

О. Л. Коршак, В. Л. Коцюба

Роль пептидів у холінергічних і адренергічних механізмах регуляції шлункової секреції

Исследование влияния пептидов на стимулированную гистамином или пентагастрином желудочную секрецию проведены в хроническом эксперименте на собаках с фистулой желудка по Басову. При стимуляции желудочной секреции парентерально вводили пептиды различного происхождения: мет- и лейэнкефалины, ангиотензины – I и II, окситоцин, субстанцию P, гормоны желез внутренней секреции – инсулин, глюкагон, гастрин. При помощи метода фармакологического анализа стимуляции или блокады холінергических или адренергических рецепторов париетальных энтероцитов, на основании экспериментальных исследований и литературных данных предложена модель периферической цепи нейрогуморальной регуляции желудочной секреции.

Вступ

Участь пептидів у механізмах нейрогуморальної регуляції шлункових залоз безперечно [5], проте недостатньо вивчена їх роль в ієрархії зв'язку з класичними стимуляторами, блокаторами рецепторів секреторних клітин шлунка [9, 18]. Відомо, що пептиди як нейромодулятори [27] забезпечують міжфункціональні зв'язки в організмі, взаємодіючи з холіно- та адренорецепторами шлункових залоз, а як нейротрансмітери – регулюють специфічні функції секреторних клітин ефektorних органів [4]. Поряд з безпосередньою ендокринною та паракринною дією [18] пептиди впливають на вивільнення інших біорегуляторів [3], тим самим змінюють пре- та постсинаптичні процеси секреції, впливають на метаболічні внутрішньоклітинні зміни секреторної клітини [2, 5]. Тісна взаємодія пептидів з медіаторами, гормонами, амінокислотами, циклічними нуклеотидами і ліпідами мембрани сприяє іонотранспортним процесам кальцію [18], що зумовлюють гальмування або збудження діяльності шлункових залоз [1].

Згадані відомості про роль пептидів у названих вище процесах взаємодії з різними структурами секреторних клітин у більшості випадків одержані в модельних дослідах [20], а відомо [4, 18], що на рівні організму взаємодія пептидів з різними функціональними системами буде більш складніша як у фізіологічно здорових, так і у хворих людей чи тварин. Відомо також [5, 20], що взаємодія пептидів з класичними нейротрансмітерами (гістаміном, гастрином, ацетилхоліном, норадреналіном) у процесі секреторної діяльності ентероцитів шлунка недостатньо вивчена, а дані неоднозначні або сумнівні.

Методика

Вплив пептидів на стимульовану шлункову секрецію досліджували в хронічному експерименті на собаках з фістулами шлунка за Басовим. Після

© О. Л. Коршак, В. Л. Коцюба

16 – 18-годинного голодування при відсутності «кислої» секреції (рН 7,2 – 7,4) тваринам підшкірно вводили стимулятори шлункової секреції: гістамін (0,1 мг/кг), пентагастрин (6 мкг/кг), інсулін (0,1–0,2 МО/кг), який через гіпоглікемію збуджує вагальні центри з виділенням ацетилхоліну [21]. На фоні процесів секреції шлунка парентерально вводили пептиди різного походження: опіодні нейропептиди – мет- і лейенкефаліни (10–20 мкг/кг); гіпоталамо-гіпофізарні – ангіотензини – I і II (0,01–0,1 мкг/кг), окситоцин і субстанцію P (2,5–10 мкг/кг); пептиди залоз внутрішньої секреції – глюкагон (0,5 мкг/кг), інсулін (0,1–0,2 МО/кг); пептиди органів травлення – гастрин (пентагастрин) – 6 мкг/кг. З метою фармакологічного аналізу впливу пептидів на стимульовану шлункову секрецію використовували вплив інфузії 1% -го розчину хлориду кальцію в яремну вену, специфічні блокатори холіно- чи адренорецепторів шлункових залоз: калмін (0,5 мг/кг) – блокатор ацетилхолінестерази; атропін (0,1 мг/кг); мезатон (0,1 мг/кг); серміон (0,2 мг/кг); обзидан (0,5 мг/кг); ніфедипін (0,1 мг/кг); наркан (норфін, налоксон) – 0,2 мг/кг. В одержаному після стимуляції шлункових залоз шлунковому соку титриметрично визначали загальну кислотність, вільну соляну кислоту. Об'єм шлункового соку враховували кожні 15-хвилинні проміжки часу протягом усього стимулюючого впливу. Одержані результати обробляли за допомогою методу варіаційної статистики за Стьюдентом.

Результати та їх обговорення

Слід зазначити, що мет- і лейенкефаліни в досліджуваних дозах впливають на характер і динаміку пентагастринової шлункової секреції залежно від дози енкефалінів (таблиця). Метенкефалін гальмує секрецію шлункового соку загальних і вільної соляної кислот паріетальними ентероцитами шлунка більш як на 50 %, порівняно з контрольними результатами (дія лише пентагастрину на шлункову секрецію). Так, метенкефалін у дозі 10 мкг/кг статистично достовірно ($P < 0,05$) гальмує секрецію шлункового соку на 58,6 %, продукцію загальних кислот – на 66,7 %, вільну соляну кислоту – на 65,5 %. Збільшення дози метенкефаліну вдвічі посилює гальмівний ефект пептиду: об'єм шлункового соку за період досліду зменшувався на 59,2 %, дебіт загальної кислотності шлункового соку – на 70 %, дебіт вільної соляної кислоти – на 71 %. Така різниця дії метенкефаліну в дозі 20 мкг/кг порівняно з дозою 10 мкг/кг статистично недостовірна.

У подальших дослідженнях ми вивчали вплив лейенкефаліну на стимульовану пентагастрином шлункову секрецію і продукцію кислоти шлунковими залозами. В цих статистично достовірних дослідах ($P < 0,05$) ми також спостерігали значне, більш як на 50 %, гальмування пентагастринової шлункової секреції (див. таблицю). Так, об'єм шлункового соку зменшувався на 53,8 %, дебіт загальної кислоти – на 63,5 %, дебіт вільної соляної кислоти – на 64,6 %. Як і при дії метенкефаліну, гальмівний вплив лейенкефаліну у відсотковому відношенні був більший на продукцію вільної соляної кислоти, ніж на секрецію шлункового соку. Проте вміст вільної соляної кислоти в шлунковому соку, порівняно з контролем, не відрізнявся. Такі результати достовірні і свідчать швидше про гальмування секреції

рідкої частини шлункового соку, ніж про зміни продукції вільної соляної кислоти парієтальними glanduloцитами шлунка. Для аналізу гальмівної дії мет- і лейенкефалінів на стимульовану пентагастрином шлункову секрецію, ми визначали вплив блокатора ацетилхолінестерази каліміну на дію пептидів при введенні до і після стимуляції шлункових залоз. З таблиці видно, що при блокаді ацетилхолінестерази каліміном після введення мет- і лейенкефалінів і пентагастрину також збільшується стимульована пентагастрином шлункова секреція ($P < 0,05$). Так, об'єм шлункового соку збільшувався на 37 %, продукція загальних кислот — на 46,4%, дебіт вільної соляної кислоти — на 49,1 % порівняно з контролем. При дії лейенкефаліну та пентагастрину блокада ацетилхолінестерази також збільшує стимульовану пентагастрином шлункову секрецію. Об'єм шлункового соку був більшим на 44,2 %, дебіт загальних кислот — на 39,1 %, дебіт вільної соляної кислоти — на 37,3 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем.

Враховуючи, що на постсинаптичному рівні парієтальні ентероцити реалізують вплив пептидів на рівні клітини двома шляхами (інозитолтрифосфатний чи аденилатциклазний), ми провели дослідження впливу мет- чи лейенкефалінів на стимульовану гістаміном шлункову секрецію. Слід зазначити, що енкефаліни стимулюють секрецію шлункового соку, збільшують дебіт загальної кислотності та вільної соляної кислоти (див. таблицю). При дії лейенкефаліну об'єм шлункового соку збільшувався на 13,3 %, дебіт загальної кислотності — 23,9 %, дебіт вільної соляної кислоти — 18,9 % порівняно з контролем (лише гістамін). Але ці результати статистично недостовірні. У такій же закономірності змінювалася гістамінова шлункова

Вплив лей- і метенкефалінів на холінергічні й адренергічні процеси при стимуляції шлункової секреції (n = 57, M ± m)

Показник	Пентагастрин (6 мкг/кг)				
	Контроль	Лейенкефалін, 20 мкг/кг	Метенкефалін, 20 мкг/кг	Калімін, 0,5 мг/кг	Наркан, 0,2 мг/кг
Об'єм соку, мл	92,6±10,3	42,8±7,6	37,8±3,7	154,0±12,3	71,3±5,3
Дебіт загальної кислотності, ммоль/л	13,3±1,9	4,5±0,6	3,7±0,5	20,0±1,6	8,7±1,0
Дебіт вільної соляної кислоти, ммоль/л	11,0±1,8	3,9±0,4	3,2±0,4	16,6±1,5	7,8±1,1
Показник	Гістамін (0,1 мг/кг)				
	Контроль	Лейенкефалін, 20 мкг/кг	Метенкефалін, 20 мкг/кг	Наркан, 0,2 мг/кг	Калімін, 0,5 мг/кг
Об'єм соку, мл	59,1±25,6	67,8±11,2	10,0±6,4	77,9±13,3	106,1±27,2
Дебіт загальної кислотності, ммоль/л	7,9±3,5	8,9±1,5	9,2±0,9	9,5±1,7	22,4±3,1
Дебіт вільної соляної кислоти, ммоль/л	6,5±2,8	7,5±1,4	8,5±0,9	8,8±1,5	21,3±2,7

секреція у собак при підшкірному введенні метенкефаліну (20 мкг/кг). Об'єм шлункового соку збільшувався на 18,6 %, дебіт загальної кислотності — на 16,4 %, дебіт вільної соляної кислоти — на 30,7 %. Ці результати також статистично недостовірні. Метою наших досліджень було з'ясування механізмів гальмівної реакції лей- і метенкефалінів на стимульовану шлункову секрецію при блокаді енкефалінових рецепторів.

Встановлено, що після введення гістаміну (див. таблицю) секреція шлункового соку розпочиналася за 10—15 хв. Об'єм шлункового соку збільшувався протягом перших 30—35 хв (пік секреції), а потім поступово зменшувався. Секреторна реакція шлункових залоз закінчувалася через 90 хв від початку секреції шлункових залоз на гістамін. За період досліду (90 хв) об'єм шлункового соку становив $59,1 \text{ мл} \pm 25,6 \text{ мл}$ при загальній кислотності $7,9 \text{ ммоль/л} \pm 3,5 \text{ ммоль/л}$ і вільній соляній кислоті $6,5 \text{ ммоль/л} \pm 2,8 \text{ ммоль/л}$.

На фоні стимульованої шлункової секреції при стимуляції парієтальних glanduloцитів (фон — 100 %) вивчали вплив блокади енкефалінових рецепторів нарканом (0,2 мг/кг). Так, порівняно з контролем секреція шлункового соку збільшувалась і становила $77,9 \text{ мл} \pm 13,3 \text{ мл}$ за період секреторного впливу гістаміну, або 81,1 %. Дебіт вільної соляної кислоти за період досліду дорівнював $8,8 \text{ ммоль/л} \pm 1,5 \text{ ммоль/л}$ і дебіт загальної кислотності $9,5 \text{ ммоль/л} \pm 1,7 \text{ ммоль/л}$ або 74,6 і 73,8 % відповідно. Порівнюючи вплив наркану на секрецію шлункового соку та секрецію кислотності, слід зауважити, що шлункова секреція зменшувалася, але незначно щодо секреції вільної соляної кислоти.

У наступних серіях досліджень ми вивчали вплив пентагастрину на шлункову секрецію при стимуляції гастринових рецепторів шлунка та вплив блокади енкефалінових рецепторів нарканом (див. таблицю). Після підшкірного введення пентагастрину та наркану секреція шлункового соку розпочиналася за 10—15 хв, поступово збільшувалась і сягала найбільших значень (пік секреції в період від 15 до 30 хв), потім спостерігали поступове її зменшення. Секреторна реакція шлункових залоз на пентагастрин закінчувалася через 90 хв від початку введення пентагастрину. За період досліду при дії наркану на пентагастринову шлункову секрецію об'єм шлункового соку дорівнював $71,3 \text{ мл} \pm 5,3 \text{ мл}$, дебіт вільної соляної кислоти — $7,8 \text{ ммоль/л} \pm 1,1 \text{ ммоль/л}$, дебіт загальної кислотності — $8,7 \text{ ммоль/л} \pm 1,0 \text{ ммоль/л}$. Слід відмітити, що секреція шлункового соку і його кислотності при стимуляції гастринових рецепторів шлунка була майже вдвічі більшою, ніж при стимуляції гістамінових рецепторів. Така реакція парієтальних glanduloцитів шлунка є додатковим доказом різних внутрішньоклітинних метаболічних механізмів [20] при стимуляції гістамінових і гастринових рецепторів шлункових залоз.

Таким чином, фармакологічний аналіз впливу опіоїдних пептидів мет- чи лейенкефалінів на стимульовану пентагастрином чи гістаміном шлункову секрецію у собак при блокаді ацетилхолінових рецепторів блокатором ацетилхолінестерази каліміном або блокатором адренергічних реакцій нарканом (налоксоном) свідчить про гальмівний вплив енкефалінів на стимульовану шлункову секрецію. Як доводять літературні дані, гальмування стимульо-

ваної шлункової секреції при дії енкефалінів можна пояснити зниженням активності ацетилхоліну чи блокадою ацетилхолінестерази [10, 14].

Подальші дослідження впливу гіпоталамо-гіпофізарних нейропептидів ангіотензинів — I і II, окситоцину, субстанції P на стимульовану гістаміном чи пентагастрином шлункову секрецію при блокаді холіно- чи адренорецепторів свідчать про аналогічні, в основному, закономірні зміни шлункової секреції, які спостерігали при дії енкефалінів на діяльність шлунка. Так, при дії ангіотензинів на стимульовану шлункову секрецію у собак ми відмічали гальмування пентагастринової шлункової секреції та продукції вільної соляної кислоти паріетальними ентероцитами шлунка і недостовірну зміну шлункової секреції при стимуляції H_2 -рецепторів гістаміном [7]. Гальмування пентагастринової шлункової секреції відбувалося внаслідок блокади холінергічних реакцій шлунка, про що свідчить блокада холінорецепторів атропіном, мезатоном, серміоном та блокади ацетилхолінестерази каліміном [6, 7, 10]. З іншого боку, блокада β -адренорецепторів обзиданом, чи кальцієвих каналів ніфедипіном, не попереджає гальмівного впливу ангіотензину на пентагастринову шлункову секрецію. Відомо, що ангіотензини через кальцієві канали, цАМФ та інозитолтрифосфатні механізми в клітині сприяють стимуляції простагландинів [17, 35]. Дослідження впливу окситоцину в різних дозах на стимульовану гістаміном чи пентагастрином шлункову секрецію свідчать про стимулюючий чи гальмівний вплив пептиду на шлункову секрецію залежно від дози. Окситоцин у малих дозах (до 0,1 МО/кг) гальмує секреторну діяльність шлунка через холінергічну або адренергічну системи [8]. Холінергічні впливи окситоцину на шлункову секрецію відбуваються за допомогою підвищення активності холінорецепторів, цАМФ і протеїнкінази А [16], а адренергічні — через β -адренорецептори шлунка [9]. Дія субстанції P на стимульовану пентагастрином шлункову секрецію реалізується через холінергічні механізми (блокада ацетилхолінестерази каліміном), що доводить потенціація дії пентагастрину та каліміну і гальмування впливу пентагастрину при дії субстанції P на пентагастринову шлункову секрецію через адренергічні механізми секреції шлунка [6, 14]. Така дія пептиду залежить від концентрації кальцію — вхід кальцію в клітину збуджує холінергічні процеси, а підвищення його концентрації в клітині сприяє процесам гальмування [11, 33]. Дія інсуліну та глюкагону свідчить про холінергічні та адренергічні впливи на секреторну діяльність шлунка. Так, інсулін в дозах 0,1–0,2 МО/кг стимулює секреторну діяльність шлунка через збудження центрів гіпоталамуса [21, 28] зниженням концентрації глюкози в кровоносній системі. Стимуляція вагуса та виділення трансмітера ацетилхоліну, вхід кальцію в паріетальну клітину через інозитолтрифосфатний механізм [22, 31], забезпечує холінергічну реакцію в секреторній клітині. Активація в клітині фосфоінозитольного обміну призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію й активації вторинних посередників і протеїнкінази С і трансформацію цАМФ в 5-АМФ [3, 12, 23, 33, 34]. Такі процеси в ентероцитах спричиняють гальмування секреторної діяльності в паріетальних клітинах шлунка. Екзосекреція інсуліну підшлункової залози гальмується адренергічною системою через кальцієві канали, що блокуються верапамілом [15, 33],

збільшення соматостатину, простагландинів [20] і іншого пептиду підшлункової — залози глюкагону [16]. Наші дослідження впливу глюкагону на пентагастринову шлункову секрецію свідчать про гальмівну дію пептиду на діяльність шлунка. Такий вплив на стимульовану шлункову секрецію відбувається внаслідок стимуляції симпатичної нервової системи [16] різними механізмами, що включають збільшення вмісту глюкози в крові і активацію вторинних месенджерів у секреторних парієтальних клітинах через аденілатциклазний [3, 23, 24] та інозитольний механізми [22, 26] та активність фосфодіестерази [20]. Таким чином, пептиди інсулін і глюкагон впливають на стимульовану шлункову секрецію також через холінергічні й адренергічні реакції парієтальних клітин [9, 16, 30, 34].

Окремої уваги потребують дослідження впливу гастрину (пентагастрину), гістаміну й ацетилхоліну і досліджуваних нами пептидів на шлункову секрецію. Відомо, що гастрин, який в основному виділяється G-клітинами шлунка та паракринним шляхом, сприяє секреції гістаміну ентерохромафінними клітинами шлунка [5, 18]. На ізольованих парієтальних клітинах собак [20] знайдені гістамінові, гастринові і ацетилхолінові постсинаптичні рецептори. З іншого боку, з даних літератури відомо [24], що стимуляція холінергічної нервової системи і пресинаптичних рецепторів сприяє екзокреції ацетилхоліну, гастрину, гістаміну та пептидних нейрогормонів [5, 21]. Підвищена концентрація кальцію в крові та інших середовищах організму впливає на тонус пара- і симпатичної нервової систем, на збільшення секреції ацетилхоліну, гастрину і гістаміну [9, 18, 27]. Вхід кальцію в парієтальну клітину залежно від його концентрації регулює розвиток збудження чи гальмування метаболічних процесів у клітині [11]. Ацетилхолін, гастрин і гістамін, в свою чергу, змінюють внутрішньоклітинну концентрацію кальцію [12, 28]. Кальцій є «тригером» внутрішньоклітинних ферментів (фосфоліпази, фосфодіестерази, протеїнази А і С, АТФаз) і зміни секреції іонів водню парієтальних ентероцитів [1, 18]. Досліджувані вищезгадані пептиди, окрім пентагастрину (гастринові рецептори) й інсуліну, який викликає секрецію шлунка через збудження парасимпатичної нервової системи, не впливають на секреторну діяльність парієтальних ентероцитів. На фоні стимульованої пентагастрином і гістаміном шлункової секреції досліджувані пептиди стимулюють, чи гальмують секреторну діяльність шлунка, і їх можна розділити на стимулюючі (пентагастрин, інсулін, вазоактивний пептид, гістамін, карбахолін), чи гальмівні (глюкагон, секретин, ангіотензин, енкефаліни, субстанція Р, окситоцин).

Таким чином, проведені нами дослідження довели наявність взаємодії вивчених пептидів з класичними нейротрансмітерами гістаміном, гастрином і ацетилхоліном, що проявляється в модуляції холінергічних (збудження) чи адренергічних (гальмування) процесів секреторної діяльності шлунка. Залежно від концентрації кальцію [28, 36] пептиди сприяють збудженню пара- чи симпатичної нервової системи, коригують секреторну діяльність шлунка [5, 9, 6–10]. На основі результатів наших досліджень і літературних даних пропонується синтетична модель периферичної ланки нейрогуморальної регуляції секреції вільної соляної кислоти парієтальними ентероцитами шлунка (рисунок).

A. L. Korshak, V. L. Kotsiuba

ROLE OF PEPTIDES IN CHOLINERGIC AND ADRENERGIC MECHANISMS OF GASTRIC ACID SECRETION IN THE STOMACH

With using pharmacological analysis of stimulation or blockage of entherocytes cholin- or adrenergic receptors chronic experiments on dogs with gastric fistulas were carried out to study the influence of peptides on gastric acid secretion stimulated by pentagastrin or histamine. The different peptides (met- and leu-enkephalins, substance P, angiotensins I and II, oxytocin, pentagastrin) and internal secretion hormones (insuline, glucagon) were infused parenterally under the stimulated gastric secretion. It is proposed the model of the peripheral link of neurohumoral regulation of gastric acid secretion in the stomach.

*Petro Bogach Research Institute of Physiology
by Taras Shevchenko Kiev University*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алейник С.И., Стан Е.Я., Черников М.П. Роль аденилатциклазной системы в торможении желудочной секреции продуктами органического протеолиза казеина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1987. — **СIII**, №4. — С.7.390-392.
2. Барашкова Г.М., Фокина А.А., Андрианова М.В. Действие енкефалинов и их аналогов на желудочную секрецию // Физиол. журн. СССР. — 1982. — **68**, № 5. — С. 632-638.
3. Берсимбаев Р.И., Таиров М.М. Взаимодействие вторичных мессенджеров в гормональной регуляции функциональной активности главных клеток желудка. В кн.: Всесоюз. конф. «Механизмы действия медиаторов и гормонов на эффекторные клетки» (26-28 сент., 1989 г.). — Суздаль-Москва. — 1989. — С.24.
4. Громов Л.А. Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 248 с.
5. Климов П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. — Л.: Наука, 1986. — 256 с.
6. Коршак А.Л., Коцюба В.Л., Рыбальченко В.К. Влияние пентагастрина и субстанции Р на париетальные glanduloциты желудка // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1992. — **СXIV**, №11. — С.466-467.
7. Коршак А.Л., Коцюба В.Л., Рыбальченко В.К., Шамоніна А.М. Фармакологічний аналіз впливу ангіотензину на стимульовану шлункову секрецію // Фізіол. журн. — 1994. — **40**, № 5-6. — С.15-20.
8. Коршак А.Л. Участие нейрогипофизарного гормона окситоцина в регуляции желудочной секреции // Проблемы физиологии гипоталамуса. — 1991. — Вып.25. — С.52-55.
9. Коршак А.Л., Косенко А.Ф. Адренергические механизмы регуляции желудочной секреции. — Л.: Наука, 1986. — 152 с.
10. Коршак О.Л., Коцюба В.Л. Вплив мет- і лейенкефалінів на стимульовану пентагастрином шлункову секрецію // Вісник Київ. ун-ту ім. Тараса Шевченка. — 1996. — Вып.2. — С. 53-60.
11. Крылов С.С., Семенов Е.В. Фармакологическая коррекция синаптической передачи путем изменения метаболизма ионов кальция. — В кн.: Междунар. конф., посв. 100-летию со дня рождения акад. С.В. Аничкова «Фармакология на рубеже двух тысячелетий»: (6-8 окт., 1992 г.) — С. -Петербург. — 1992. — С.109.
12. Лукьянец Е.А. Исследование влияний внутриклеточного кальция на увеличение кальциевого тока, опосредованное цАМФ // Нейрофизиология. — 1991. — **29**, № 3. — С.306-313.
13. Мартиросян Д..М., Дадалян С.С., Какунц И.С. и др. Модуляция чувствительности циклазных систем к ацетилхолину фосфолипазой A₂ // Биол. журн. Армении. — 1989. — **42**, № 6. — С.562-565.
14. Мурашевич С.А., Полосатов М.В. Опиоидные пептиды — регуляторы активности ацетилхолинэстеразы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1989. — **108**, № 10. — С.457-459.

15. Романенко В.Ф. Физиология кальциевого обмена. — К.: Наук. думка, 1975. — 171 с.
16. Павлюк П.М. Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен // Физиол. журн. — 1990. — **36**, № 1. — С.113-121.
17. Федоров В.И. Холинергическое угнетение ангиотензин-1 — конвергирующей реакции // Там же. — 1992. — **78**, № 6. — С.79-85.
18. Шубникова Е.А., Коротько Г.Ф. Секреция желудка. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1986. — 131 с.
19. *Batra Satish*. Effect of oxytocin on calcium influx and efflux in the rat myometrium // Eur. J. Pharmacol. — 1986. — **120**, № 1. — P. 57-61.
20. *Bertaccini G., Coruzzi G.* Regulation of Receptors on Parietal Cell on Acid Sekretion // Scand. J. Gastroenterol. — 1988. — **23**, № 146. — P. 22-31.
21. *Bonora E., Muggeo M.* Nervous system and insulin secretion // Medicographia. — 1987. — **9**, № 1. — P.11-14.
22. *Caviers J.D., Reynolds C.J.* Biphasic Ca²⁺ effecton the ATP-ADP exchange catalysed by Ca²⁺ pump of human red cell // J. Physiol. (Gr. Brit.). — 1987. — **391**. — P.19.
23. *Graven P.A., Patterson M.C., DeKubertin F.* Role for proteonkinase C in modulation of glomerular PGE production by angiotensin II // Biochem. and biophys. Res. Commun. — 1988. — **152**, № 3. — P.1481-1489.
24. *Chubb I.W., Hogson A.I.* The processing of neuropeptides: A last-for intracellular acetylcholinesterase // Proc. Intern. Union Physiol. Sci. — 1983. — **XXV**, № 33. — P.129.
25. *Franklin T.P., Aroedondo H.E., Hernana D.E.* Inhibition gastric acid secretion by centralli administered angiotensin II in rat // Gastroenterology. — 1989. — **96**, № 5, Pt.2. — С.157.
26. *Hiroshi Sugija, Shunsuke Furujama* The activation of Ca mobilng in salivari gland // Biomed. Res. — 1989. — **10**, № 2. — P.111-121.
27. *Kow L.M., Pfaff D.W.* Neuromodulatory action of peptides // Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol. — 1988. — **28**. — P.163-188.
28. *Lakeu T., MacNeils., Walker S. et al.* Calcium and calmodulin dependent regulation of pumar thyroid adenilate cyclase // Ann. Endocrinol. — 1984. — **45**, № 1. — P.54.
29. *Nussey S.S., Taylor A., Ang V.T.J., Jenkins J.* Oxytocin and vasopressin receptors in bovine adrenal medulla // J. Endocrinol. — 1987. — **112**. — P.108.
30. *Rumplars Ch., Majewski H.* Beta-adrenoreceptor facilitation of norepinephrine release is not dependent on local angiotensin II formation in the rat isolated kidney // J. Pharmacol. and Exp. Zer. — 1987. — **243**, № 3. — P.1107-1112.
31. *Tuch B.E., Osgerby K.J., Turtle J.R.* The role of calcium in insulin release from the human fetal panereas // Cell, Calcium. — 1990. — **11**, №1. — P.1-9.
32. *Satob Shinje, Itoh Takeo, Kurijama Hirosi* Actions of angiotensin II and noradrenaline on smooth muscle cell of the canine mesenteric arteri // Pflugers Arch. — 1987. — **410**, № 1-2. — P.132-138.
33. *Standerman K.A., Pruss R.M.* Different patterns of agonist-stimulated increases of 3H-inositolphosphate isomers and cytozolic Ca in bovine adrenalchromaffine cell: comparison of effects of histamine and angiotensin II // J. Neurochem. — 1990. — **54**, № 3. — P.946-952.
34. *Schepp W.Z.* Calcium, Phospholipase C und Proteinkinase C stimulieren die Prostaglandinsekretion isolierter Magenschleimhautzeller des Menschen // Gastroenterologia. — 1987. — **25**, Suppl., № 3. — P.107-111.
35. *Vanderkerchove A., Keppens E., De Wulf H.* The angiotensin II receptor of rabbit liver: characterization in isolated hepatocytes and effect of GTP // Endocrinology. — 1989. — **123**, № 1. — P.131-136.
36. *Zafcova I.* Vapnicovy signal rizenl selcrece inzulin // Cocl. Lek.Cesk. — 1989. — **128**, № 50. — P.1569-1574.