



СЕЗОННЫЕ ВЛИЯНИЯ ПЕПТИДА GLY-PRO НА СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА У КРЫС С РАЗНОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Томова Т.А., Замощина Т.А., Федоруцева Е.Ю., Светлик М.В.

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Томский государственный педагогический университет

Национальный исследовательский Томский государственный университет

SEASONAL EFFECT OF GLY-PRO PEPTIDE ON THE SECRETORY FUNCTION OF RATS' STOMACH WITH DIFFERENT REACTIVITY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Tomova T.A., Zamoshchina T.A., Fedorutseva E. Yu., Svetlik M.V.

Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Tomsk State Pedagogical University

National Research Tomsk State University

Томова

Татьяна Александровна

Tomova Tatyana A.

eskovata77@mail.ru

Томова Т.А. — кафедра медико-биологических дисциплин, доцент

Замощина Т.А. — базовая кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, профессор

Федоруцева Е.Ю. — кафедра физиологии человека и животных, доцент

Светлик М.В. — кафедра медицинской и биологической кибернетики с курсом медицинской информатики, доцент

Tomova T.A. — Biomedical Department, Associate Professor

Zamoshchina T.A. — Department of Pharmaceutical Technology and Biothechnology, Professor

Fedorutseva E. Yu. — Department of Human and Animal Physiology, Associate Professor

Svetlik M.V. — Department of Medical and Biological Cybernetics with Training Course in Medical Informatics, Associate Professor

Резюме

Цель настоящего исследования состояла в выявлении сезонных особенностей влияния карбахола и Gly-Pro на секреторную функцию желудка у крыс с активно-поисковым, промежуточным и пассивно-оборонительным типами поведения в «открытом поле». Эксперимент проведен на крысах-самцах Вистар; реактивность нервной системы оценивали в период зимнего и летнего солнцестояния. Крысам накладывали лигатуру на пилорический отдел желудка, затем в разных сочетаниях вводили карбахол, Gly-Pro и физиологический раствор. Спустя 45 минут секрети крыс декапитировали, собирали желудочный сок и определяли объем, кислотность, протеолитическую активность. Статистические процедуры проводили с помощью STATISTICA 8.0, использовали критерий Манна-Уитни, кластерный анализ. При сравнении исследуемых показателей желудочной секреции после введения карбахола, полученных в летний и зимний периоды, выявлены особенности секреции у крыс только с пассивно-оборонительным типом. В этой группе летом регистрировали меньший объем и большую протеолитическую активность желудочного сока, чем зимой. В группах крыс, получавших холиномиметик и пептид, выявлено большее разнообразие особенностей секреции в зависимости от реактивности нервной системы и сезона. Так, в летний период введение холиномиметика и Gly-Pro сопровождалось у крыс с активно-поисковым типом поведения понижением протеолитической активности желудочного сока, у крыс с промежуточным типом поведения — уменьшением объема секрета, у крыс с пассивно-оборонительным типом поведения — увеличением объема сока и уменьшением его переваривающей способности. В зимний период Gly-Pro на фоне карбахола увеличивал только кислотность желудочного сока у крыс с активно-поисковым типом поведения, не влияя на показатели желудочной секреции двух других групп животных. Таким образом, особенности ответных реакций со стороны секреторных клеток желудка у крыс после введения карбахола как самостоятельного, так и совместно с Gly-Pro определяются реактивностью центральной нервной системы животных и сезоном года.

Ключевые слова: сезон года, реактивность нервной системы, «открытое поле», карбахол, глицилпролин (Gly-Pro), желудочная секреция, объем сока, кислотность, протеолитическая активность

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 66–71

Summary

The aim of this study was to identify the effect of seasonal changes of carbachol and Gly-Pro on secretor function of the stomach in rats with actively-search behavior, intermediate and passive-defensive behavior in the "open field". The experiment was carried out on male rats of Wistar, the reactivity of the nervous system was assessed during the winter and summer solstice. Rats were imposed ligature on the pyloric section of the stomach, after that carbachol, Gly-Pro and saline were injected in various combinations. In 45 minutes of secretion, rats were decapitated, gastric juice was collected, and its volume, acidity and proteolytic activity were identified. Statistical procedures were performed using STATISTICA 8.0, used the criterion of Mann-Whitney, cluster analysis.

When comparing rates of gastric secretion after administration of carbachol, assessed in summer and winter periods, certain specific secretion features were detected only in rats with the passive-defensive type. This group demonstrated the smaller volume and greater proteolytic activity of gastric juice in summer compared to winter.

Greater variety of secretion features was identified in the groups of rats receiving the peptide cholinomimetic depending on the reactivity of the nervous system and season. In the summer the introduction of cholinomimetic and Gly-Pro were accompanied with decreasing proteolytic activity of gastric juice in the rats with active search behavior; decrease in the volume of secretion, and in rats with an intermediate type of behavior; increase in volume of juice and decreased digestive ability in rats with passive-defensive type of behavior. In winter Gly-Pro on the background of carbachol increased only the acidity of gastric juice in rats with active search behavior in the "indoor field", without affecting the levels of gastric secretion of two other groups of animals. Thus specific response of the secretory cells of the rats' stomach after administration of carbachol solely, and together with Gly-Pro are determined by the reactivity of the central nervous system of animals and season of the year.

Key words: season, the reactivity of the nervous system, open field, carbachol, glycylproline (Gly-Pro), gastric secretion, volume of juice, acidity, proteolytic activity

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2017; 142 (6): 66–71

Введение

Концептуальной основой регуляции деятельности пищеварительной системы, ее адаптации и формирования патологических состояний является пептидергическая система. Особенность действия регуляторных пептидов состоит в их модулирующем влиянии на центральные и периферические холинергические механизмы. В специфике ответа со стороны пищеварительной системы организма на возмущающие факторы задействованы центральная нервная система [1], соотношение процессов возбуждения и торможения в ней, психоэмоциональный, вегетативный и гормональный статусы, которые в свою очередь имеют биоритмологические [2], а также биопсихосоциальные особенности [3, 4]. Коррекция нарушений деятельности ЖКТ возможна за счет применения пептидов [5], имеющих огромное разнообразие [6]. Большой интерес в этом отношении представляют пролинсодержащие пептиды (Pro-Gly-Pro, Pro-Gly, Gly-Pro и др.),

привлекая своей стабильностью в биологических средах и широким спектром активности [7, 8]. Таким образом, выяснение взаимоотношений между пептидергической и холинергической регуляцией агрессивных и защитных факторов пищеварительного секрета в зависимости от психоэмоционального, вегетативного, гормонального статусов с учетом сезона года позволят сформулировать новые подходы к коррекции нарушений деятельности пищеварительной системы. Последнее, в свою очередь, обусловит возможность персонализированного подхода в выборе алгоритма лечения больных в клинической практике.

Цель настоящего исследования состояла в выявлении сезонных особенностей влияния карбахола и Gly-Pro на объем, кислотность и протеолитическую активность желудочного сока у крыс с разным типом поведения в «открытом поле».

Методы исследования

Исследования выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС) и согласно рекомендациям руководства по лабораторным животным [9]. Эксперимент проведен на 105 крысах-самцах (Вистар, 210±30г) (ФГБУ «НИИ Фармакологии» СО РАМН, Томск). Реактивность нервной системы оценивали с помощью общеповеденческого теста – методика «открытое поле» [10]. Тестирование животных проводилось летом (период летнего солнцестояния, 21–25 июня) и зимой (период

зимнего солнцестояния, 21–25 декабря). После 24 ч голодания крыс оперировали под эфирным наркозом с наложением лигатуры на пилорический отдел желудка, затем в разных сочетаниях вводили стимулятор желудочной секреции, пептид Gly-Pro и физиологический раствор. В качестве стимулятора секреции использовали неизбирательный агонист М, Н-холинорецепторов – карбахол ("Reanal", Венгрия) внутримышечно в дозе 25 мкг/кг, запускающий процесс секреции. Вызванная секреция продолжалась 45 мин. Пептид глицилпролин

(Gly-Pro, “Senn Chemicals”, Schweiz) в дозе 1 мг/кг вводили внутривентриально в объеме 1 мл на 200 г массы крысы одновременно с карбахолом, в разных шприцах и в разные участки. В контрольных опытах животные получали физиологический раствор в эквивалентных количествах вместо пептида. По окончании времени секреции крыс декапитировали, извлекали желудок, содержимое которого подвергали анализу. О секреторной функции желудка судили по объему отделяемого секрета, активности H⁺, протеолитической активности желудочного сока [11, 12]. Статистические процедуры

проводились с помощью STATISTICA 8.0. Вычислялись медиана анализируемого показателя (Me), 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Анализ достоверности различий между выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Значимыми считались различия при p<0,05. Формирование групп крыс с разной реактивностью нервной системы согласно тесту «открытое поле» проводили с помощью кластерного анализа: активно-поисковый (все исследуемые реакции выражены), пассивно-оборонительный (самый низкий уровень активности) и промежуточный типы поведения.

Результаты и их обсуждение

В экспериментах летнего сезона установлено, что у крыс с пассивно-оборонительным типом поведения объем стимулированного карбахолом желудочного сока был значимо ниже, а его переваривающая способность выше по сравнению с аналогичными показателями у крыс с активно-поисковым и промежуточными типами поведения (таблица 1).

В зимний период не было обнаружено значимых различий между объемом сока, кислотностью и протеолитической активностью у крыс с разными типами поведения в «открытом поле» (таблица 1), что указывает на отсутствие в этот сезон года (в период зимнего солнцестояния) зависимости ответных реакций секреторных клеток желудка крыс на введение холиномиметика от реактивности центральной нервной системы.

При сравнении исследуемых показателей стимулированной желудочной секреции, полученных в летний период у всех трех групп крыс с соответствующими показателями одноименных групп животных, полученных зимой, выявлены особенности секреции у крыс только с пассивно-оборонительным типом. Так, у них в этот сезон регистрировали меньший объем и большую протеолитическую активность желудочного сока (таблица 1).

Таким образом, во-первых, только летом особенности ответных реакций со стороны секреторных клеток желудка у крыс в ответ на введение карбахола определяются реактивностью центральной нервной системы. Во-вторых, сезонные особенности стимулированной холиномиметиком желудочной секреции характерны только для крыс с пассивно-оборонительным типом поведения.

На следующем этапе эксперимента вводили пептид на фоне холиномиметика. Летом Gly-Pro

на фоне карбахола в отношении объема сока действовал неоднозначно, снижая его у крыс промежуточного типа поведения, увеличивая у крыс пассивно-оборонительного типа и не изменяя этот показатель у крыс активно-поискового типа. Вместе с тем, пептид уменьшал протеолитическую активность желудочного сока у крыс с крайними типами поведения, не изменяя этот показатель у крыс с промежуточным типом. В результате пептид на фоне карбахола летом обусловил большую кислотность, но меньшую протеолитическую активность сока у крыс с активно-поисковым типом (таблица 2).

В зимний период сочетанное действие Gly-Pro и карбахола выражалось только в увеличении концентрации H⁺ желудочного сока и только у крыс с активно-поисковым типом поведения, тем самым, обуславливая больший уровень кислотности в данной группе по сравнению с другими (таблица 3).

Таким образом, как летом, так и зимой реакция со стороны секреторных клеток желудка у крыс в ответ на сочетанное введение Gly-Pro и карбахола определялась реактивностью центральной нервной системы крыс.

Что касается сезонных особенностей действия дипептида на стимулированную холиномиметиком желудочную секрецию у крыс с разной реактивностью нервной системы, то они были выявлены только для главных клеток. При этом летом пептид определял меньшую пептическую активность сока у крыс с активно-поисковым типом поведения, но больший уровень данного показателя у крыс с пассивно-оборонительным типом по сравнению с таковыми в этих же группах зимой (рисунок 1).

Таблица 1.
Показатели стимулированной карбахолом желудочной секреции у крыс с разным типом поведения в «открытом поле» летом и зимой

Примечания:
Me (Q1; Q3) – медиана (1-й и 3-й квартили);
n – количество животных;
– отличия статистически значимы при p<0,05 по сравнению аналогичными показателями двух других групп в этот же сезон;
* – отличия статистически значимы при p<0,05 по отношению к соответствующему показателю в летний сезон.

Показатели	Группа с активно-поисковым типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)		Группа с промежуточным типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)		Группа с пассивно-оборонительным типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)	
	Лето, n=6	Зима, n=7	Лето, n=12	Зима, n=9	Лето, n=10	Зима, n=9
Объем сока, мл	1,2 (0,8; 1,8)	1,1 (0,8; 1,3)	1,8 (1,6; 2,1)	1,6 (1,3; 1,8)	0,9 # (0,5; 1,0)	2,0 * (1,0; 2,8)
Активность H ⁺ , мкмоль/мл	36,7 (25,7; 75,9)	29,5 (24,6; 49,0)	42,8 (15,7;85,1)	53,7 (26,9; 67,6)	28,4 (10,5; 42,7)	49,0 (41,7; 100,0)
Протеолитическая активность, мкмоль тирозина /мл	14,6 (13,6; 27,2)	19,6 (15,4; 27,5)	11,4 (1,9; 74,1)	10,9 (7,1; 40,3)	146,3 # (38,9; 160,9)	14,9 * (11,1; 37,9)

Показатели	Группа с активно-поисковым типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)		Группа с промежуточным типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)		Группа с пассивно-оборонительным типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)	
	Карбахол, n=6	Карбахол+ Gly-Pro, n=8	Карбахол, n=12	Карбахол+ Gly-Pro, n=12	Карбахол, n=10	Карбахол+ Gly-Pro, n=8
Объем сока, мл	1,2 (0,8; 1,8)	1,8 (1; 2,8)	1,8 (1,6; 2,1)	1,2 * (1,0; 1,4)	0,9 (0,5; 1,0)	1,5 * (1,0; 2,1)
Активность H ⁺ , мкмоль/мл	36,7 (25,7; 75,9)	61,7 # (39,1; 80,2)	42,8 (15,7; 85,1)	31,8 (12,0; 69,2)	28,4 (10,5; 42,7)	29,8 (25,5; 50,7)
Протеолитическая активность, мкмоль тирозина /мл	14,6 (13,6; 27,2)	1,0 * # (0,8; 1,6)	11,4 (1,9; 74,1)	35,4 (11,3; 57,8)	146,3 (38,9; 160,9)	42,7 * (20,2; 83,7)

Обсуждение

Карбахол, как известно, карбамоиловое производное спирта холина и, также как ацетилхолин, является прямым M-, и H-холиномиметиком, но длительного действия. Если ацетилхолин в терапевтических дозах стимулирует M-холинорецепторы, то карбахол, вследствие нечувствительности к холинэстеразам, может воздействовать в эквивалентных дозах и на H-холинорецепторы. Но, очевидно, что последний эффект развивается по времени позднее M-холиномиметического эффекта, поскольку, как известно, ЖКТ более чувствителен к парасимпатическим влияниям [1], а использованная нами доза в пересчете на человека является среднетерапевтической. Стимулирующий эффект карбахола на желудочную секрецию связан с воздействием препарата на M₃-холинорецепторы главных и обкладочных клеток желудка, а также, возможно, эндотелия его капилляров [13, 14]. Максимальная плотность H-холинорецепторов определяется в симпатических и парасимпатических ганглиях и мозговом слое надпочечников, их связывание с карбахолом приводит к повышению как симпатического, так и парасимпатического влияния на ЖКТ, а также повышению секреции адреналина [13], поэтому нельзя исключить вовлечение симпатического звена регуляции наряду с парасимпатическим.

Аффинность и плотность рецепторов определяет фармакологический эффект [13, 15]. Известна суточная и сезонная динамика численности и специфического связывания некоторых лигандов с рецепторами головного мозга крыс [16]. Возможно, индивидуальная и сезонная особенности, выявленные нами летом у крыс с пассивно-оборонительным

типом поведения, обусловлены именно изменением аффинности и количества M₃-холинорецепторов на главных клетках слизистой и эндотелии капилляров желудка. Основываясь на собственных данных и данных литературы, можно предположить, что летом аффинность и количество M₃-холинорецепторов капилляров желудка уменьшилось. Последнее, по-видимому, привело в наших экспериментах при введении карбахола к меньшему уровню кровотока органа, тем самым к малому объему сока. Известно, что вода и электролиты в желудок поступают через барьеры, расположенные между просветом капилляров и цитоплазмой секреторных клеток [17], в основном париетальных, но и клеток поверхностного эпителия [18]. Вместе с тем, вероятно, повышение летом аффинности и количества M₃-холинорецепторов на главных клетках желудка привело к большей переваривающей способности секрета. Увеличение пептической активности регистрировали на фоне неизменной кислотности, что говорит об увеличении выброса в просвет органа большого количества протеолитического фермента. Кроме того, следует учитывать, что у крыс с оборонительным типом поведения, возможно, в силу генетических особенностей, повышена активность холинергической и серотонинергической систем [19]. Полученные нами данные с карбахолом на крысах в летний период в определенной мере сопоставимы с данными И.И. Маркова (1959), где автор отметил, что у собак в этот сезон наблюдается понижение интенсивности сокоотделения и повышение переваривающей силы секрета желудка. К сожалению, автор не определял тип нервной системы у собак.

Таблица 2.

Влияние Gly-Pro на показатели стимулированной карбахолом желудочной секреции у крыс с разным типом поведения в «открытом поле» летом

Примечания:

Me (Q1; Q3) – медиана (1-й и 3-й квартили);

n – количество крыс;

* – отличия статистически значимы при p<0,05 в данной группе крыс по сравнению с контрольной, не получавшей пептид;

– отличия статистически значимы при p<0,05 по сравнению с аналогичными показателями двух других групп серии карбахол+Gly-Pro.

Таблица 3.

Влияние Gly-Pro на показатели стимулированной карбахолином желудочной секреции у крыс с разным типом поведения в «открытом поле» зимой

Примечания:

Me (Q1; Q3) – медиана (1-й и 3-й квартили);

n – количество животных;

* – отличия статистически значимы при p<0,05 в данной группе животных по сравнению с контрольной, не получавшей пептид;

– отличия статистически значимы при p<0,05 по сравнению с аналогичными показателями двух других групп серии карбахол+Gly-Pro.

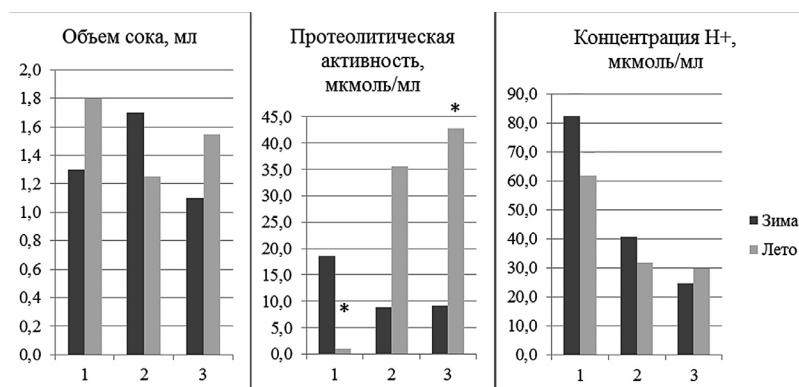
Показатели	Группа с активно-поисковым типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)		Группа с промежуточным типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)		Группа с пассивно-оборонительным типом поведения в «открытом поле», Me (Q1; Q3)	
	Карбахол, n=7	Карбахол+ Gly-Pro, n=7	Карбахол, n=9	Карбахол+ Gly-Pro, n=8	Карбахол, n=9	Карбахол+ Gly-Pro, n=9
Объем сока, мл	1,1 (0,8; 1,3)	1,3 (0,4; 2,2)	1,6 (1,3; 1,8)	1,7 (1,1; 2,2)	2,0 (1,0; 2,8)	1,1 (1,0; 1,4)
Концентрация H ⁺ , мкмоль/мл	29,5 (24,6; 49,0)	82,2 * # (35,5; 110,0)	53,7 (26,9; 67,6)	40,7 (12,7; 63,1)	49,0 (41,7; 100,0)	24,6 (22,9; 63,1)
Протеолитическая активность, мкмоль тирозина/мл	19,6 (15,4; 27,5)	18,6 (5,7; 52,3)	10,9 (7,1; 40,3)	8,8 (4,4; 21,3)	14,9 (11,1; 37,9)	9,2 (5,9; 12,6)

Рисунок 1.

Показатели желудочной секреции после сочетанного введения карбахола и Gly-Pro у крыс с активно-поисковым (1), промежуточным (2) и пассивно-оборонительным (3) типами поведения в «открытом поле».

Примечания:

* – отличия статистически значимы при $p < 0,05$ по отношению к соответствующему показателю, полученному зимой.



При введении Gly-Pro с карбахолом летом обнаружен функциональный антагонизм между пептидом и M_3 -холинорецепторами, расположенными на главных клетках желудка у крыс с активно-поисковым и пассивно-оборонительным типами поведения. Однако, в отношении M_3 -холинорецепторов капилляров желудка эффект дипептида определялся типом нервной системы. Если у крыс с промежуточным типом поведения Gly-Pro выступал в роли антагониста карбахола, снижая кровоток, тем самым, уменьшая объем сока, то у крыс с пассивно-оборонительным типом поведения Gly-Pro потенцировал действие карбахола, увеличивая кровоток, тем самым, увеличивая объем желудочного сока.

Зимой пептид потенцировал действие карбахола в отношении M_3 -холинорецепторов париетальных клеток желудка, увеличивая кислотность у крыс с активно-поисковым типом поведения. Сезонная зависимость секреторного ответа на введение пептида с карбахолом наблюдалась только у главных клеток желудка: в летний период у крыс с активно-поисковым типом поведения отмечена наименьшая протеолитическая активность, а у крыс с пассивно-оборонительным – наибольшая протеолитическая активность.

Модулирующий эффект Gly-Pro на секреторную активность желудка может осуществляться как на центральном, так и на периферическом уровнях регуляции, изменяя чувствительность М- и Н-холинорецепторов к эндогенному или экзогенному агонистам. Пролинсодержащий пептид способен реализовывать свой модулирующий эффект,

во-первых, через изменение содержания дофамина, норадреналина и компонентов серотонинергической системы в мозге [20, 21], во-вторых, через непосредственное воздействие на ткани желудка [22], в-третьих, через блокирование рецепторов норадреналина [23], а возможно, через взаимодействие с собственными рецепторами [24].

Таким образом, особенности ответных реакций со стороны секреторных клеток желудка у крыс после введения карбахола как самостоятельно, так и совместно с Gly-Pro определяются реактивностью центральной нервной системы животных и сезоном. С одной стороны, возможно, уровни активности нейромедиаторных систем (норадренергической, дофаминергической, холинергической и серотонинергической) [19] у крыс с разной реактивностью нервной системы определяли различные проявления действия карбахола и Gly-Pro в группах. С другой стороны, возможно, что периоды солнцестояний имели значение, поскольку в это время года циркадные ритмы крыс освобождаются из-под контроля внешнего датчика времени, становятся свободно текущими [25]. Многие физиологические системы в этот период находятся в состоянии внешнего десинхронизации [25] и весьма чувствительны к любым воздействиям [26]. Кроме того, известны сезонные изменения плотности и чувствительности многих рецепторов, во всяком случае, в ЦНС [25]. В основе кибернетической модели ритмогенеза лежат колебания числа рецепторов, обеспечивающих колебания чувствительности клеток и тканей к действию химических и физических факторов [27].

Выводы

1. При сравнении исследуемых показателей желудочной секреции после введения карбахола, полученных в летний и зимний периоды, выявлены особенности секреции только у крыс с пассивно-оборонительным типом. В этой группе летом регистрировали меньший объем и большую протеолитическую активность желудочного сока, чем зимой.
2. В группах крыс, получавших холиномиметик и пептид, выявлено большее разнообразие особенностей секреции в зависимости от реактивности нервной системы и сезона. Так, в летний период введение холиномиметика и Gly-Pro сопровождалось у крыс с активно-поисковым

- типом поведения понижением протеолитической активности желудочного сока, у крыс с промежуточным типом поведения – уменьшением объема секрета, у крыс с пассивно-оборонительным типом поведения – увеличением объема сока и уменьшением его переваривающей способности. В зимний период Gly-Pro на фоне карбахола увеличивал только кислотность желудочного сока у крыс с активно-поисковым типом поведения, не влияя на показатели желудочной секреции двух других групп животных.
3. Дипептид Gly-Pro позволил выявить индивидуальные и сезонные особенности реагирования желудка на холинергическую стимуляцию.

Литература

1. Browning K. N., Travagli R. A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Comprehensive Physiology*, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 1339–1368.
2. Мерденова Л. А., Созаева З. Ю., Хетагурова Л. Г. Мелатонин – межклеточный нейроэндокринный регулятор жизнедеятельности организма. // Владикавказский медико-биологический вестник, 2008, т. 8, № 14, с. 34–40.
3. Фирсова Л. Д. Психологические реакции на болезнь и приверженность лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, № 8, с. 41–44.
4. Van Oudenhove L., Crowell M. D., Drossman D. A. et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 2016, Feb 18. pii: S0016–5085(16)00218–3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
5. Merchant J. L. Tales from the crypts: regulatory peptides and cytokines in gastrointestinal homeostasis and disease. *The Journal of clinical investigation*, 2007, vol. 117, no. 1, pp. 6–12.
6. Jékely G. Global view of the evolution and diversity of metazoan neuropeptide signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, vol. 110, no. 21, pp. 8702–8707.
7. Бакаева З. В., Козлов И. Г., Сангаджиева А. Д. и соавт. Корреляционный анализ изменений экспрессии генов цитокинов и противовоспалительных эффектов Pro-Gly-Pro и N-Acetyl-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментальных моделей язвообразования. Доклады Академии наук, 2015, т. 465, № 5, с. 612.
8. Томова Т. А., Замощина Т. А., Просекина Е. Ю., Светлик М. В. Влияние карбахолина (Gly-Pro) на секреторную функцию желудка в зависимости от реактивности ЦНС у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2015, т. 78, № 3, с. 13–16.
9. Каркищенко Н. Н., Грачев С. В. (ред.) Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – Москва: Профиль, 2010.
10. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – Москва: Высш. шк., 1991.
11. Мыш В. Г. Секреторная функция желудка и язвенная болезнь. – Новосибирск: Наука, 1987.
12. Кривова Н. А., Дамбаев Г. Ц., Хитрихеев В. Е. Надэпителиальный слизистый слой желудочно-кишечного тракта и его функциональное значение. – Томск: МГП «РАСКО», 2002.
13. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. – Волгоград: Семь ветров, 1999.
14. Humphrey P. A., Ruffolo R. R. et al. The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification. – London: Cambridge, 1998.
15. Майский В. В. (ред.) Фармакология, Ч. 1–2. – Москва, 2003.
16. Валеева Л. А., Нургалина Э. М., Кулагина И. Г., Годоражи О. Ю. Хронобиологическая организация H2-рецепторов головного мозга. Медицинский вестник Башкортостана, 2011, т. 6, № 2, с. 296–299.
17. Шмидт Р., Тевс Г. (ред) Физиология человека. – М.: Мир, 1996.
18. Климов П. К., Барашкова Г. М. Физиология желудка. Механизмы регуляции. – Л.: Наука, 1991.
19. Исмаилова Х. Ю., Агаев Т. М., Семенова Т. П. Индивидуальные особенности поведения: (моноаминергические механизмы). – Баку: Нурлан, 2007.
20. Самонина Г. Е., Копылова Г. Н., Сергеев В. И. и соавт. Коррекция кровотока желудка как один из механизмов противовоспалительных эффектов коротких пролинсодержащих пептидов. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова, 2001, т. 87, № 11, с. 1488–1492.
21. Byun H. G., Kim S. K. Structure and activity of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides derived from Alaskan Pollack skin. *Journal of biochemistry and molecular biology*, 2002, vol. 35, № 2, pp. 239–243.
22. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П. Новые роли высокостабильных олигопептидов, нейротрофинов и иммуномодуляторов в регуляторном континууме. Успехи физиологических наук, 2003, т. 34, № 1, с. 14–19.
23. Бакаева З. В., Бадмаева К. Е., Сергеев И. Ю., Самонина Г. Е. Влияние глипролинов на норадреналиновый тонус изолированного кольцевого сегмента аорты крысы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2003, т. 135, № 4, с. 390–393.
24. Asselin S., Knight C. G., Farndale R. W. et al. Monomeric (glycine-proline-hydroxyproline)₁₀ repeat sequence is a partial agonist of the platelet collagen receptor glycoprotein VI. *Biochemical Journal*, 1999, vol. 339, no. 2, pp. 413–418.
25. Замощина Т. А. Лития оксibuтират и ритмическая структура активно-поискового поведения и температуры тела крыс в условиях постоянного освещения. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2000, т. 63, № 2, с. 12–15.
26. Ашофф Ю. Свободнотекущие и захваченные циркадианные ритмы // под ред. Ашоффа Ю. Биологические ритмы. – Москва: Мир, 1984.
27. Романов Ю. А., Маркина В. В., Антохин А. И. и соавт. Биологические ритмы чувствительности клеток к воздействиям как основа хронобиологического механизма регуляции гомеостаза их функций. Проблемы ритмов в естествознании: матер. 2 междунар. симпоз., Москва, 1–3 марта, 2004, с. 362–363.