

УДК 612.323:577.112.6

Т.А. Томова¹, Е.Ю. Просекина², В.И. Гриднева², Т.А. Замощина^{2,3}

¹Институт культуры Томского государственного педагогического университета (г. Томск)

²Биологический институт Томского государственного университета (г. Томск)

³Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск)

МОДУЛЯЦИЯ ПЕПТИДАМИ ПРОЛИЛГЛИЦИЛПРОЛИНОМ И ГЛИЦИЛПРОЛИНОМ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ НА СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДКА

Проведено изучение биологической активности пептидов пролилглицилпролина (PGP) и глицилпролина (GP) в отношении секреторной активности желудка, стимулированной карбахолином, на самцах крыс массой 180–240 г и собак массой 15–22 кг. Показано, что PGP и GP способны модулировать холинергические влияния на желудочную секрецию, причем GP обладал амбивалентной активностью. Эффект пептида определялся временным интервалом между его введением и холиномиметика: а) сочетанное введение уменьшало кислотность и содержание фукозы, но увеличивало протеолитическую активность желудочного сока; б) профилактическое введение GP за 30 мин снижало объем желудочного сока, кислотность и темп секреции H⁺. Характер влияния GP определялся исходным уровнем желудочной секреции. У животных с исходно высоким уровнем секреции желудка пептид вызывал увеличение только объема желудочного сока, тогда как у животных с исходно низкой секрецией рост объема сока сопровождался снижением кислотности, увеличением протеолитической активности и содержания фукозы.

Ключевые слова: желудочная секреция; пептиды; пролилглицилпролин; глицилпролин; карбахолин.

Введение

В настоящее время существует представление о том, что регуляция и координация функций, в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), может осуществляться за счет ключевых фрагментов полипептидов, отщепляющихся от достаточно длинных молекул в соответствии с потребностями организма [1]. Особого внимания заслуживают простейшие пролинсодержащие пептиды глицилпролин (GP), пролилглицилпролин (PGP), пролилпролилглицилпролин (PPGP), выявленные сравнительно недавно [2, 3]. Они входят в состав известных регуляторных пептидов (бета-казоморфин, кальцитонин, гастрин), а также некоторых эндогенных и экзогенных белков (глуторфин, коллаген, эластин). Накопленный экспериментальный материал свидетельствует об участии глицилпролинов в поддержании гомеостаза слизистой оболочки желудка (СОЖ), оказывая противоязвенное действие

[4]. Помимо этого, выявлена их способность ускорять заживление уже развившейся язвы желудка [5].

В отличие от других регуляторных пептидов, глицилпролины чрезвычайно высоко стабильны (они обнаруживаются в плазме крови и через 5 ч после введения) и способны преодолевать протеолиз в ЖКТ, поступая в кровоток в неизмененном виде, поэтому есть вероятность перспективы применения их в качестве лекарственных средств [6, 7].

На сегодняшний день характер действия глицилпролинов на функциональное состояние желудка недостаточно изучен. Принимая это во внимание, целью настоящей работы явилось изучение влияния RGP и GP на секреторную активность желудка, стимулированную карбахолином.

Материалы и методики исследования

Острый эксперимент был выполнен на 60 самцах крыс (линия Вистар) массой 180–240 г. У всех животных проводили операцию по наложению лигатур на пилорический отдел желудка. Операцию проводили под кратковременным эфирным наркозом, после чего через 90 мин крысам вводили пептид и стимулятор желудочной секреции. По окончании времени секреции крыс декапитировали, извлекали желудок и содержимое подвергали анализу. Хронические опыты проведены на 7 беспородных собаках (самцы) весом 15–22 кг с фистулой желудка по Басову. О секреторной функции желудка животных судили по объему отделяемого секрета, активности H^+ , темпу секреции H^+ , протеолитической активности желудочного сока и содержанию фукозы, которая отражает слизиобразующую функцию желудка.

В проведенных исследованиях кислотность оценивалась по активности H^+ , определяемой с помощью рН желудочного сока с последующим вычислением по таблице антилогарифмов и выражалась в мкмоль/мл. Кислотовыделительная функция желудка, соответствующая темпу секреции H^+ , оценивалась вычислением количества выделившихся активных H^+ за определенный отрезок времени с учетом объема секрета и выражалась в ммоль [8, 9].

Определение протеолитической активности желудочного сока проводили по методу Ансона и Мирского в модификации А.М. Уголева [10]. Метод основан на спектрофотометрическом определении выделившегося тирозина после инкубации в стандартных условиях желудочного сока и бычьего сывороточного лиофилизированного белка альбумина. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-46 «ЛЮМО» против контроля на длине волны 620 нм. До 95% протеолитической активности обеспечивается основным ферментом желудочного сока – пепсином. Активность пепсина выражали в мкмоль тирозина / мл желудочного сока.

Концентрацию фукозы определяли по методу N. Dicshe, L. Shettles [11]. Суть метода определения фукозы заключается в образовании фурфурола и

его производных (метил- и гидроксиметилфурфурол) в результате взаимодействия с концентрированной серной кислотой после гидролиза. Фураны при последующем прибавлении раствора солянокислого цистеина образуют хромоген, имеющий желто-зеленый цвет.

Измерения проводили на спектрофотометре СФ-46 «ЛМО» против контроля на длинах волн 396 и 430 нм. При этом хромогены всех сахаров поглощают свет $\lambda = 396$ нм, а свет с $\lambda = 430$ нм поглощается всеми сахарами, кроме метилпентоз, к которым относится фукоза. Разница между поглощением света при 396 и 430 нм пропорциональна концентрации метилпентоз. Количество фукозы оценивали вычислением концентрации образовавшейся фукозы с учётом объема секреции желудочного сока и выражали в мкмоль.

В качестве стимулятора желудочной секреции использовали карбахолин («Reanal», Венгрия), являющийся аналогом ацетилхолина – медиатора, запускающего процесс секреции. Карбахолин вводили внутримышечно крысам в дозе 25 мкг/кг, собакам – 6 мкг/кг. Вызванная секреция с момента введения стимулятора продолжалась 45 мин у крыс и 2,5 ч у собак (сок собирали каждые 30 мин, что давало возможность оценить влияние пептида на желудочную секрецию в динамике). При выборе используемых в работе доз пролинсодержащих пептидов руководствовались ранее установленными их противоязвенными эффектами [3]. PGP (предоставлен Институтом молекулярной генетики РАН, г. Москва) в дозе 1 мг/кг, GP («Senn Chemicals», Швейцария) в дозе 1 мг/кг крысам вводили внутривенно в объеме 1 мл на 200 г массы животного. Собакам GP вводили внутривенно в дозе 70 мкг/кг.

Статистическая обработка результатов исследования и построение графиков выполнены с помощью прикладного пакета Statsoft STATISTICA 6.0. Вычислялись среднее значение анализируемого показателя (M), стандартная ошибка среднего (m) и критерий значимости, относительно которого определялся достигаемый уровень значимости (p). Значимость различий между выборками проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (U -test) и критерия Стьюдента (t) ($p < 0,05$) [12].

Результаты исследования и обсуждение

Введение крысам PGP на фоне карабахолина увеличивало сокоотделение на 59%, темп секреции H^+ – практически в 2,5 раза, протеолитическую активность – в 5 раз и количество фукозы на 123% в желудочном секрете по сравнению с контрольными данными ($p < 0,05$; табл. 1).

Введение GP на фоне карбахолина не вызывало значимых изменений объема желудочного сока и темпа секреции H^+ , но снижало концентрацию H^+ на 36% и количество фукозы на 27%, а также увеличивало протеолитическую активность секрета в 3 раза ($p < 0,05$; табл. 1).

Таким образом, из используемых нами глицилпролинов, в сравнительном плане, наиболее ярко в отношении секреторной активности желудка проявил себя PGP: пептид потенцировал действие карбахолина, увеличивая тем самым переваривающую способность органа. GP на фоне стимулятора, в свою очередь, обнаружил амбивалентную активность, что выражалось в снижении кислотности, слизиобразующей функции желудка наряду с усилением способности расщеплять белки.

Таблица 1

**Влияние PGP и GP на показатели стимулированной карбахолином
желудочной секреции у крыс при одновременном поступлении
в организм холиномиметика и пептида**

Показатели желудочной секреции	Контроль – введение ФР и карбахолина, $M \pm m$ (n = 14)	Введение PGP одновременно с карбахолином, $M \pm m$ (n = 10)	Введение GP одновременно с карбахолином, $M \pm m$ (n = 10)
Объем желудочного сока, мл	$4,6 \pm 0,33$	$7,3 \pm 0,35 *$	$4,0 \pm 0,40$
Концентрация H^+ , мкмоль/мл	$62,2 \pm 3,91$	$70,2 \pm 5,12$	$40,0 \pm 5,37 *$
Темп секреции H^+ , мкмоль	$269,2 \pm 39,17$	$493,6 \pm 50,69 *$	$204,9 \pm 34,47$
Протеолитическая активность, мкмоль	$90,9 \pm 16,40$	$518,8 \pm 11,34 *$	$285,5 \pm 15,97 *$
Содержание фукозы, мкмоль	$4,4 \pm 0,44$	$10,7 \pm 1,34 *$	$3,2 \pm 0,31 *$

Примечание. Здесь и далее в таблицах и рисунке М – среднее арифметическое значение; m – стандартная ошибка среднего арифметического; n – количество животных; ФР – физиологический раствор; звездочкой отмечено статистически значимое отличие от контрольной величины ($p < 0,05$).

Известно, что GP активен по истечении 60 и 90 мин опыта после его введения [13] и достаточно долго существует в плазме крови [7], поэтому интересным представилось рассмотрение эффективности действия GP на стимулированную желудочную секрецию, увеличив время регистрации эффекта пептида. Дипептид вводили за 30 мин до инъекции стимулятора, что давало возможность продлить время регистрации эффекта пептида до 75 мин и сохранить время желудочной секреции (45 мин), по истечении которого получали оптимальный объем желудочного сока [14].

При введении GP за 30 мин до карбахолина наблюдали снижение объема желудочного секрета на 24%, кислотности – на 41% и темпа секреции H^+ – в 2 раза ($p < 0,05$; табл. 2).

Таким образом, эффект пептида, полученный на 75 мин действия, отличался от того, который был получен на 45 мин. Чувствительность показателей стимулированной желудочной секреции при введении GP зависела от временного интервала между инъекциями пептида и карбахолина и могла определяться временем регистрации эффекта с момента введения GP.

Для подтверждения возможных особенностей изменения желудочной секреции во времени необходимо было изучить влияние GR на секреторную активность желудка в динамике соковыделения, исключив временной фактор в сочетаниях инъекций GR и карбахолина. Для выполнения данной задачи были введены в эксперимент собаки.

Т а б л и ц а 2

**Изменение показателей секреторной функции желудка у крыс
под влиянием GR, введенного за 30 мин до карбахолина**

Показатель желудочной секреции	Контроль – введение ФР за 30 мин до карбахолина, $M \pm m$ (n = 14)	Введение GR за 30 мин до карбахолина, $M \pm m$ (n = 10)
Объем желудочного сока, мл	$4,6 \pm 0,33$	$3,5 \pm 0,26 *$
Концентрация H^+ , мкмоль/мл	$62,2 \pm 3,91$	$36,3 \pm 5,90 *$
Темп секреции H^+ , мкмоль	$269,2 \pm 39,17$	$146,3 \pm 37,09 *$
Протеолитическая активность, мкмоль	$90,9 \pm 16,40$	$144,1 \pm 36,68$
Содержание фукозы, мкмоль	$4,4 \pm 0,44$	$3,7 \pm 0,33$

В контрольных опытах у собак была обнаружена значительная вариабельность показателей секреторной активности желудка, что позволило разделить животных на две группы. Для собак первой группы характерна высокая секреторная активность желудка, что проявилось в значительном объеме желудочного сока с высоким темпом секреции H^+ , протеолитической активностью и содержанием фукозы в желудочном секрете. Во вторую группу отнесены животные со сниженной секреторной активностью желудка и, соответственно, с низкими значениями показателей секреции по сравнению с первой группой ($p < 0,05$; табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Контрольные показатели секреторной активности желудка у собак

Показатель	Первая группа собак с исходно высокой секрецией желудка, $M \pm m$ (n = 23)	Вторая группа собак с исходно низкой секрецией желудка, $M \pm m$ (n = 15)
Суммарный объем секрета, мл	$98,9 \pm 7,34$	$70,5 \pm 7,53 *$
Концентрация H^+ , мкмоль/мл	$65,1 \pm 5,86$	$64,2 \pm 2,74$
Темп секреции H^+ , ммоль/2,5 ч	$7,9 \pm 1,13$	$3,8 \pm 0,37 *$
Протеолитическая активность, мкмоль	$7,6 \pm 1,71$	$0,7 \pm 0,15 *$
Содержание фукозы, мкмоль	$22,4 \pm 4,06$	$10,5 \pm 1,72 *$

Результаты анализа желудочного содержимого в контрольных группах животных сопоставимы с результатами исследований других авторов [15–18] и полученными нами ранее данными [19].

Различия между группами в характере секреторного ответа на введение стимулятора карбахолина являются отражением «индивидуальной нормы» [15], что обусловлено конституциональными особенностями гуморальной регуляции и структуры желудочных желез [20].

Изменения показателей секреторной функции желудка собак после введения дипептида определялись исходным уровнем секреторной активности органа животных. У собак с исходно высокой секреторной активностью желудка введение GP на фоне карбахолина вызывало лишь увеличение объема желудочного сока на 80% ($p < 0,05$; табл. 4).

У собак с исходно низкой секреторной активностью желудка пептид в сочетании с карбахолином увеличивал объем секрета на 33%, протеолитическую активность – на 171% и содержание фукозы – на 49%, но уменьшал концентрацию H^+ на 15% ($p < 0,05$; табл. 4).

Таблица 4

Влияние GP на стимулированную карбахолином желудочную секрецию у собак с разными уровнями исходной секреции

Показатель желудочной секреции	Уровень желудочной секреции	Контроль – введение ФР и карбахолина, $M \pm m$ ($n^1 = 23, n^2 = 15$)	Введение GP на фоне карбахолина, $M \pm m$ ($n^1 = 15, n^2 = 14$)
Суммарный объем сока, мл	Высокий	$98,8 \pm 7,33$	$158,7 \pm 12,18^*$
	Низкий	$70,5 \pm 7,53$	$99,5 \pm 6,45^*$
Концентрация H^+ , мкмоль/мл	Высокий	$65,1 \pm 5,86$	$57,9 \pm 3,99$
	Низкий	$64,2 \pm 2,74$	$54,3 \pm 1,88^*$
Темп секреции H^+ , ммоль	Высокий	$7,9 \pm 1,13$	$8,7 \pm 0,82$
	Низкий	$4,1 \pm 0,47$	$4,3 \pm 0,65$
Протеолитическая активность сока, ммоль	Высокий	$7,6 \pm 1,71$	$3,7 \pm 1,09$
	Низкий	$0,7 \pm 0,15$	$1,9 \pm 0,38^*$
Содержание фукозы, мкмоль	Высокий	$22,4 \pm 4,06$	$24,4 \pm 3,36$
	Низкий	$10,5 \pm 1,72$	$15,7 \pm 1,47^*$

Примечание. n^1, n^2 – количество опытов в группах у собак с исходно высоким и низким уровнями желудочной секреции соответственно.

При введении GP в динамике соковыделения отмечены изменения на протяжении всего эксперимента (2,5 ч), что можно продемонстрировать на примере протеолитической активности желудочного сока у собак с исходно низкой секреторной активностью желудка (рис. 1, А).

Необходимо отметить, что у собак этой группы GP вызывал как увеличение на 30 мин опыта темпа секреции H^+ , так и его уменьшение на 90 мин эксперимента (рис. 1, Б). Данный факт можно считать доказательством в пользу неоднозначности влияния дипептида на изменение продукции соляной кислоты в динамике развития эффекта GP.

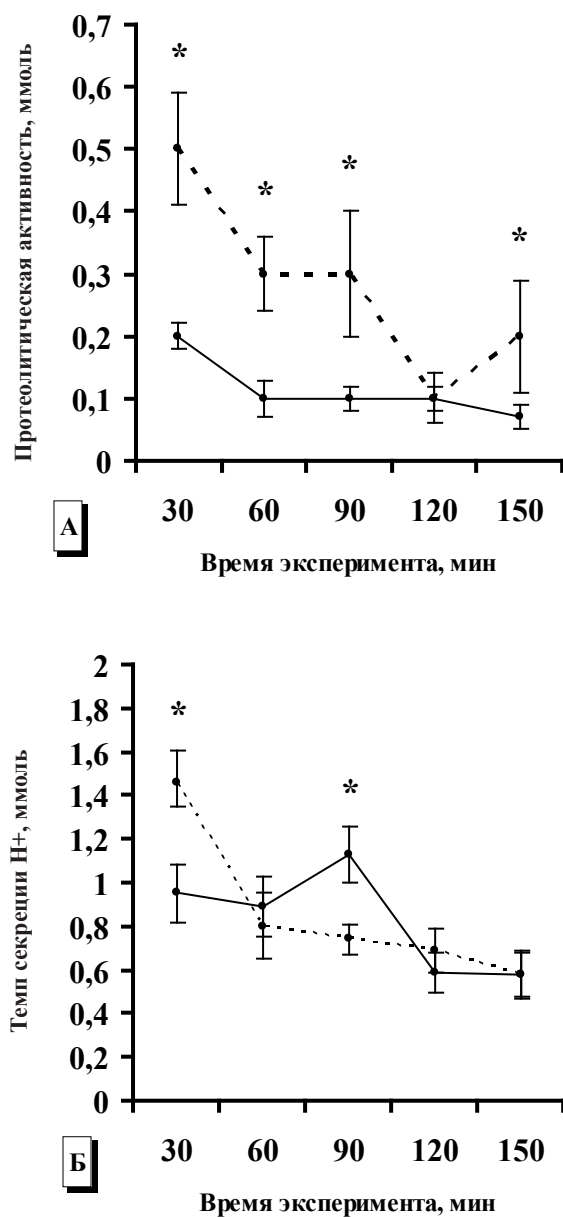


Рис. 1. Изменения протеолитической активности (А) и темпа секреции водородных ионов (Б) в динамике у собак с исходно низкой секреторной активностью желудка после введения GP: сплошная линия – карбахолин + физиологический раствор; пунктирная – карбахолин + GP

Заключение

Дипептид GP – структурный компонент трипептида PGP, обладает самостоятельной физиологической активностью в отношении желудочной секреции, которая зависит от временного интервала между введением пептида и стимулятором секреции карбахолина:

а) введение GP одновременно с карбахолином уменьшало кислотность и содержание фукозы, но увеличивало протеолитическую активность желудочного сока;

б) введение GP за 30 мин до карбахолина снижало объем желудочного сока, кислотность и темп секреции H^+ .

Характер влияния GP на секреторную активность желудка определялся исходным уровнем желудочной секреции. У животных с исходно высоким уровнем секреции желудка пептид вызывал увеличение только объема желудочного сока, тогда как у животных с исходно низкой секрецией рост объема сока сопровождался снижением кислотности, увеличением протеолитической активности и содержания фукозы.

Таким образом, пролинсодержащие пептиды PGP и GP способны модулировать холинергические влияния на желудочную секрецию. Сохранение эффекта пептидов в течение трех часов после введения, несмотря на значительное уменьшение их концентрации в крови, вероятно, связано с высокой тропностью глипролинов к тканям желудка и высокой концентрацией их накопления в тканях этого органа [21], что может вызвать запуск каскадных реакций, которые изменяют уровень желудочной секреции в зависимости от исходной секреторной активности органа.

На основании полученных результатов и данных литературы в модулирующем действии PGP и GP в отношении секреторной функции желудка в физиологических условиях могут участвовать как центральные, так и периферические механизмы регуляции [22].

Во-первых, пептиды PGP и GP могут непосредственно влиять на ткани желудка [4].

Во-вторых, они могут способствовать синтезу собственных пептидов, по физико-химическим свойствам близких к изучаемым, которые, возможно, и изменяют секреторную активность.

В-третьих, эффекты PGP и GP могут осуществляться через метаболиты, образующиеся при деградации пептидов [23].

Эффекты пролинсодержащих пептидов, возможно, связаны с их способностью активировать серотонинергическую систему, увеличивать содержание дофамина и норадреналина, снижать удельную активность моноаминоксидазы Б и ацетилхолинэстеразы, а также увеличивать удельную активность моноаминоксидазы А в структурах мозга [24, 25] и/или непосредственно взаимодействовать с дофаминовыми рецепторами [26]. Не исключается способность PGP и GP корректировать функциональную активность желудка посредством включения холинергических механизмов

и/или модулирующего влияния на эффекты ацетилхолина, изменяя чувствительность рецепторов железистых клеток к стимулятору [27].

Литература

1. Тутельян В.А., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 135, № 1. С. 4–10.
2. 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.
3. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Ляпина Л.А., Самонина Г.Е. Регуляторная активность простейших пролинсодержащих пептидов PG, GP, PGP и GPGG и возможные источники их биосинтеза // Биохимия. 1998. Т. 63, вып. 2. С. 149–155.
4. Falalyeyeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.B. et al. Effect of glyprolines on homeostasis of gastric mucosa in rats with stress ulcers // Bulletin of experimental biology and medicine. 2010. Vol. 149, № 1. P. 30–33.
5. Труфанова А.В., Багликова К.Е., Бакаева З.В. Гистоморфологические особенности ускорения заживления ацетатных язв глипролинами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144, № 8. С. 226–228.
6. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Береговая Т.В. и др. Влияние глипролинов PGP, GP, PG на гомеостаз слизистой оболочки желудка при этаноловой модели язвообразования у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 6. С. 637–639.
7. Золотарев Ю.А., Жуйкова С.Е., Ашмарин И.П., Мясоедов Н.Ф. Метаболизм пептида PGP при разных способах введения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 135, № 4. С. 423–426.
8. Канищев П.А., Коваленко Л.Г. О темпе желудочной секреции водородных ионов // Лабораторное дело. 1977. № 12. С. 707–710.
9. Мыш В.Г. Секреторная функция желудка и язвенная болезнь. Новосибирск : Наука, 1987. 176 с.
10. Уголев А.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека. Л. : Наука, 1969. 216 с.
11. Коротько Г.Ф. Введение в физиологию ЖКТ. Ташкент : Мед., 1987. 220 с.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. спец. вузов. М. : Высш. шк., 1990. 352 с.
13. Самонина Г.Е., Копылова Г.Н., Сергеев В.И. Коррекция кровотока желудка как один из возможных механизмов противоязвенных эффектов коротких пролинсодержащих пептидов // Российский физиологический журнал. 2001. Т. 87, № 11. С. 1488–1492.
14. Бесядовский Р.А., Иванов К.В., Козюра А.К. Справочное руководство для радиобиологов. М. : Атомиздат, 1978. 128 с.
15. Гриднева В.И. Значение исходного уровня показателей желудочной секреции для реактивности секреторного аппарата желудка в ответ на действие возмущающих факторов // Доклады Академии наук Высшей школы России. 2004. № 2 (3). С. 106–118.
16. Кривова Н.А., Дамбаев Г.Ц., Хитрихеев В.Е. Надэпителиальный слизистый слой желудочно-кишечного тракта и его функциональное значение. Томск : РАСКО, 2002. 316 с.
17. Somarundaram K., Ganguly A.K. Gastric mucosal protection during restraint stress in rats: alteration in gastric adherent mucus and dissolved mucus in gastric secretion // Hepatogastroenterol. 1985. Vol. 32. P. 24–26.

18. Кривова Н.А., Заева О.Б., Ходанович М.Ю. и др. Состояние слизистой оболочки желудка, про- и антиоксидантной активности и биохимических показателей крови у крыс после скармливания нано- или микрочастиц диоксида титана // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2011. № 2 (14). С. 81–95.
19. Замощина Т.А., Никифоров Л.А., Просекина Е.Ю., Томова Т.А. Биологическая активность спиртовых извлечений из ряски малой в отношении процессов воспаления // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2011. № 2 (14). С. 73–81.
20. Дорофеев Г.И., Успенский В.М. Гастродуоденальные заболевания в молодом возрасте. М. : Медицина, 1984. 214 с.
21. Ашмарин И.П., Багликова К.Е., Эдеева С.Е., Золотарев Ю.А. Сравнительный анализ распределения глипролинов при разных способах введения // Биоорганическая химия. 2008. Т. 34, № 4. С. 464–470.
22. Самонина Г.Е., Копылова Г.Н., Умарова Б.А. Трипептид Pro-Gly-Pro и гомеостаз слизистой оболочки желудка // Нейрохимия. 2008. Т. 25, №1. С. 128–131.
23. Ашмарин И.П., Самонина Г.Е., Бадмаева К.Е., Бакаева З.В. Регуляторные фрагменты коллагена в гомеостазе слизистой оболочки желудка // Успехи физиологических наук. 2006. Т. 37, № 2. С. 11–18.
24. Доведова Е.Л., Самонина Г.Е., Монаков М.Ю. и др. Влияние трипептида Pro-Gly-Pro на катаболизм некоторых медиаторов мозга крыс при пероральном введении этанола // Нейрохимия. 1998. Т. 15, вып. 2. С. 146–151.
25. Вун Н.Г., Kim S.K. Structure and activity of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides derived from Alaskan Pollack skin // J. Biochem. Mol. Biol. 2002. Vol. 35, № 2. P. 239–243.
26. Мешавкин В.К., Батищева Е.Ю., Кост Н.В. и др. Влияние трипептида Pro-Gly-Pro на дофаминовую систему // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 4. С. 410–413.
27. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград : Семь ветров, 1999. 640 с.

Поступила в редакцию 21.08.2011 г.

Tomsk State University Journal of Biology. 2011. № 4 (16). P. 146–156

**Tatiana A. Tomova¹, Elena Ju. Prosekina², Vera I. Gridneva²,
Tatiana A. Zamoshchina^{2,3}**

¹*Institute of Culture of Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia*

²*Biological Institute of Tomsk State University Tomsk, Russia*

³*Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

THE MODULATION OF CHOLINERGIC INFLUENCES ON GASTRIC SECRETORY ACTIVITY BY PEPTIDES PROLILGLYCILPROLIN AND GLYCILPROLIN

The results of studying have indicated that peptides prolilglycilprolin (PGP) and glycilprolin (GP) modulated cholinergic influences on the gastric secretion. The investigation was carried out on rat males whose weight was 180–240 g and on dog males within 15–22 kg with Basov fistula of gastric. Th secretory function of stomach was estimated by gastric juice volume, acidity and tempo secretion of H⁺ and content of fucosa, which indicates on mucus secretion. The gastric secretion was stimulated by

carbachol, which was infused intramuscularly: rats – in a dose 25 mkg/kg, dogs – in a dose 6 mkg/kg. the stimulated gastric secretion continued for 45 min for rats and 2,5 h for dogs (gastric juice was gathered each 30 minutes). This condition allowed to estimate peptides influence on gastric secretion in the dynamics. PGP in a dose 1 mg/kg and GP in a dose 1 mg/kg were entered intraperitoneally for rats (1 ml on 200 g weight of a body). Also GP in a dose 70 mkg/kg was entered intravenously for dogs. Statistical procedures spent by means of applied package StatSoft STATISTICA 6.0 with the use of average value of a analyzed indicator (M), a standard error of average (m), nonparametric criterion Mann-Whitney (U -test) and parametric t -criterion Student. Differences were significant if $p < 0,05$. The results of experiments have indicated that peptides PGP and GP modulated cholinergic influences on the gastric secretion, GP possessed ambivalent activity. The effect of peptide was determined by time interval of its and cholinomimetic introduction: a) combined introduction decreased acidity and content of fucose, but increased proteolytic activity of gastric juice; b) preventive introduction for 30 minutes decreased gastric juice volume, acidity and tempo secretion of H^+ . Also the character of introduction peptide GP was determined by baseline level of gastric secretion. In a group of animals which had high baseline level of gastric secretion peptide caused increase only in gastric juice volume, while in a group of animals which had low baseline level of gastric secretion peptide infusion increased gastric juice volume, activity of pepsin, secretion of mucus and diminished acidity.

Key words: gastric secretion; peptides; prolilglycylprolin; glycilprolin; carbachol.

Received August 21, 2011