

УДК 612.1/.8+615.01/.03

ИГОРЬ ПЕТРОВИЧ АШМАРИН И КАФЕДРА ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ МГУ

© 2022 г. А. А. Каменский¹, В. А. Дубынин¹, *

¹Кафедра физиологии человека и животных биологического факультета
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Поступила в редакцию 09.07.2022 г.

После доработки 21.07.2022 г.

Принята к публикации 22.07.2022 г.

В течение 20 лет (1986–2006) кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета МГУ руководил академик РАН Игорь Петрович Ашмарин. В публикации рассматривается его выдающаяся роль в качестве ученого, организатора, педагога, создавшего в МГУ школу разно-стороннего и методического изучения регуляторных пептидов. Объектами исследования стали десятки природных и искусственно модифицированных пептидных молекул, их воздействие на сердечно-сосудистую систему, пищеварение и обмен веществ, гормональную сферу, активность мозга и др. При этом главнейшее внимание уделялось и продолжает уделяться системному рассмотрению выявляемых физиологических, патофизиологических и потенциально лечебных (корректирующих и протекторных) эффектов, а также механизмам нейроиммуноэндокринного взаимодействия на самых разных уровнях – от молекулярно-генетического до поведенческого.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, нейроиммуноэндокринное взаимодействие, гомеостаз, патогенез

DOI: 10.31857/S1027813322040112

Деятельность Игоря Петровича в стенах биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова началась на кафедре биохимии, где он читал лекции [1]. Чуть позже интерес к недавно открытым регуляторным пептидам привел его к контактам с физиологами. На этом этапе Игорь Петрович реализовал свои научные идеи главным образом через внекафедральную комплексную лабораторию, где, в числе прочего, изучались нейротропные эффекты индолилалкиламинов. Ею руководил д.б.н. Г.О. Лильп, а в состав сотрудников входили С.Н. Титов и один из авторов этих строк – молодые, активные, легко воспринимавшие новые идеи и экспериментальные подходы. Видели мы его в ту пору нечасто, но, получив задание, работали быстро и энергично. Впрочем, по-другому нельзя было. Передавая для исследований препарат, Игорь Петрович очень вежливо говорил: “Я знаю, что вы чрезвычайно загружены, но если выдастся время, то посмотрите, действует ли этот аналог холецистокинина-8”. Ровно через двое суток он звонил и также вежливо выяснял, повлиял ли на поведение крыс озна-

ченный пептид. И очень удивлялся, если работа еще не была доведена до конца. Обладая исключительной памятью, Игорь Петрович помнил результаты экспериментов многие годы и всегда мог спросить: “Что это у вас эффект препарата сильнее стал? Раньше цифры были другими” (рис. 1).

Обладая огромным авторитетом, И.П. Ашмарин создал и возглавил межведомственную программу “Нейропептид”, по которой работал целый ряд научных коллективов. Эти исследования очень сблизили сотрудников биофака МГУ с замечательными химиками из Института молекулярной генетики РАН Н.Ф. Мясоедовым, В.Н. Незавибатько, М.А. Пономаревой-Степной, Л.А. Андреевой, Л.Ю. Алфеевой. Игорь Петрович поставил перед нашим совместным коллективом задачу: на основе регуляторного пептида создать принципиально новый стимулятор памяти с ноотропными свойствами [2]. В качестве основы для данного лекарства он предложил взять фрагмент кортикотропина – АКТГ(4–10). При этом пептидов, позитивно влияющих на память, известно много. Но эрудиция Игоря Петровича позволила ему принять безошибочное решение, и до последних дней жизни он был лучшим знатоком системы ре-

* Адресат для корреспонденции: 119991 Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет, e-mail: dva-msu@yandex.ru.



Рис. 1. Игорь Петрович Ашмарин (1925–2007), академик РАМН, генерал-майор медицинской службы, заслуженный профессор МГУ. Фотография сделана во время публичного выступления в начале 1990-х годов.

гуляторных пептидов в нашей стране. Была проведена разноплановая и трудоемкая многолетняя работа по синтезу и тестированию множества аналогов АКТГ(4–10), по изобретению и испытанию лекарственной формы, по подготовке необходимых документов. В результате был создан гептапептид “Семакс”, который уже более 20 лет используется в клинической практике и как ноотроп, и как средство экстренной помощи после инсульта [3].

Как мы сейчас знаем, механизмы действия “Семакса” распространяются не только на меланокортиновую систему, но и активность факторов роста нервов (нейротрофинов), ряд других систем. В настоящее время продолжают исследоваться перспективы его лечебного применения в раннем постнатальном онтогенезе: при гипоксических повреждениях мозга новорожденных, при моделировании расстройств аутистического спектра, хронического стресса, нейровоспаления и др. [4]. Анализ функций более коротких фрагментов АКТГ позволил Н.Г. Левицкой выявить пептиды с амнестическим, ухудшающим память влиянием, что также имеет большое практическое значение. Этот факт иллюстрирует один из интереснейших принципов активности регуляторных пептидов: на некотором уровне деградации их молекулы способны приобретать свойства функциональных антагонистов, что важно с точки зрения стабилизации и контроля протекающих физиоло-

гических процессов. Важно, что Игорь Петрович расширял этот принцип и на другие нейромедиаторные системы. Примером может быть ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), главный тормозный нейромедиатор, который, как известно, возникает при “деградации” (декарбоксилировании) глутамата – основного возбуждающего медиатора ЦНС.

В 59 лет И.П. Ашмарин решил полностью перейти на гражданскую службу, и в этот момент кафедра физиологии человека и животных биологического факультета МГУ оказалась без заведующего. Когда Игорю Петровичу предложили возглавить кафедру, он поначалу сомневался и говорил: “Какой из меня физиолог? Мне ближе биохимия”. Это, конечно, свидетельствовало о его скромности, поскольку физиологию человека он знал прекрасно, а патофизиологию и фармакологию – лучше любого сотрудника кафедры. В итоге его удалось уговорить, и тут важную роль сыграл замечательный эндокринолог, профессор кафедры В.Б. Розен, чье мнение Игорь Петрович очень ценил.

Приход нового заведующего взволновал коллектив кафедры, который насчитывал и насчитывает почти 100 человек. Ведь новый руководитель – генерал и академик РАМН, и никто не знал, что ему понравится, а что – нет. Но оказалось, что работать под началом Игоря Петровича не так уж и сложно, хотя, конечно, многим пришлось перестраиваться. Быстро сориентировавшись в интересах и возможностях сотрудников, он поручал каждому такое дело, которое тот мог исполнить наилучшим образом. И лишь в 21-м веке благодаря психологу Михаю Чиксентмихайи мы узнали, что это называется “состояние потока”: ставить трудные задачи (порой – на пределе возможностей), незаметно помогать и, конечно, хвалить после достижения успеха, а потом – предлагать что-то еще более сложное и интересное. Именно так можно вырастить ученого высокого уровня, да и любого творческого и инициативного человека, способного брать на себя ответственность не только за личное дело, но и за созданный коллектив.

В течении всех 20 лет, когда И.П. Ашмарин возглавлял кафедру, основной его “любвью” были регуляторные пептиды. При этом он никого не принуждал менять научную тематику, и, например, лаборатория, которой руководил В.Б. Розен, а затем – А.Н. Смирнов и О.В. Смирнова, продолжала и продолжает заниматься молекулярными механизмами действия стероидных гормонов. Однако научная интуиция и личное обаяние Игоря Петровича были таковы, что многие сотрудники кафедры сами захотели включить физиологи-



Рис. 2. Игорь Петрович Ашмарин и сотрудники кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Фотография сделана у главного входа на факультет в начале 2000-х годов.

чески активные пептиды в сферу своих научных интересов. Так появились циклы исследований по влиянию пептидных молекул на деятельность системы свертывания крови (Л.А. Ляпина и ее сотрудники) [5], свойства лимфатических сосудов (Т.В. Лелекова) [6], язвообразование (Г.Е. Самонина и Г.Н. Копылова) [7], терморегуляцию (Г.А. Сухова и ее ученики) [8], вегетативную нервную систему (Н.А. Соколова и ее группа) [9], работу мозговых структур и судорожные состояния (С.А. Чепурнов, Н.Е. Чепурнова, К.Р. Аббасова) [10], ЭЭГ человека (лаборатория А.Я. Каплана) [11] (рис. 2).

В итоге зачастую всего за несколько лет исследований кафедра получала разностороннюю, системную оценку активности того или иного пептидного регулятора, что крайне интересно в фундаментальном плане и сулит большие практические перспективы. В качестве примеров можно привести

комплексные исследования природных молекул, фрагментов и аналогов эндорфинов, вазопрессина, тиролиберина, кортиколиберина, ангиотензинов, субстанции P, холецистокинина. Во многих случаях было показано, что эффект конкретного регуляторного пептида выходит за рамки “своей” системы, распространяется другие нейропептиды и “классические” нейромедиаторы (прежде всего, моноамины), модулирует функционирование эндокринной и иммунной систем. На основе полученных данных И.П. Ашмарин сформулировал теорию каскадной пептидной регуляции и представление о “синактонах” – важнейшие компоненты современного понимания сложнейших, эволюционно отобранных взаимодействий в системах регуляторных пептидов. Уже после смерти Игоря Петровича многие аспекты его теории были детали-

зированы и развиты в докторской диссертации и публикациях С.В. Королевой [12, 13].

Впрочем, академик РАМН И.П. Ашмарин смотрел на физиологические регуляции существенно шире. В своих работах он постоянно указывал на необходимость учета нейроиммуноэндокринного взаимодействия — как в норме, так и при развитии патологических процессов. Разработанный им цикл лекций “Физиология и современная медицина” для студентов выпускного курса кафедры начинался с того, что Игорь Петрович говорил: “Уважаемые студенты, вы уже освоили большое количество дисциплин, связанных с работой мозга, эндокринологией, иммунологией. А теперь давайте попробуем собрать все это вместе”. По его мнению, именно такой системный подход должен стать основой физиологии и медицины 21-го века. И здесь вновь очень значима роль регуляторных пептидов; ведь одна и та же молекула подчас способна проявлять гормональную, нейротропную и иммуномодулирующую активность. Примером конкретных исследований, инициированных Игорем Петровичем с этой сфере, являются работы по инверсной иммунной регуляции. Ими руководила д.б.н., сотрудница кафедры высшей нервной деятельности Р.А. Данилова; получены интереснейшие данные по возможности длительных изменений активности алкогольдегидрогеназы, моноаминоксидазы и др. [14, 15].

Как известно, регуляторные пептиды образуются в процессе “вырезания” из специфических белков-предшественников. Именно так возникают практически все известные группы нейропептидов, число которых по классификации, предложенной И.П. Ашмариним [16], на 1996 год составляло 18, а сейчас, по мнению многих авторов, приближается к 50. Однако в конце 70-х и в начале 80-х годов прошлого века стало понятно, что предшественниками регуляторных пептидов могут быть и совершенно “обычные” белки — коллаген, гемоглобин, цитохромы, казеины. Функциональное значение таких фрагментов продолжает дискутироваться. Однако на примере казеинов видно, что даже при высокой вариабельности первичной структуры, соответствующий регуляторному пептиду (например, бета-казоморфину) участок молекулы белка остается очень консервативным [17]. Следовательно, с высокой вероятностью наличие таких участков — не случайность, а эволюционно отобранный феномен. Его смысл И.П. Ашмарин в случае казоморфинов определял как адаптогенный: улучшение работы желудочно-кишечного тракта новорожденного, снижение стресса, увеличение привязанности к матери. В случае коллагена или гемоглобина речь идет, прежде всего, о

протекторном действии: фрагменты белковых молекул, возникающие в области травмы, помогают остановить кровотечение, снизить воспаление, запустить регенерацию [16, 18].

На заседаниях “Пептидного клуба” (еще одна инициатива И.П. Ашмарина), в ходе дискуссий и обсуждения экспериментальных данных на конференциях “Белки и пептиды” (доклады В.Х. Хавинсона, А.А. Замятнина, сотрудников НИИ фармакологии имени В.В. Закусова и Института биорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова) в итоге выкристаллизовалось представление о “пептидоме” и “фрагментоме” белковых молекул [19–22]. Эта концепция касается не только животных, но также растений и грибов, простейших и бактерий. Она распространяется даже на вирусы, и сейчас появляется все больше данных, которые указывают: ферменты и структурные белки вирусов могут содержать в своем составе участки, характеризующиеся дополнительной активностью. Чаще всего — это способность блокировать различные компоненты иммунной защиты (прежде всего, систему интерферонов) [23].

Корректирующими и протекторными свойствами обладает большое количество пептидов: как коротких, состоящих всего из 2–4 аминокислот, так и более длинных. Их источником может быть гидролиз, разрушение структурных и каталитических, транспортных и двигательных белков той или иной ткани в месте повреждения или нарушения некоторой функции. Игорь Петрович Ашмарин постоянно подчеркивал, что до определенного уровня нарастания патологического процесса такие пептиды выполняют полезные регуляторные функции, возвращая систему к точке гомеостатического равновесия [16, 24]. Конкретные механизмы физиологической активности при этом могут носить рецепторный характер, но нередко, судя по всему, обусловлены более неспецифическим аллостерическим взаимодействием коротких пептидов с молекулами белков и нуклеиновых кислот (вплоть до регуляции активности отдельных генов) [16, 20]. Механизмы эти, конечно, нуждаются в дальнейшем изучении и конкретизации, но уже сейчас как отдельные пептиды, так и гидролизаты тканей молодых здоровых животных могут рассматриваться (и входить в клиническую практику) в качестве перспективных лечебных препаратов.

Указывая на достоинства пептидов, как лекарств (они не токсичны, зачастую очень специфичны, для них характерны каскадные эффекты и эволюционная консервативность [25, 26]), Игорь Петрович большое внимание уделял проблемам доставки пептидных регуляторов к клеткам-ми-



Рис. 3. Игорь Петрович Ашмарин и студенты кафедры.

шениям. В связи с этим значительные усилия затрачивались как на поиск путей модификации и стабилизации пептидных молекул, так и совершенствованию методов их введения в организм — прежде всего, анализу механизмов интраназальной активности препаратов [27–29].

Но, конечно, И.П. Ашмарин — это не только глубокие научные идеи и организация масштабных экспериментальных исследований. Игорь Петрович постоянно вел активную преподавательскую деятельность — и как заведующий кафедрой (спецкурсы для студентов-физиологов; рис. 3), и как популяризатор науки. Его лекции в Главном здании МГУ (известная многим аудитория 001) собирали сотни слушателей и пользовались неизменным успехом. Перу И.П. Ашмарина принадлежит большое число фундаментальных, концептуальных по характеру научных обзоров, ряд учебников и учебных пособий [1, 16, 30–35]. Один

из навыков, который он настойчиво прививал сотрудникам, студентам и аспирантам кафедры — осознанное использование современных методов статистического анализа первичных данных.

Игорь Петрович не любил собраний и заседаний, хотя всегда присутствовал на них, если это входило в круг его обязанностей. Выступал он редко, очень коротко и всегда строго по теме обсуждаемого вопроса. Руководство МГУ высоко ценило мнение Игоря Петровича. Так, ректор МГУ академик В.А. Садовничий не раз подчеркивал, что идея воссоздания медицинского факультета в МГУ принадлежит И.П. Ашмарину. За многие годы работы Игорь Петрович стал для биологического факультета родным человеком, и его имя золотыми буквами вписано в историю Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И.П. Ашмарин: жизнь в науке и наука в его жизни / Под ред. Ашмариной-Кукушкиной О.И., Ашмариной Л.И. М.: Изд-во МГУ, 2010. 328 с.
2. *Ashmarin I.P., Nezavibatko V.N., Levitskaya N.G., Koshchelev V.B., Kamensky A.A.* // *Neurosci. Res. Commun.* 1995. V. 16. № 2. P. 105–112.
3. *Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Виленский Д.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф.* // *Нейрохимия.* 2008. Т. 25. № 1–2. С. 111–118.
4. *Суханова Ю.А., Володина М.А., Себенцова Е.А., Глазова Н.Ю., Манченко Д.М., Иноземцева Л.С., Андреева Л.А., Долотов О.В., Левицкая Н.Г.* // *Нейрохимия.* 2018. Т. 35. № 1. С. 50–61.
5. *Ульянов А.М., Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А., Пасторова В.Е., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Ашмарин И.П.* // *Изв. Рос. академии наук. Сер. биол.* 2009. № 6. С. 740–744.
6. *Лелекова Т.В., Петунов С.Г., Санжиева Л.Ц., Ашмарин И.П., Орлов Р.С.* // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2022. Т. 88. № 4. С. 463–467.
7. *Золотарев Ю.А., Бадмаева К.Е., Бакаева З.В., Самонина Г.Е., Копылова Г.Н., Дадаян А.К., Зверков Ю.Б., Гаранин С.К., Васьковский Б.В., Ашмарин И.П., Мясоедов Н.Ф.* // *Биоорг. химия.* 2006. Т. 32. № 2. С. 192–197.
8. *Игнатъев Д.А., Воробьев В.В., Сухова Г.С., Зиганин Р.Х., Сухов В.П., Темнов А.В., Темнов А.А., Ашмарин И.П.* // *Нейрохимия.* 1998. Т. 15. № 3. С. 240–263.
9. *Тиняков Р.Л., Парин С.Б., Соколова Н.А., Ашмарин И.П.* // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1997. Т. 124. № 11. С. 513–515.
10. *Ашмарин И.П., Асанова Л.М., Аббасова К.Р., Чепурнова Н.Е., Коссова Г.В., Чепурнов С.А., Инюшкин А.Н., Гончаров О.Б.* // *Радиацион. биол. Радиозэкология.* 2003. Т. 43. № 3. С. 324–327.
11. *Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Незавибатько В.Н., Ашмарин И.П.* // *Физиол. человека.* 1992. Т. 18. № 5. С. 104–107.
12. *Николаева А.А., Королева С.В., Ашмарин И.П.* // *Эксперим. клинич. фармакол.* 2009. Т. 72. № 2. С. 60–64.
13. *Koroleva S.V., Nikolaeva A.A., Ashmarin I.P.* // *Neurochem. J.* 2012. V. 6. № 2. P. 132–143.
14. *Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Обухова М.Ф.* // *Вестник Рос. академии мед. наук.* 2001. № 4. С. 27–30.
15. *Кушнир Е.А., Данилова Р.А., Обухова М.Ф., Ловать М.Л., Ашмарин И.П.* // *Иммунология.* 2004. Т. 25. № 4. С. 216–218.
16. *Ашмарин И.П., Карзеева Е.П.* // *Нейрохимия / Под ред. Ашмариной И.П., Стукалова П.В. М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН,* 1996. С. 296–333.
17. *Дубынин В.А., Каменский А.А.* Бета-казоморфины и их роль в регуляции помедения. М.: Изд-во КМК, 2010. 306 с.
18. *Пептидная нейропротекция / Под ред. Дьяконова М.М., Каменского А.А.* СПб.: Наука, 2009. 256 с.
19. *Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П.* // *Успехи современ. биол.* 2002. Т. 122. № 2. С. 190–202.
20. *Хавинсон В.Х.* // *Клинич. медицина.* 2020. Т. 90. № 3. С. 165–177.
21. *Замятнин А.А.* // *Биология.* 2002. № 25–26. P. 8–13.
22. *Замятнин А.А., Воронина О.Л.* // *Биохимия.* 2012. Т. 77. № 5. С. 622–632.
23. *Sajidah E.S., Lim K., Wong R.W.* // *Cells.* 2021. V. 10. № 6. P. 1424.
24. *Ашмарин И.П.* // *Вопросы мед. химии.* 1984. Т. 30. № 3. С. 2–7.
25. *Ашмарин И.П., Королева С.В., Мясоедов Н.Ф.* // *Эксперим. клинич. фармакология.* 2006. Т. 69. № 5. С. 3–6.
26. *Ашмарин И.П., Карзеева Е.П.* // *Журнал эволюц. биохим. физиол.* 2007. Т. 43. № 1. С. 104–106.
27. *Каменский А.А., Сарычева Н.Ю., Батурина Е.Ю., Ашмарин И.П.* // *Вестник Академии мед. наук СССР.* 1988. № 10. С. 43–48.
28. *Воскресенская О.Г., Титов С.А., Каменский А.А., Голубович В.П., Ашмарин И.П.* // *Журнал высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 1998. Т. 48. № 1. С. 30–37.
29. *Ашмарин И.П., Багликова К.Е., Эдеева С.Е., Золотарев Ю.А., Козик В.С., Дадаян А.К., Дорохова Е.М., Алфеева Л.Ю., Андреева Л.А., Копылова Г.Н., Павлов Т.С., Васьковский Б.В., Мешавкин В.К., Соколов О.Ю., Кост Н.В., Зозуля А.А., Самонина Г.Е., Мясоедов Н.Ф.* // *Биоорг. химия.* 2008. Т. 34. № 4. С. 464–470.
30. *Ашмарин И.П., Карзеева Е.П.* // *Успехи физиол. наук.* 2003. Т. 34. № 1. С. 14–19.
31. *Ашмарин И.П.* // *Успехи биол. химии.* 2003. Т. 43. С. 3–18.
32. *Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Карзеева Е.П.* *Нейрохимия в таблицах и схемах.* М.: Экзамен, 2007. 144 с.
33. *Ашмарин И.П.* // *Российский психиатрич. журнал.* 2007. № 1. С. 61–63.
34. *Ашмарин И.П.* // *Нейрохимия.* 2007. Т. 24. № 1. С. 5–7.
35. *Ашмарин И.П.* // *Нейрохимия.* 2007. Т. 24. № 2. С. 180–185.

Igor Petrovich Ashmarin and Department of Human and Animals Physiology, MSU**A. A. Kamensky^a and V. A. Dubynin^a**^a *Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

For 20 years (1986–2006) the Department of Human and Animal Physiology of the Faculty of Biology of Moscow State University was headed by Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Igor Petrovich Ashmarin. The publication examines his outstanding role as a scientist, organizer, teacher, who created a school of deep and methodical study of regulatory peptides at Moscow State University. The objects of study were many natural and artificially modified peptide molecules, their effect on the cardiovascular system, digestion and metabolism, hormonal sphere, brain activity, etc. The main attention was paid and continues to be paid to a systematic consideration of the revealed physiological, pathophysiological and potentially therapeutic (corrective and protective) effects, as well as the mechanisms of neuroimmunoendocrine interaction at various levels – from molecular and genetic to behavioral.

Keywords: regulatory peptides, neuroimmunoendocrine interaction, homeostasis, pathogenesis