

### https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118

# **Биологическая роль казоморфинов** (часть 2): **роль в патологии человека**

Хавкин А. И. $^{1,4}$ , Васиа М. Н. $^{2}$ , Новикова В. П. $^{3}$ 

- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
- <sup>2</sup> Больница "Doctors on duty clinic Labadi", GA000, Аккра, Гана, а/я OS 3410 ОСУ
- <sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, литера Ж, Российская Федерация
- <sup>4</sup> Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия, 308015, Белгородская область, Белгород, ул. Победы, д. 85

**Для цитирования**: Хавкин А. И., Васиа М. Н., Новикова В. П. Биологическая роль казоморфинов (часть 2): роль в патологии человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 110–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecq-196-12-110-118

⊠ Для переписки: **Хавкин Анатолий Ильич** gastropedclin@gmail.com **Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научноисследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Васиа Мари Нечеса, главный врач больницы

**Новикова Валерия Павловна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии»; *ORCID*: 0000–0002–0992–1709

#### Резюме

Вторая часть обзора о казоморфинах посвящена роли этих биологически активных пептидов — продуктов гидролиза фосфопротеинов. Приведены убедительные данные о влиянии на систему иммунитета, антионкогенном действии, на моторику и тонус гладких мышечных волокон, способности управлять и другими аспектами деятельности ЖКТ — транспортной функцией кишечного эпителия, всасыванием воды и пр. Доказано действие  $\beta$ –казоморфинов на эндокринную систему, прежде всего на выделение инсулина и соматостатина. Особого внимания заслуживает вопрос влияния  $\beta$ –казоморфинов на материнский организм во время беременности и вскармливания новорожденного. Это важно, поскольку  $\beta$ –казоморфины могут проникать в ЦНС, являясь одним из факторов послеродового психоза и депрессии. Изучение механизмов действия  $\beta$ –казоморфинов приблизит учёных к пониманию генеза и патогенеза значительного спектра патологий.

Ключевые слова: казеин, казоморфин, β-казеин, β-казоморфины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118



# The biological role of casomorphins (part 2): role in human pathology

A.I. Khavkin<sup>1,4</sup>, M.N. Vasia<sup>2</sup>, V.P. Novikova<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 2, st. Taldomskaya, 125412, Moscow, Russia
- <sup>2</sup> Dotors on duty clinic Labadi, GA000, Accra, Ghana, PO BOX OS 3410, OSU
- <sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation, 2, letter Zh, st. Litovskaya, 194100, St. Petersburg, Russia
- <sup>4</sup> Belgorod State Research University Russian Federation, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

For citation: A.I. Khavkin, M.N. Vasia, V.P. Novikova The biological role of casomorphins (part 2): role in human pathology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;196(12): 110–118. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of the Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; ORCID: 0000–0001–7308–7280

Marie Nechesa Vasia, MD, Chief Physician at Doctors on Duty Clinic Labadi; ORCID: 0000–0002–1927–6811

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, head. laboratory "Medical and social problems in pediatrics"; ORCID: 0000–0002–0992–1709

#### Summary

The second part of the review on casomorphins is devoted to the role of these biologically active peptides — products of phosphoprotein hydrolysis. Convincing data on the effect on the immune system, anti-oncogenic effect, on the motility and tone of smooth muscle fibers, the ability to control other aspects of the gastrointestinal tract activity — the transport function of the intestinal epithelium, water absorption, etc. The effect of  $\beta$ -casomorphins on the endocrine system, primarily on release of insulin and somatostatin. Particular attention should be paid to the question of the effect of  $\beta$ -casomorphins on the maternal organism during pregnancy and breastfeeding of the newborn. This is important because  $\beta$ -casomorphins can enter the central nervous system, being one of the factors in postpartum psychosis and depression. The study of the mechanisms of action of  $\beta$ -casomorphins will bring scientists closer to understanding the genesis and pathogenesis of a significant spectrum of pathologies.

**Keywords**: casein, casomorphin, β-casein, β-casomorphins

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

#### Введение

Современными исследованиями доказано, что одна из фракций фосфопротеинов (казеинов), выполняющий запасающую функцию в молоке млекопитающих, обладает не только нутритивным эффектом, но, по сути, является биологически активным веществом, оказывающим, участвующим

в регуляции физиологических процессов, особенно у младенцев, находящихся на лактотрофном питании, но и в патогенезе ряда заболеваний. Речь идёт о  $\beta$ -фракции казеина, а точнее, о метаболитах этой фракции – олигопептидах, получивших общее название –  $\beta$ -казоморфины ( $\beta$ -КМ).

## Проникновение β-КМ через гематоэнцефалический барьер

Препятствием на пути  $\beta$ -КМ, проникших из полости ЖКТ в кровь, является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1, 2, 3]. Принципиальная возможность прохождения  $\beta$ -КМ через ГЭБ может быть осуществлена вследствие гидрофобной природы С-конца молекул  $\beta$ -КМ и общих свойств по относительной проницаемости данного барьера для пролин-содержащих пептидов [4, 5, 6, 7].

В литературе встречаются данные о выполненных опытах с меченным тритием  $\beta$  –KM-5: после

его введения в сонную артерию крысы метка была выявлена в 18 зонах головного мозга. Накопление метки составляло десятые и сотые доли процента от введенного количества, однако было вполне достоверным. Накопление метки не зависит прямо от количества введенного вещества, что, в определенной степени может свидетельствовать о существовании особой транспортной системы, которая играет значение в переносе  $\beta$  –КМ через ГЭБ [8, 9, 10].

В качестве таковой может быть рассмотрена исходно описанная для тетрапептида Tyr-MIF-1 пептидная транспортная система (PTS1). Ее функции, по мере проведения исследований, авторы «распространили» на все содержащие N-концевой тирозин короткие пептиды, в том числе энкефалины и  $\beta$ -KM.

PTS1 присуща преимущественно эндотелиальным клеткам кровеносных капилляров мягкой оболочки мозга, где она создает условия для облегченной диффузии субстратов (протекает без привлечения трансмембранных градиентов ионов и метаболической энергии) [11, 12].

Данные о проникновении через ГЭБ лишенного тирозина аналога  $\beta$  –КМ-5- дез-Туг –dPhe³ –  $\beta$ -к-5 получены in vitro на культуре бычьих цереброваскулярных эндотелиальных клеток. Оказалось, что пептид проходит через монослой данных клеток без существенных преобразований, причем

проницаемость эндотелия не изменяется в зависимости от концентрации пептида и не зависит от того, с какой стороны апплицировали вещество.

ГЭБ новорожденных отличается от такого у млекопитающих большей проницаемостью по отношению к широкому кругу соединений, в том числе, опиоидам [13].

Продемонстрировано также относительно легкое проникновение через ГЭБ тетрапептида Туг-МІF-1 по крайней мере до 21 дня жизни новорожденных крыс.

В литературе имеются данные, свидетельствующие об обнаружении  $\beta$ –КМ-8-иммунореактивность в 19 различных зонах среднего мозга, моста и продолговатого мозга новорожденных детей, что может свидетельствовать о возможном попадании  $\beta$ –КМ из крови в мозг и их участии в центральной регуляции физиологических процессов [14, 15, 16].

### Влияние β- КМ на клетки различных органов и систем

Гипотеза о том, что β–КМ-7 может также действовать непосредственно на бокаловидные клетки кишечника, была исследована *in vitro* на клетках, продуцирующих муцин кишечника крысы и человека (DHE и HT29-MTX). В клетках DHE крысы было обнаружено, что пептид увеличивал экспрессию муцина крысы гМис2 и гМис3. В клетках HT29-MTX человека он увеличивал уровни мРНК MUC5AC и секрецию муцина. Прочно связанный слизистый слой чрезвычайно важен для эдоровья животных, что подтверждается исследованиями на мышах, лишенных гена Мис2, основного муцина слизи толстой кишки. У данного вида мышей бактерии находятся в прямом контакте с эпителиальным слоем, что приводит к воспалению и развитию рака [17].

Таким образом, было высказано предположение, что β–КМ-7 может вносить значительный вклад в продукцию муцина за счет прямого воздействия на бокаловидные клетки кишечника и активацию μ-опиоидных рецепторов [18].

В литературных данных отмечено, что казеины *in vivo* посредством продукции цитокинов могут участвовать в развитии иммунной системы слизистой оболочки у новорожденных мышей [19],

в эритропоэзе мышей [20] и в восстановлении гематопоэза на моделях крыс. миелосупрессия [21] (Таблица 1).

β-КМ играют важную роль в развитии иммунитета, что было исследовано путем инкубации лимфоцитов собственной пластинки с данными пептидами in vitro. Значительный подавляющий эффект наблюдался при таких низких концентрациях, как 10 мМ, и эффект был нивелирован добавлением налоксона (антагониста опиатных рецепторов).

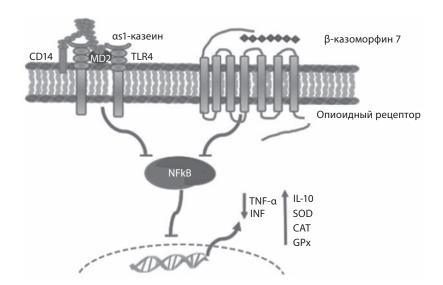
Иммуномодулирующая роль β–КМ-7 и β–КМ-10 на пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека была также исследована путем инкубации клеток с данными пептидами, и подавление пролиферации лимфоцитов наблюдалось при более низких концентрациях. При этом более высокие концентрации приводили к стимуляции.

Кроме того,  $\beta$ –КМ были обнаружены в кишечном аспирате людей-добровольцев, употреблявших коровье молоко [22]. Migliore-Samour, D. и соавт. в своей работе было высказано предположение, что  $\beta$ –КМ способны влиять на функциональную активность Т-лимфоцитов и клеточный иммунитет

Таблица 1. Сравнительная характеристика биологических функций казеинов

**Table 1.**Comparative characteristics of the biological functions of caseins

Казеин	Биологические функции
Бычьи α, β, k- казеины	Подавляет пролиферацию линии миелоидных мышей 32D и индуцирует экспрессию cfms и рецепторов FcgRIIB1 и FcgRIIB22
Бычьи α, β, k- казеины	Подавляет пролиферацию лейкозных клеток WEHI-3, но вызывает дифференцировку клеток, экспрессию GM-CSF и его рецептора GM-CSFR. а также изоформ FcgRIIB1 и FcgRIIB22
Человеческий α S1 – казеин	Активирует секрецию провоспалительных цитокинов, таких как GM–CSF, IL-1 $\beta$ и IL-6, в моноцитах человека через сигнальный путь MAPK-p38.
Человеческий α S1 – казеин	Усиливает стимулируемую митогенами пролиферацию Т-лимфоцитов селезенки мышей
Человеческий α S1 – казеин	Провоспалительные свойства по всему пути TLR4
Человеческий α S1 – казеин	Может представлять собой аутогенный стимул для поддержания хронического воспаления пути TLR4
Бычий β – казеин	Увеличивает индуцированную митогеном пролиферацию Т- и В-лимфоцитов крупного рогатого скота в зависимости от дозы
к -казеин крупного рогато- го скота СGР	Подавляет пролиферацию лимфоцитов мышей и кроликов, индуцированную митогенами



#### Рисунок 1.

Сравнительная характеристика механизма противоопухолевой активности, индуцированной казеином или β-КМ 7.

#### Примечания:

 $\beta$ -КМ 7 активирует МОR или  $\alpha$  s1-казеин активирует TLR4 и снижает активацию NF-кВ, снижает уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  и увеличивает IL-10, SOD, CAD и GPx, способствует ослаблению лейкемогенной среды.

#### Figure 1.

Comparative characteristics of the mechanism of antitumor activity induced by casein or  $\beta$ -CM 7.

вследствие их высокого сродства к µ-опиатным рецепторам [23, 24].

Имеющиеся данные о казеинах, как о их полной форме, так и о фрагментах, образовавшихся в результате их ферментативной деградации, свидетельствуют об усилении различных аспектов иммунной системы. При этом потенциал их как противоопухолевых агентов практически не исследован. Использование казеинов или их пептидов для усиления иммунной системы в борьбе с раком представляет одно из перспективных направлений.

Опиоидные пептиды изменяют не только механизм нейромодуляции в центральной нервной системе (ЦНС), но также вызывают воспаление и пищевую аллергию [25, 26]. Известно, что подкожное введение β–КМ-7 вызывает местные псевдоаллергические реакции, дегрануляцию тучных клеток и секрецию гистамина даже у здоровых детей [27]. β-КМ –5 может вызывать дегрануляцию тучных клеток у мышей, что подтверждает

природу аллергенного потенциала этого пептида [28].  $\beta$ –КМ-7, используя эпигенетический контроль, повышает уровни глутатион-S-трансферазы (GST), детоксифицирующего фермента агентов, способствующих развитию рака [29, 30]. Фактически, ген GST гиперметилирован при раке легких, груди, печени, лейкемии и лимфомы [31]. После 15 дней перорального введения  $\beta$ –КМ-7 мышам с диабетом уровень малонового диальдегида поджелудочной железы заметно снижается, приводя к уменьшению экспрессии NF-кВ и iNOS.

Таким образом, β – KM – 7 вызывают выраженное снижение окислительного стресса и ингибирует сигнальный путь NF-кB-iNOS-NO (*Pucyнок 1*).

Учитывая важность такого физиологического эффекта пептидов, полученных из казеина, разумно предположить, что они могут играть важную роль в качестве питательных микроэлементов и их отсутствие может способствовать не только развитию лейкемии, но и других типов рака.

# Влияние β-КМ на системы организма: пищеварительную, эндокринную, сердечно-сосудистую

При изучении влияния β–КМ на различные функции организма наиболее частыми объектами исследования выступают пищеварительная и эндокринная системы, которые подвержены значительным регуляторным воздействиям со стороны эндогенных и экзогенных опиоидов.

В ряде исследований, изучавших влияние различных фракций молочных белков на воспалительные процессы в ЖКТ, показано, что у крыс и мышей [32, 33] А1 β-казеин связан с повышением уровня воспалительного маркера миелопероксидазы (МПО) в кишечнике. Этот эффект элиминируется действием налоксона, подтверждая опиоидзависимый ответ. Известно, что воспаление в кишечнике усиливает активность агонистов µ-опиоидных рецепторов в ингибировании гастроинтестинального транзита и увеличивает экспрессию µ-опиоидных рецепторов в кишечнике мыши [34].

 $\beta$  –КМ также увеличивает продукцию муцина в ЖКТ. Слизь в кишечнике играет роль защитного

барьера между эпителием и просветом кишечника, однако чрезмерная ее продукция нарушает функцию ЖКТ и взаимодействие бактериальной флоры. Недавно были исследованы возможные механизмы провоспалительного действия β-КМ-7 [35].

При употреблении  $\beta$ –КМ-7 и  $\beta$ –КМ-5 через рот повышается экспрессия провоспалительных маркеров (МПО, ИЛ-4) у мышей. Также было отмечено увеличение уровней иммуноглобулинов, увеличение лейкоцитарной инфильтрации в стенке кишечника и повышение экспрессии Toll-рецепторов в кишечнике. Эта же группа исследователей отмечала подобные иммунные реакции в ЖКТ у мышей, которые получают молоко с преимущественным содержанием фракции A1, по сравнению с мышами, которые получали молоко, содержащее A2  $\beta$ -казеин [36].

Впервые детальное исследование влияние β– КМ на сократительную способность ЖКТ было выполнено Daniel (1990) [37, 38]. В ходе экспериментов одна

группа крыс получала в качестве пищи суспензию белков без казеинов, другая-суспензию казеинов. Среднее время прохождения содержимого через ЖКТ у животных первой группы оказалось равным 6,5 часа; у животных второй группы-10,8 часа (значимое замедление перистальтики). Ослабление перистальтики кишечника морской свинки под действием В - КМ - 5 было зафиксировано некоторыми авторами [39, 40]. Активность пептида находилась на уровне, выявленном для морфина. Способность снижать сократительную активность ЖКТ привела к появлению идеи о том, что β-КМ можно использовать для лечения диареи. Диарея представляет серьезную проблему для новорожденных млекопитающих (в том числе человека). Она, в основном, представляет основную причину смерти детенышей крупного рогатого скота. Если же больным новорожденным телятам в течение нескольких дней дважды в день в молоко добавлять по 500 мг β- KM -4-NH2, то к концу курса в 90% случаев симптомы болезни исчезают. Особо актуальным считается поиск препаратов, которые будут ингибировать перистальтику. Синтетические производные в - КМ оказались весьма перспективны с этой точки зрения. В итоге проведенных исследований был разработан В -КМ-4027. Данный препарат оказался способен ингибировать перистальтику изолированной подвздошной кишки крысы при использовании в количестве 0,14 мкМ.

Кроме влияния на моторику и тонус гладких мышечных волокон,  $\beta$  –КМ способны управлять и другими аспектами деятельности ЖКТ. В данном случае речь идет об изменении после введения транспортной функции кишечного эпителия, стимуляции всасывания воды в случае интактной подвздошной кишки и торможении секреции воды на фоне действия холерного токсина. Несколько исследований показали, что  $\beta$  –КМ влияют на высвобождение гастрина из слизистой оболочки желудка у крыс и поросят *in vivo* [41, 42] и *in vitro* [43].

Наиболее ранние работы, характеризующие действие  $\beta$ –КМ на эндокринную систему, прежде всего посвящены оценке влияния природных  $\beta$ –КМ на выделение инсулина и соматостатина. В первом случае работы выполнялись на собаках и заключались во внутривенном введении пептидов со скоростью 1 Нм/кг в час.  $\beta$ –КМ не оказывали влияние на базальный уровень инсулина, однако на фоне инфузии раствора глюкозы и аминокислот было обнаружено, что  $\beta$ –к-5 и, слабее,  $\beta$  –к-7 повышают выделение инсулина в кровь.

 $\beta$  –КМ-7 оказывает гипогликемический эффект у нормальных и диабетических крыс и снижает всасывание глюкозы в тонком кишечнике крыс [44, 45].  $\beta$ –КМ-7 также может снижать окислительный стресс у диабетических крыс [46].

Определение уровня соматостатина в крови производилось в методически аналогичном эксперименте. Анализ исследуемых казоморфинов продемонстрировал факт того, что единственной активной (повышающей выделение гормона) формой оказался  $\beta$ –KM-5. Было зафиксировано увеличение содержания соматостатина после введения в желудок раствора глюкозы, аминокислот и  $\beta$ –KM-5. При этом введение водного раствора

глюкозы и аминокислот не сопровождалось изменением уровня соматостатина крови.

Эпидемиологические исследования показали значительную связь между потреблением молока с A1 казеином и заболеваемостью диабетом 1 типа. Предполагается, что сахарный диабет 1 типа является аутоиммунным заболеванием и возникает в результате прогрессирующего разрушения инсулин-секретирующих β-клеток поджелудочной железы аутореактивными Т-лимфоцитами и макрофагами, что приводит к дефициту инсулина [46].

β-КМ может действовать как адъювант в аутоиммунной реакции, связанной с разрушением β-клеток у субъектов с нарушением толерантности к углеводам. Зарубежными исследователями была отмечена повышенная продукция антител против β-казеина при сахарном диабете 1 типа. А1-β-казеин является диабетогенным для мышей, не страдающих ожирением, по сравнению с А2-β-казеином. При сахарном диабете 1 типа β-КМ-7 является единственным участником потенциального диабетогенного пути, на который влияют несколько химических веществ. Данный казоморфин подавляет механизмы иммунной защиты, подавляя пролиферацию лимфоцитов, что создает иммунную уязвимость к определенному классу энтеровирусов, способных играть потенциальную ключевую роль в повреждении β-клеток поджелудочной железы [45, 46].

В некоторых работах было продемонстрировано, что внутривенно вводимый крысам  $\beta$ -KM-7 (0,3 мг/кг) вызывает кратковременное (в пределах 1 часа) снижение в плазме тиролиберина и тиреотропного гормона. Уровень тироксина при этом значительно не менялся. Пептид блокировал увеличение выброса тиролиберина и тиреотропного гормона в ответ на холод. Вместе с тем, рост уровня тиреотропного гормона после введения тиролиберина на фоне  $\beta$ -KM-7 сохранялся. Эффекты пептида частично устранялись налоксоном.

Зарубежными исследователями был отмечен рост содержания пролактина в сыворотке крови после внутрибрюшинного введения не только β-КМ-7, но и его аналога с замещенным фенлаланином-Туг-Pro-Gly-Pro-Gly-Pro-Ile. Действие аналога было даже более выражено. Эффекты изученных пептидов блокировались предварительным введением налоксона.

Shacoori с соавторами были выявлены изменения выброса лютеинизирующего гормона и его гипоталамического рилизинг-фактора в ходе воздействий на опиоидную систему. Показано, что β–КМ-7 не изменяет базальный уровень названных гормонов, однако он способен примерно на ½ ослабить вызванный налоксоном выброс лютеинизирующего гормона, а также на ¼ уменьшить рост концентрации лютеинизирующего гормона, возникающий после введения гипоталамического рилизинг-фактора.

Еще в 1988 году зарубежными авторами было проведено изучение влияния  $\beta$ –КМ-5 на изолированный препарат сердца морской свинки. Отмечалось, что пептид в малых концентрациях ( $10^{-9}$ – $10^{-7}$  М/л) способен вызывать положительный инотропный эффект (увеличивать силу

сокращений). Использование больших количеств  $\beta$  –КМ-5 (10<sup>-5</sup>–10<sup>-6</sup> М/л) способствовало кардиодепрессивным изменениям. Доза 10-8 М/л вызывала учащение ритмической активности препарата; доза 10-6 М/л – урежение. Возможные механизмы кардиотропного действия β-КМ-5 были проанализированы в работе, посвященной исследованию влиянию β -КМ-5 на β-адренорецепторы клеток серпца морской свинки. Отмечено, что пептид приводит к налоксон-независимому увеличению связывания β-агониста изопротеренола. Однако при этом вызываемое изопротеренолом увеличение сократимости сердца на фоне β-КМ-5 ослабевает, снижается и присоединение ГТФ к мембранам клеток сердца. Следовательно, в целом влияние пептида на β-адренорецептор и его комплекс с G-белком можно охарактеризовать как десенситирующее. В -КМ -7 и его укороченный с С-конца аналог бета-казоморфин-5 (Tyr-Pro-Phe-Pro-Glv) вызывают у белых крыс в анальгетически неактивных дозах (1 и 5 мг/кг) увеличение длительности кардиоинтервалов. Антагонист опиоидных рецепторов налоксон не устраняет эти эффекты. Лишенный тирозина пептид бета-казоморфин-6 (Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile) не оказывает влияния на параметры ЭКГ [46].

В недавно проведенном исследовании (2020 г.), направленном на изучение влияния  $\beta$ -КМ-7 на гипертрофию миокарда при кардиомиопатии, вызванной гипертиреозом, in vivo и in vitro [47, 48, 49]. Авторы пришли к  $\beta$ -КМ –7 может предотвращать и лечить тирозин-индуцированную кардиомиопатию у мышей посредством регуляции сигнального пути NF-кВ.

В самых ранних исследованиях, посвященных изучению β-КМ на становление и развитие ЦНС, отмечена их определенная роль в процессах индивидуального развития. Данное представление было поддержано в дальнейшем немецкими учеными, которым принадлежит наибольшее количество исследований активности β-КМ. Тем не менее специфика положительного действия β-КМ на организм новорожденных пока изучена очень мало. В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных исследованию действия В -КМ на новорожденных крысят. В наиболее ранних авторы пытались обнаружить влияние данных пептидов на частоту и интенсивность ультразвуковой вакуолизации, вызванной удалением детеныша из гнезда [50, 51, 52].

Однако значимых изменений зарегистрировано не было. В то же время морфин снижал частоту и громкость вокализаций, хотя и увеличивал частоту каждого призыва.

Некоторые исследователи старались оценить, как системно вводимый в дозах 1–100 мг/кг β–КМ-7 влияет на сон новорожденных крыс на первой недели жизни. В процессе работы было отмечено, что во всех использованных дозах пептид не воздействует на процесс пробуждения, и лишь его введение в дозе 100 мг/кг вызвало значимые налоксон-зависимые изменения в структуре сна: увеличилась длительность пассивной (спокойной) стадии и снизился процент активного (парадоксального) сна. Кроме того, исследователями был отмечен факт того, что β-КМ-7 не вызывает достоверной депрессии дыхания. В литературе имеются работы, свидетельствующие о воздействии β-КМ на болевую чувствительность 10-дневных крыс [53, 54]. Ими оценивался латентный период избавления от высокой температуры (48 градусов С, приложенных к передней лапе). Крысам системно вволился В-КМ-7, В-КМ-5 и В-КМ-4 в диапазоне доз 0,1-2,5 мг/кг. Показано, что только В -КМ-5 и только в максимальной дозе вызывал анальгетические изменения. Налоксон, введенный в боковые желудочки мозга, блокировал эффекты β-КМ-5, что доказывает центральную природу антиноцицептивного действия β-КМ.

Таким образом, большинство исследований влияния β-КМ на ЦНС ограничиваются либо вопросами лиганд-рецепторных взаимодействий, либо выяснением влияния на желудочно-кишечный тракт и систему болевой чувствительности. Другие аспекты физиологической активности В -КМ изучены гораздо слабее. В связи с этим исследование нейротропных функций пептидов данной группы является достаточно перспективным. Казеины молока содержат в «скрытом виде» 1-3% фрагментов с опиоидными свойствами. Следовательно, при поедании 10-15 г молочных белков (необходимое ежедневное количество) в организме грудного ребенка могут образовываться десятки миллиграммов проказоморфинов и казоморфинов. Все это обуславливает актуальность исследования эффектов системного введения β-КМ, которые могут играть немаловажную роль в деятельности нервной системы в неонатальный период при питании исключительно молоком, а также в некоторых других случаях (например, у женщин в период беременности и лактации).

# Роль β-КМ в генезе послеродового психоза и послеродовой депрессии, нарушении деятельности ЦНС новорожденных

Материнский организм может подвергнуться действию  $\beta$ –КМ во время беременности и выкармливания новорожденного. В таком случае  $\beta$  –КМ, образовавшись в молочной железе, способны здесь же деградировать на составляющие пептиды, которые затем переносятся в кровоток матери. В плазме 26 из 35 женщин на разных сроках беременности и 100 из 138 женщин в период кормления были обнаружены  $\beta$ -к-иммунореактивные вещества. У мужчин и небеременных некормящих женщин они отсутствовали.

В дальнейшем β-КМ могут проникать в ЦНС. Подтверждением служат сообщения о присутствии β-казоморфин-подобных пептидов в спинномозговой жидкости у здоровых беременных и кормящих женщин, страдающих послеродовым психозом и депрессией. Так, при описании послеродового психоза как отдельной патологии, было обращено внимание на связь психического расстройства и начала лактации. В большинстве случаев психоз развивается в течение первых двух недель после

рождения ребенка [55]. Характерными проявлениями ранних стадий являются: развитие бессоницы, беспокойства, депрессии и раздражимости. Далее тяжесть проявлений обычно нарастает. Больная начинает высказывать бредовые идеи, испытывает эмоциональные отклонения, восприятие нарушается вплоть до дезориентации во времени и пространстве, иногда-до галлюцинаций.

У матерей, страдающих данной болезнью, уровень В-КМ-8-иммунореактивных веществ в плазме и спинномозговой жидкости значительно выше, а уровень β-казеинов в молоке ниже, чем у здоровых женщин. Многие исследователи предполагают, что причина этого во многом связана с аномальной протеолитической активностью, когда образуется большое количество фрагментов β-казеина с опиоидными свойствами. Проникая через ГЭБ, они в итоге и вызывают психическое расстройство. Вторым фактором риска, по-видимому, является индивидуально повышенная чувствительность рецепторной составляющей опиоидной системы мозга [56, 57]. На возможную вовлеченность эндогенной опиоидной системы в патогенез аутистических расстройств обратил внимание в 1979 г. немецкий исследователь J. Panksepp, отметивший сходство симптомов аутизма и эффектов длительного использования морфина: низкую болевую чувствительность, задержку в развитии, снижение социальных контактов. На основании этих наблюдений было высказано предположение, что у детей с аутизмом может быть повышено содержание β-эндорфина в организме [55, 58]. О возможном опиоидном механизме патогенеза аутизма свидетельствует тот факт, что блокатор опиоидных рецепторов налтрексон улучшает в ряде случаев клиническую картину аутизма [56-59].

С открытием опиоидных пептидов пищевого происхождения – казоморфинов, продуктов гидролиза казеина молока – продуктов гидролиза белков злаковых культур, возникла новая разновидность опиоидной гипотезы – экзорфиновая гипотеза аутизма. Согласно этой гипотезе, патогенез аутизма рассматривается в связи с нарушением проницаемости кишечного барьера вследствие дефектов развития или инфекционных заболеваний, а также снижением активности ферментов, расщепляющих белки и пептиды.

Гиперпептидемия и повышенная проницаемость ГЭБ могут вызывать накопление  $\beta$ –КМ-7 в крови и головном мозге, что приводит к развитию расстройств аутистического спектра [60, 61].

В своем исследовании Соколов и соавт. [62] продемонстрировали, что у таких детей уровень

 $\beta$ –КМ – 7 в моче значительно выше, чем у здоровых детей, а тяжесть симптомов аутизма коррелирует с концентрацией пептида в моче. Эти авторы предположили, что пептидурия у этих детей является потенциальным дефектом их протеолитической и/или пептидной систем выделения.

Установлена способность  $\beta$ –KM взаимодействовать с 5-HT2-серотониновыми рецепторами, блокировать 5HT-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека, снижать фармакологически индуцированную гиперактивность серотониновой системы у мышей. Повышенное содержание  $\beta$ –KM может патогенетически влиять на опиоидную и серотониновую системы и, возможно, приводить к развитию расстройств аутистического спектра.

Угнетающее дыхание действие морфицептина и β-КМ продемонстрировано лишь в одной работе на новорожденных кроликах [63]. Для развития эффектов природных пептидов требовалось внутримозговое введение; при системном применении сохранялись лишь эффекты морфицептина. У взрослых крыс респираторные эффекты даже морфицептина были очень слабы. Тем не менее, вскоре после публикации этой работы Ramabadran М., Bansinath К. и соавт. (1988) высказали гипотезу о возможной роли опиоидных фрагментов казеина в развитии т.н. «синдрома внезапной смерти новорожденных» [64].

Данный синдром является третьей по встречаемости причиной смерти новорожденных в развитых странах (США – около 6 тыс. в год). Смерть ребенка наступает без предварительной явной патологии обычно во время ночного сна. В качестве причины рассматривается, прежде всего, незрелость дыхательных центров ствола мозга. Поскольку опиоиды оказывают тормозящее действие на эти центры, многие авторы их рассматривают как один из патогенетических факторов синдрома внезапной смерти [65, 66]. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что наибольшему риску подвержены дети, у которых в крови низкий уровень фермента дипептидилпептидазы 4, способного расщеплять β-КМ-7 [67, 68].

Таким образом, детальное изучение механизмов действия β-КМ представляет особый интерес в связи с тем, что их влияние на клетки и отдельные системы способствует развитию определенных реакций, являющихся нейрохимическими основами поведения и жизнедеятельности организма человека в целом, а нарушение метаболизма казоморфинов может быть причиной ряда патологий, а их изучение приблизить к пониманию генеза и патогенеза значительного спектра патологий.

## Литература | References

- Ul Haq MR. β-Casomorphin II, β-Casomorphins. 2020:51-63. doi:10.1007/978-981-15-3457-7.
- Ranvir S., Awasti N., Nikam P., Sharma N. Research-Based Biofunctional Aspects of Milk Protein-Derived Bioactive Peptides. *Dairy Processing: Advanced Research to Applications*. 2020. pp.133–159. doi:10.1007/978-981-15-2608-4
- 3. Wada Y, Lönnerdal B. Bioactive peptides derived from human milk proteins. Curr Opin Clin Nutr
- Metab Care. 2020 May;23(3):217–222. doi: 10.1097/MCO.0000000000000642.
- Ul Haq M. R. Gluten Exorphins. Opioid Food Peptides. 2020;3: 71–88. doi: 10.1007/978–981–15–6102–3.
- Görgüç A., Gençdağ E., Yılmaz F.M. Bioactive peptides derived from plant origin by-products: Biological activities and techno-functional utilizations in food develop-

- ments A review. *Food Res Int.* 2020 Oct;136:109504. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109504.
- Davide Arillotta, Fabrizio Schifano, Flavia Napoletano, et al. Novel Opioids: Systematic Web Crawling Within the e-Psychonauts' Scenario. Front Neurosci. 2020 Mar 18;14:149. doi: 10.3389/fnins.2020.00149.
- Richard J. FitzGerald, Maria Cermeño, Mohammadreza Khalesi, Thanyaporn Kleekayai, Miryam Amigo-Benavent, Application of in silico approaches for the generation of milk protein-derived bioactive peptides. *Journal of Functional Foods*. 2019: 103636. doi: 10.1016/j.jff.2019.103636.
- Maslennikova N.V., Sazonova E. N., Timoshin S. S. Effect of-casomorphin-7 on DNA synthesis in cell populations of newborn albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008; 145 (2): 210–212.
- Zong Y., Wei-Hua C., Zhang Y., Xiang S. Effects of intragastric beta-casomorphin-7 on somatostatin and gastrin gene expression in rat gastric mucosa. World J Gastroenterol. 2007 Apr 14;13(14):2094–9. doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2094.
- Pan C., Zou S., Chen W., Rossi J., Zolovick A.J. Effect of feeding β-casomorphin-7 on the digestive tract development in early weaning piglets. *Chinese Journal of Veterinary Science*. 2006; 21: 231–235.
- Qin Y., Cong-zhen L.U.O., Xin M., Dong Z., Wang Y. Effect of β-casomorphin-7 on growth, growth-related hormone and GHR mRNA expression in rats. *Acta Nutrimenta Sinica*. 2004: 2: 212–234.
- Trompette A., Claustre J., Caillon F., Jourdan G., Chayvialle J. A., Plaisancie P. Milk bioactive peptides and beta-casomorphins induce mucus release in rat jejunum. *Journal of Nutrition*. 2003;133 (11):3499–3503.
- Marklakova A.S., Nazarenko I.V., Dubynin V., Nezavibat'ko A.V.N., Alfeeva L.A., Kamenskĭ A.A. The effect of beta-casomorphin-7 on the level of food and defense motivations in different types of learning. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I.P. Pavlova*. 1995;45 (6):1143–1150. (in Russ.)
- Dubynin V.A., Malinovskaya I. V., Belyaeva Y. A., Bibby N. J., Wasmuth H. E. Delayed effect of exorphins on learning of albino rat pups. *Biology Bulletin*. 2008;35 (1):43–49. (in Russ.)
- Schusdziarra V. Effect of beta-casomorphins and analogs on insulin release in dogs. *Endocrinology*. 1983;112 (3):885–889.
- Nedvídková J., Kasafírek E., Dlabac V. Effect of beta-casomorphin and its analogue on serum prolactin in the rat. Experimental and Clinical Endocrinology. 1985, 85 (2), 249–252. (in Russ.)
- 17. Zoghbi S., Trompette A., Claustre J., El Homsi M., Garzon J., Jourdan G., et al. β-Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a μ-opioid pathway. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2006;290: G1105–G1113.
- Johansson M.E.V., Phillipson J., Petersson A., Velcich L., Holm Hansson G. C. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proceedings of the Academy of Natural Sciences*. 2008;105:15064–15069.
- Menezes J.S., Mucida D.S., Cara D.C., et al. Stimulation by food proteins plays a critical role in the maturation of the immune system. *Int Immunol*. 2003 Mar;15(3):447–55. doi: 10.1093/intimm/dxg043.
- Okano M., Ohnota H., Sasaki R. Protein deficiency impairs erythropoiesis in rats by reducing serum erythropoietin concentration and the population size of erythroid precursor cells. *J Nutr.* 1992 Jul;122(7):1376–83. doi: 10.1093/ jn/122.7.1376.
- Aschkenasy A. [Compared effects of casein and various mixtures of amino acids on the regeneration of blood proteins after nitrogen starvation in rats]. C R Seances Soc Biol Fil. 1970;164(6):1208–13. French. PMID: 4102250.
- Elitsur Y., Luk G.D. Beta-casomorphin (BCM) and human colonic lamina. Propria lymphocyte proliferation. Clin

- Exp Immunol. 1991 Sep;85(3):493–7. doi: 10.1111/j.1365–2249.1991.tb05755.x.
- Migliore-Samour D., Jolles P. Casein, a prohormone with an immunomodulating role for the newbom? *Experientia*. 1988 Mar 15;44(3):188–93. doi: 10.1007/BF01941703.
- 24. European Food Safety Authority (EFSA). Review of the potential health impact of  $\beta$ -casomorphins and related peptides. Scientific Report no. 231, 2009; 1–107.
- Fiedorowicz E., Kaczmarski M., Cieślińska A., Sienkiewicz-Szłapka E., Jarmołowska B., Chwała B., Kostyra E. β-casomorphin-7 alters μ-opioid receptor and dipeptidyl peptidase IV genes expression in children with atopic dermatitis. *Peptides*. 2014;62:144–149. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.020.
- Haq M.R.U., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow β-casein variants (A1/A2) consumption on Th 2-mediated inflammatory response in mouse gut. Eur. J. Nutr. 2014;53:1039–1049. doi: 10.1007/ s00394–013–0606–7.
- Kurek M., Rueff F., Czerwionka-Szaflarska M., Doroszewska G., Przybilla B. Exorphins derived from cow's milk casein elicit pseudo-allergic wheal-and-flare reactions in healthy children. French Rev. Allergol. Clin. Immunol. 1996;36:191–196. doi: 10.1016/S0335–7457(96)80082–7.
- Reddi S., Kapila R., Ajay Kumar Dang A. K., Kapila S. Evaluation of allergenic response of milk bioactive peptides using mouse mast cell. *Milchwissenschaft-Milk Sci. Internat.* 2012;67:189.
- Trivedi M.S., Hodgson N.W., Walker S.J., Trooskens G., Nair V., Deth R.C. Epigenetic effects of casein-derived opioid peptides in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutrition & Metabolism*. 2015;12(1):54.
- Zielińska E., Zubowska M., Bodalski J. Polymorphism within the glutathione S-transferase P1 gene is associated with increased susceptibility to childhood malignant diseases. *Pediatric Blood Cancer*. 2004; 43(5):552–559.
- Schnekenburger M., Karius T., Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis. Frontiers in Pharmacology. 2014; 5:170.
- 32. Barnett M.P., McNabb W.C., Roy N.C., Woodford K.B., Clarke A.J. Dietary A1 b-casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2-casein in Wistar rats. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65:720–727.
- Ul Haq M. R., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. Eur. J. Nutr. 2014;53:1039–1049.
- Pol O., Sasaki M., Jimenez N., Dawson V.L., Dawson T.M., Puig M.M. The involvement of nitric oxide in the enhanced expression of b-opioid receptors during intestinal inflammation in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2005;145:758–766.
- Ul Haq M. R., Kapila R., Saliganti V. Consumption of b-casomorphins-7/5 induce inflammatory immune response in mice gut through Th2 pathway. *J. Funct. Foods.* 2014; 8: 150–160.
- Ul Haq M. R., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53: 1039–1049.
- Fox J.E., Daniel E.E. Exogenous opiates: their local mechanisms of action in the canine small intestine and stomach. *Am. J. Physiol.* 1987;253:179–188.
- 38. Fox-Threlkeld J.E., Daniel E.E., Christinck F., et al. Identification of mechanisms and sites of actions of mu and delta opioid receptor activation in the canine intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994;268:689–700.
- Kosterlitz H.W., Paterson S. J., Robson L. E. Characterization of the kappa-subtype of the opiate receptor in the guinea-pig brain. *Br. J. Pharmacol.* 1981;73(4): 939–949.

- Attali B., Gouarderes C., Mazarguil H., Audigier Y., Cros J. Evidence for multiple "Kappa" binding sites by use of opioid peptides in the guinea-pig lumbo-sacral spinal cord. Neuropeptides. 1982;3(1):53–64.
- Tan Y.F., Chen W.H., Zou S.X. The effect of beta casomorphin on gastrin level in murine serum. *Nanjing Nongye Daxue Xuebao*. 2001;24: 63–66.
- Zhang Y.S., Zou S.X., Zhao R. Q., Chen W. H. Effect of Bioactive Peptides Derived from Casein on mRNA Express of Gastrin in Early Weaning Piglet. *Nongye Shengwu Jishu Xuebao*. 2004;12: 61–65.
- Tan Y.F., Chen W. H., Zou S. X. The effect of beta Casomorphin on piglets' stomach antrum under superfusion. Nanjing Nongye Daxue Xuebao. 2000;23: 72–75.
- Song X.D., ZUO W.Y., Fan Y.L., YS Z. Effect of β-casomorphin-7 from milk on the absorption of glucose in vitro and its mechanism. world journal of gastroenterology. 2009. pp. 1947–1951.
- Yin H., Miao J., Zhang Y. Protective effect of beta-casomorphin-7 on type 1 diabetes rats induced with streptozotocin. *Peptides*. 2010;31: 1725–1729.
- Gui D., Guo Y., Wang F., Liu W., Chen J., et al. Astragaloside IV, a novel antioxidant, prevents glucose-Induced podocyte apoptosis in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2012;7(6): e39824. doi: 10.1371/journal.pone.0039824.
- Sheng C.X., Zhang C.J., Li Y.Z., Sun Y.M. Effect of β-casomorphin-7 on myocardial hypertrophy in hyperthyroidisminduced cardiomyopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Jun;24(11):6380–6389. doi:10.26355/eurrev\_202006\_21536.
- Ahmadpanah M., Nazaribadie M., Aghaei M., et al. Influence of adjuvant detached mindfulness and stress management training compared to pharmacologic treatment in primiparae with postpartum depression. Arch Womens Ment Health. 2018 Feb;21(1):65–73. doi: 10.1007/s00737-017-0753-6.
- Andrade C. The safety of duloxetine during pregnancy and lactation. J Clin Psychiatry. 2014 Dec;75(12): e1423–7. doi: 10.4088/JCP.14f09631.
- Pawluski J., Charlier T., Lieblich S., et al. Reproductive experience alters corticosterone and CBG levels in the rat dam. *Physiol Behav*. 2009 Jan 8;96(1):108–14. doi: 10.1016/j. physbeh.2008.09.004.
- McCutcheon J.E., White F.J., et al. Individual differences in dopamine cell neuroadaptations following cocaine self-administration. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 15;66(8):801–3. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.018.
- Moll G.H., Mehnert C., et al. Age-associated changes in the densities of presynaptic monoamine transporters in different regions of the rat brain from early juvenile life to late adulthood. *Brain Res Dev Brain Res*. 2000 Feb 7;119(2):251–7. doi: 10.1016/s0165–3806(99)00182–0.
- 53. Stovolosov I.S., Dubynin V.A., Kamenskii A.A. Participation of the dopaminergic and opioid systems of the brain in the regulation of maternal-dependent behavior in newborn white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010; 9: 248–252. (in Russ.)
  - Стоволосов И. С., Дубынин В. А., Каменскии А. А. Участие дофаминергической и опиоидной систем мозга в регуляции зависимого от матери поведения новорожденных белых крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. N 9 C. 248–252.
- 54. Poletaev AB. Immunochemical signs of changes in the opiate system in children with autism. Possible causes and consequences. Clinical pathophysiology. 2016;(1): 48–54. (in Russ.) Полетаев АБ. Иммунохимические признаки изменений в опиатной системе у детей, страдающих аутизмом. Возможные причины и следствия // Клиническая патофизиология. 2016. № 1. С. 48–54.
- Gutikova L. V. Modern methods of correction of violations of lactation function. *Journal of the State Medical University*.

- 2012; 2 (38). Available: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-sposoby-korrektsii-nrusheniy-laktatsionnoy-funktsii (Accesse: 30.11. 2020)
- Гутикова ЛВ. Современные способы коррекции нарушений лактационной функции // Журнал ГрГМУ. 2012. № 2 (38). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyesposoby-korrektsii-narusheniy-laktatsionnoy-funktsii (дата обращения: 30.11.2020)
- 56. Simashkova N.V., Yakupova L.P., Klyushnik T.P. Interdiscipli nary approaches to the problem of childhood and atypical endogenous autism. Psychiatry and modern society. Materials of the III Congress of Psychiatrists and Narcologists of the Republic of Belarus. Minsk, 2009. pp. 291–293.
  - Симашкова НВ, Якупова ЛП, Клюшник ТП. Междисциплинарные подходы к проблеме детского и атипичного эндогенного аутизма. Психиатрия и современное общество. Материалы III Съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь. Минск, 2009. С. 291–293.
- Liu K.Y., King M., Bearman P.S. Social influence and the autism epidemic. AJS. 2010 Mar;115(5):1387–434. doi: 10.1086/651448.
- 58. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *J. Trends Neurosci.* 1979; (2):174–177.
- Previc F. H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical Hypotheses*. 2007;(1):46–60.
- Cieślińska A., Kostyra E., Savelkoul H. F.J. Treating autism spectrum disorder with gluten-free and casein-free diet: The underlying microbiota-gut-brain axis mechanisms. *J. Clin. Immunol. Immunother.* 2017;3:9.
- Whiteley P., Shattock P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: Updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2002;6:175–183. doi: 10.1517/14728222.6.2.175.
- Sokolov O., Kost N., Andreeva O., et al. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity. *Peptides*. 2014;56:68–71. doi: 10.1016/j.peptides.2014.03.007.
- Gradin K., Hedner J., Hedner T., et al. Plasma atrial natriuretic peptide and blood pressure during chronic salt loading in spontaneously hypertensive rats with right atrial appendectomy. J. Neural Transmission. 1987; (69):255–264.
- 64. Bansinath M., Ramabadran K., Turndorf H., Puig M.M. Effect of Yohimbine on Nociceptive threshold in normoglycemic and streptozotocin-treated hyperglycemic mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1989;33(2): 459–463
- Morin-Surun M-P., Boudinot E., Fournie-Zaluski M., Champagnat J., Roques B-P., Denavit-Saubie M. Control of breathing by endogenous opioid peptides: possible involvement in sudden infant death syndrome. *Neurochemistry* international. 1992;20:103–7. 10.1016/0197–0186(92)90132-B.
- Sun Z., Zhang Z., Wang X., Cade R., Elmir Z., Fregly M. Relation of OI-casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. *Peptides*. 2003 Jun;24(6):937–43. doi: 10.1016/ s0196–9781(03)00156–6.
- 67. Nausch I., Mentlein R., Heymann E. The degradation of bioactive peptides and proteins by dipeptidyl peptidase IV from human placenta. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1990 Nov;371(11):1113–8. doi: 10.1515/bchm3.1990.371.2.1113.
- 68. Wasilewska J., Sienkiewicz-Szłapka E., Kuźbida E., Jarmołowska B., Kaczmarski M., Kostyra E. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE). Neuropeptides. 2011 Jun;45(3):189–95. doi: 10.1016/j. npep.2011.01.005.