоящее время хорошо известно, что в состав женского молока входит АКТГ и  $\beta$ -КМ, которые, вероятно, включаются в механизмы адаптации и своевременного созревания нервной системы.

Несомненно, большой интерес представляет изучение индивидуального развития опиоидной системы в пре- и ранний постнатальный период. В последние годы появились сообщения об участии ЭОС в регуляции взаимоотношений между организмом матери и плода. Известно, что концентрация  $\beta$ -эндорфина в крови матери в течение беременности постепенно увеличивается и достигает максимума на 32-й неделе беременности, сохраняясь на постоянном уровне до родов. Опиоиды участвуют в родах в качестве естественных анальгетиков, контролируют высвобождение пролактина и окситоцина в период лактации и, таким образом, принимают участие в регуляции секреции молока и материнского поведения [15].

Получены результаты, подтверждающие предположение о положительной роли  $\beta$ -КМ в регуляции зависящего от матери поведения детенышей млекопитающих и возможном отрицательном действии данных пептидов на проявление заботы о потомстве у кормящих самок [5].

Вопрос о физиологической роли производных  $\beta$ -казеина в организме млекопитающих остается открытым. В настоящее время большинство исследователей склоняются к представлению об особом значении  $\beta$ -КМ в раннем постнатальном периоде. В первые месяцы жизни грудное молоко служит не только единственным продуктом питания новорожденного ребенка, но и одним из факторов, оказывающим протективное действие в период преодоления неблагоприятных последствий родового стресса, облегчающим адаптацию к новым условиям внеутробного существования [54]. После попадания в кровь мишенью для действия казоморфинов могут быть любые ткани и органы, элементы иммунной и, что представляет особый интерес, нервной систем [59]. Вероятно, взаимодействуя с различными структурами мозга, казоморфины могут оказывать определенное влияние на становление и развитие ЦНС [61] и, таким образом, играть важную роль в процессах индивидуального развития ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П. Нейрохимия — М., 1996. — 269 с.
2. Бадалян Л. О. Детская неврология. — М., 1998. — 576 с.
3. Грибакин С. Г., Байбарина Е. Н., Садырбаева З. С. Пищеварение и питание новорожденных детей (Науч. обзор). — М., 1983. — 53 с.
4. Дубынин В. А., Земская Н. Ю., Ивлева Ю. А. и др. // Доклады Академии наук. — 1999. — Т. 364, № 6. — С. 839—842.
5. Дубынин В. А., Ивлева Ю. А., Ромадинова Н. Н., Каменский А. А. // «Физиология развития человека». Междунар. конф., посвященная 55-летию Института возрастной физиологии РАО. — М., 2000. — С. 188—189.
6. Зозуля А. А., Стенура О. Б., Кост Н. В. и др. // Кардиология. — 1999. — № 7. — С. 40—48.
7. Зуфаров К. А. // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 4—11.

8. Левицкая Н. Г., Латышева Н. В., Андреева Л. А. и др. // Вестн. Москов. ун-та. — Сер. 16. «Биология». — 2000. — № 2. — С. 17—22.
9. Маклакова А. С., Дубынин В. А., Андреева Л. А. и др. // Вестн. Москов. ун-та. — Сер. 16. «Биология». — 1999. — № 1. — С. 3—9.
10. Маклакова А. С., Дубынин В. А., Назаренко И. В. и др. // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1995. — № 11. — С. 499—502.
11. Маклакова А. С., Дубынин В. А., Сарычева Н. Ю. и др. // Журнал высшей нервной деятельности. — 1996. — Т. 46, № 3. — С. 610—613.
12. Маклакова А. С. Нейротропные эффекты фрагмента  $\beta$ -казеина молока — гептапептида  $\beta$ -казоморфина-7: Дисс. ... канд. биол. наук. — М., 1996. — 188 с.
13. Малиновская И. В. Нейротропные эффекты  $\beta$ -казоморфина-7 при хроническом и остром введении детенышам белых крыс: Дисс. ... канд. биол. наук. — М., 2001. — 187 с.
14. Маслова М. В., Землянский К. С., Школьников М. В. и др. // Бюлл. экспер. биол. мед. — 2001. — Т. 131, № 2. — С. 136—140.
15. Обезболивание родов / Кулаков В. И., Серов В. П., Абубакирова А. М. и др. — М., 1998. — 152 с.
16. Петрухин А. С. // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 36—38.
17. Попов Л. С. // Наука и жизнь. — 1999. — № 8. — С. 10—14.
18. Справочник по детской диететике / Под ред. И. М. Воронцова, А. В. Мазурина. — Л., 1977.
19. Уголев А. М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. — Л., 1967.
20. Banks W. A., Kastin A. J. // Life Sci. — 1987. — Vol. 41. — P. 1319—1338.
21. Bicknell R. J. // J. Endocr. — 1985. — Vol. 107. — P. 437—446.
22. Blackburn D. E., Hobbs A., Rosen J. M. // Nucleic Acid Research. — 1982. — Vol. 10. — P. 2295—2307.
23. Brantl V. // Eur. J. Pharmacol. — 1984. — Vol. 106. — P. 213—214.
24. Brantl V., Neubert K. // TJPS. — 1986. — Vol. 7. — P. 6—7.
25. Brantl V., Teschemacher H., Henschen A., Lottspeich F. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. — 1979. — Vol. 360. — P. 1211—1216.
26. Brantl V., Teschemacher H., Blasig J. et al. // Life Sci. — 1981. — Vol. 28, № 17. — P. 1903—1909.
27. Caporale C., Fontanella A., Petrilli P. et al. // FEBS Letters. — 1985. — Vol. 184, № 2. — P. 273—277.
28. Cox B. M. // Life Sci. — 1982. — Vol. 31. — P. 1645—1658.
29. Ermisch A., Röhle H.-J., Neubert K. et al. // J. Neurochem. — 1983. — Vol. 41. — P. 1229—1233.
30. Fukudome S., Yoshikawa M. // FEBS Lett. — 1992. — Vol. 296. — P. 107—111.
31. Glamsta K., Meyerson B., Silberring J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1992. — Vol. 184. — P. 1060—1066.
32. Glömsta E.-L., Lindström L., Nyberg F. // Beta-Casomorphins and Related Peptides / Eds. Nyberg F. et al. — Upsala, 1990. — P. 21—26.
33. Greenberg R., Groves M. L., Dower H. J. // J. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 259. — P. 5132—5136.
34. Henschen A., Lottspeich F., Brantl V., Teschemacher H. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. — 1979. — Vol. 360. — P. 1217—1224.
35. Jinsmaa Y., Yoshikawa M. // Peptides. — 1999. — Vol. 20. — P. 957—962.
36. Kinney H. C., Ottoson C. K., White W. F. // J. Comp. Neurol. — 1990. — Vol. 291, № 1. — P. 55—78.
37. Koch G., Wiedemann K., Teschemacher H. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1985. — Vol. 331. — P. 351—354.
38. Lemieux L., Amiot J. // J. of Chromatography. — 1990. — Vol. 519. — P. 299—321.
39. Lindström L., Lyrends S., Nyberg F., Terenius L. // Beta-Casomorphins and Related Peptides / Eds. Nyberg F. et al. — Upsala, 1990. — P. 157—162.
40. Lindström L., Nyberg F., Terenius L. et al. // Am. J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 141. — P. 1059—1066.
41. Meisel H. // Biopolymers. — 1997. — Vol. 43, № 2. — P. 119—128.
42. Meisel H., Bockelmann W. // Antonie Van Leeuwenhoek. — 1999. — Vol. 76, № 1—4. — P. 207—215.
43. Morley J. E. // J. Am. Med. Assoc. — 1982. — Vol. 247. — P. 2379—2380.
44. Nedvidkova J., Kasafirek E., Dlabak A., Felt V. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 85. — P. 249—252.
45. Nyberg F., Lieberman H., Lindström L. et al. // Z. Clin. Endocr. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 283—289.
46. Nyberg F., Lindström L., Terenius L. // Biol. Psychiatry. — 1988. — Vol. 23. — P. 115—122.
47. Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J. // Peptides. — 1997. — Vol. 18, № 10. — P. 1651.
48. Pasi, Mahler H., Linsel N. et al. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1993. — Vol. 80. — P. 305—322.
49. Petrilli P., Addeo F., Chianese L. // Ital. J. Biochem. — 1983. — Vol. 32. — P. 336—344.
50. Petrilli P., Picone D., Caporale C. et al. // FEBS Lett. — 1984. — Vol. 196. — P. 53—56.
51. Potoman, Antonova L., Dubinin V. et al. // Neurosci. Lett. — 1991. — Vol. 127. — P. 133—136.
52. Raiha N. // Nestle Nutrition Workshop series. — New York, 1994. — Vol. 33. — P. 87—99.
53. Richardson B. C., Mercier J. C. // Eur. J. Biochem. — 1979. — Vol. 99. — P. 285—297.
54. Schams D., Karg H. // Proc. Internat. Congress on Breast Endocrinol. — Torino, 1984.
55. Singh M., Rosen C. L., Chang K. J., Haddad G. G. // Pediatric Research. — 1989. — Vol. 26, № 1. — P. 34—38.
56. Svedberg J., de Haas J., Leimenstoll G. et al. // Peptides. — 1985. — Vol. 6. — P. 825—830.
57. Teschemacher H., Koch G. // Beta-Casomorphins and Related Peptides / Eds. Nyberg F. et al. — Upsala, 1990. — P. 143—149.
58. Teschemacher H., Koch G. // Endocr. Regul. — 1991. — Vol. 25. — P. 147—150.
59. Teschemacher H., Koch G., Brantl V. // Biopolymers. — 1997. — Vol. 43, № 2. — P. 99—117.
60. Umbach M., Teschemacher H., Praetorius K. et al. // Regul. Pept. — 1985. — Vol. 12. — P. 223—230.
61. Volterra A., Restani P., Brunello N. et al. // Development. Brain Res. — 1986. — Vol. 30. — P. 25.
62. Yen S. S. C., Quigley M. E., Reid R. L. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1985. — Vol. 152. — P. 485—493.
63. Yoshikawa T., Yoshimura M., Chiba H. // Agric. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 48. — P. 3185—3187.
64. Yoshimura M., Banerjee M. R., Oka T. // Nucleic Acid Research. — 1986. — Vol. 14. — P. 8224.