



УДК 612.333

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-1-110-117>

Структурные и функциональные параметры кишечника у крыс с различной возбудимостью нервной системы

Е. В. Савочкина¹, Ю. В. Дмитриева¹, М. Б. Павлова¹,
А. С. Алексеева¹, А. А. Груздков¹, Л. В. Громова^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Елизавета Васильевна Савочкина, SPIN-код: 8090-1973, Scopus AuthorID: 57226651419, Researcher ID: AAC-8915-2022, ORCID: 0000-0002-1874-2067, e-mail: lisasav108@gmail.com

Юлия Владимировна Дмитриева, SPIN-код: 3994-3884, Scopus AuthorID: 57222242067, Researcher ID: AAC-8955-2022, ORCID: 0000-0003-0707-5227, e-mail: dmitrievayv@infran.ru

Марина Борисовна Павлова, SPIN-код: 6457-5630, Scopus AuthorID: 55159027700, Researcher ID: AAC-8638-2022, ORCID: 0000-0002-3674-906X, e-mail: pavlova@infran.ru

Анна Сергеевна Алексеева, Scopus AuthorID: 57224108408, Researcher ID: AAC-8961-2022, ORCID: 0000-0001-7576-5460, e-mail: alekseevaas@infran.ru

Андрей Андреевич Груздков, SPIN-код: 6153-7919, Scopus AuthorID: 6603719107, Researcher ID: ABG-8336-2021, ORCID: 0000-0003-2028-7873, e-mail: gruzdkovaa@infran.ru

Людмила Викторовна Громова, SPIN-код: 9680-5011, Scopus AuthorID: 7006258323, Researcher ID: AAD-9645-2022, ORCID: 0000-0002-4390-200X, e-mail: gromovalv@infran.ru

Для цитирования: Савочкина, Е. В., Дмитриева, Ю. В., Павлова, М. Б., Алексеева, А. С., Груздков, А. А., Громова, Л. В. (2022) Структурные и функциональные параметры кишечника у крыс с различной возбудимостью нервной системы. *Интегративная физиология*, т. 3, № 1, с. 110–117. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-1-110-117>

Получена 12 февраля 2022; прошла рецензирование 14 апреля 2022; принята 15 апреля 2022.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2022 годы (ГП-14, раздел 64).

Права: © Е. В. Савочкина, Ю. В. Дмитриева, М. Б. Павлова, А. С. Алексеева, А. А. Груздков, Л. В. Громова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. Исследовали структурные показатели кишечника и активность ряда кишечных мембранных ферментов у крыс линий высоким и низким порогами возбудимости нервной системы (ВП, НП, низковозбудимые и высоковозбудимые соответственно) в нормальных условиях. Обнаружено, что у крыс линии ВП по сравнению с животными линии НП повышено количество энтероцитов и интраэпителиальных лимфоцитов на ворсинках подвздошной кишки. Эти изменения у крыс линии ВП сопровождались повышенной активностью мальтазы в слизистой оболочке подвздошной кишки. Кроме того, у крыс линии ВП была понижена активность щелочной фосфатазы в слизистой оболочке и химусе толстой кишки и повышена масса химуса в этом участке кишечника по сравнению с линией НП. Последнее может указывать на более высокую чувствительность кишечника к воспалению и меньшую моторную активность толстой кишки у крыс ВП. Полученные результаты раскрывают особенности связи между генетически детерминированным уровнем возбудимости нервной системы и структурно-функциональными характеристиками кишечника у взрослых животных и позволяют заключить, что низкая возбудимость нервной системы может иметь отношение к повышенному риску развития воспалительного заболевания кишечника.

Ключевые слова: линии крыс, возбудимость нервной системы, структура тонкой кишки, пищеварительные ферменты, защитные механизмы кишечника

Structural and functional parameters of the intestine in rats with different nervous system excitability

Е. В. Савочкина¹, Ю. В. Дмитриева¹, М. Б. Павлова¹,
А. С. Алексеева¹, А. А. Груздков¹, Л. В. Громова^{✉1}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Elizaveta V. Savochkina, SPIN: 8090-1973, Scopus AuthorID: 57226651419, Researcher ID: AAC-8915-2022, ORCID: 0000-0002-1874-2067, e-mail: lisasav108@gmail.com

Yulia V. Dmitrieva, SPIN: 3994-3884, Scopus AuthorID: 57222242067, Researcher ID: AAC-8955-2022, ORCID: 0000-0003-0707-5227, e-mail: dmitrievayv@infran.ru

Marina B. Pavlova, SPIN: 6457-5630, Scopus AuthorID: 55159027700, Researcher ID: AAC-8638-2022, ORCID: 0000-0002-3674-906X, e-mail: pavlova@infran.ru

Anna S. Alekseeva, Scopus AuthorID: 57224108408, Researcher ID: AAC-8961-2022, ORCID: 0000-0001-7576-5460, e-mail: alekseevaas@infran.ru

Andrey A. Gruzdkov, SPIN: 6153-7919, Scopus AuthorID: 6603719107, Researcher ID: ABG-8336-2021, ORCID: 0000-0003-2028-7873, e-mail: gruzdkovaa@infran.ru

Lyudmila V. Gromova, SPIN: 9680-5011, Scopus AuthorID: 7006258323, Researcher ID: AAD-9645-2022, ORCID: 0000-0002-4390-200X, e-mail: gromovalv@infran.ru

For citation: Savochkina, E. V., Dmitrieva, Yu. V., Pavlova, M. B., Alekseeva, A. S., Gruzdkov, A. A., Gromova, L. V. (2022) Structural and functional parameters of intestine in rats with different nervous system excitability. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 1, pp. 110–117. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-1-110-117>

Received 12 February 2022; reviewed 14 April 2022; accepted 15 April 2022.

Funding: This study was carried out with the financial support of the Basic Scientific Research Program of State Academies for 2013-2022 (GP-14, section 64).

Copyright: © E. V. Savochkina, Yu. V. Dmitrieva, M. B. Pavlova, A. S. Alekseeva, A. A. Gruzdkov, L. V. Gromova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The paper reports the results of the study on structural parameters of the intestine and the activity of a number of intestinal membrane enzymes in rat lines with high and low thresholds of nervous system excitability (HP, LP, low excitable and highly excitable, respectively) under normal conditions. It was found that the number of enterocytes and intraepithelial lymphocytes on the villi of the ileum increased in HP rats compared to LP animals. These changes in HP rats were accompanied by an increase in the activity of maltase in the ileum mucosa. In addition, HP rats showed a reduction in the activity of alkaline phosphatase in the mucosa and chyme of the large intestine. Compared to the LP line, HP rats also showed an increase in the mass of chyme in this part of the intestine. The latter may indicate a higher sensitivity of the intestine to inflammation and a lower motor activity of the colon in HP rats. The study revealed patterns in the relationship between the genetically determined level of excitability of the nervous system and the structural and functional characteristics of the intestine in adult animals. It allows us to conclude that low excitability of the nervous system may be related to an increased risk of developing inflammatory bowel disease.

Keywords: rat lines, nervous system excitability, small intestine structure, digestive enzymes, intestinal defense mechanisms

Введение

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в изучении связи между уровнем возбудимости нервной системы и его отражением в процессах, протекающих в центральной нервной системе и периферических органах. Важным результатом этих исследований явилось установление того факта, что наследственно обусловленный уровень возбудимости нервной системы является фактором, определяющим риск развития и особенностей течения

стресс-индуцированных тревожно-депрессивных расстройств (Вайдо и др. 2018; Дюжикова, Даев 2018). Однако вопрос о влиянии уровня возбудимости нервной системы на функционирование висцеральных систем, в частности кишечной пищеварительной системы, играющей важную роль в общем метаболизме пищевых веществ и защите против антигенов, остается недостаточно изученным.

В нашей предшествующей работе при сравнении всасывания глюкозы в тонкой кишке у крыс с генетически-детерминированными

высоким и низким порогами возбудимости (линии ВП и НП соответственно) мы обнаружили более высокую скорость этого процесса у крыс линии ВП по сравнению с НП (Груздков и др. 2018).

В настоящей работе мы продолжили исследование в этом направлении и сравнили у крыс линий ВП и НП структурные показатели кишечника и активность ряда кишечных мембранных ферментов, участвующих в пищеварении и в защите против антигенов.

Методы

Опыты проводили на крысах (самцы, возраст — 5 мес.) двух линий, селективированных (80-е поколение селекции) по величине порога возбудимости большеберцового нерва (*n. tibialis*) — с высоким (низковозбудимые) и низким (высоковозбудимые) порогом возбудимости (ВП и НП соответственно) (Вайдо и др. 2018). Линии селективированы в лаборатории генетики высшей нервной деятельности и входят в ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (№ ГЗ 0134-2018-0003, патенты на селекционное достижение № 10769 и № 10768, выданные ФГБУ «Государственная комиссия РФ по испытанию и охране селекционных достижений», зарегистрировано в государственном реестре охраняемых селекционных достижений 15.01.2020). Животных содержали в виварии при стандартном световом режиме (12 часов день, 12 часов ночь), в условиях свободного доступа к воде и пище.

Эксперименты проводились в полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive (86/609/EEC)) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и были одобрены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

После декапитации животных у них отбирали пробы слизистой оболочки химуса из различных участков кишечника для дальнейшего структурно-функционального анализа. Активность кишечных ферментов определяли в полученных гомогенатах. Активность мальтазы (НФ 3.2.1.20), щелочной фосфатазы (НФ 3.1.3.1) и аминопептидазы N (НФ 3.4.11.2) определяли с применением стандартных биохимических методов (Егорова и др. 1986; Тимофеева и др. 1986). Ферментативную активность выражали в микромолях гидролизованного субстрата

за 1 мин в расчете на 1 г влажной массы слизистой оболочки или химуса.

Для морфометрического анализа из двух отделов тонкого кишечника (середины тощей и середины подвздошной кишки) отбирали образцы ткани (длина около 0,5 см). Образцы промывали в фосфатном буфере (pH 7,4) и фиксировали в течение 24 ч в 10%-ном растворе формалина, приготовленном на фосфатном буфере (pH 7,4), а затем (после обезвоживания в изопропиловом спирте) заливали в парафин согласно стандартной методике (Пирс 1962). С использованием микротомы Microm HM325 (Thermo Fisher Scientific, США) готовили срезы толщиной 4–5 мкм, которые депарафинизировали, окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике и заключали в монтирующую среду «Витрогель». Готовые препараты анализировали на световом микроскопе Nikon Ni-U, оснащенный камерой DS-Fi2, с использованием программы NIS-Elements (BR4.30). Измерения проводили на увеличениях микроскопа 40X, 100X и 200X. Определяли высоту ворсинок (не менее 10 срезов с каждого участка), число энтероцитов, приходящихся на продольный срез ворсинки, и количество зрелых бокаловидных клеток и лимфоцитов в составе эпителия ворсинок (10 срезов с каждого участка с промежутком в 120 мкм).

Статистическую оценку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Нормальность распределения выборок проверяли по тесту Шапиро — Уилка. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании структурных показателей тощей кишки мы не обнаружили существенных различий между группами крыс линий ВП и НП в отношении исследованных показателей (высота ворсинок, число энтероцитов, бокаловидных клеток и интраэпителиальных лимфоцитов на ворсинках) (рис. 1). Однако в подвздошной кишке у крыс линии ВП по сравнению с НП было отмечено увеличение числа энтероцитов на ворсинках (на 18%, $p < 0,01$). Отсутствие различий по высоте ворсинок в подвздошной кишке между группами крыс линий ВП и НП (при том, что в группе ВП имело место увеличение числа энтероцитов на ворсинках) можно объяснить меньшим размером энтероцитов в этой группе. Проведенный нами расчет параметров энтероцитов на ворсинках подвздошной кишки

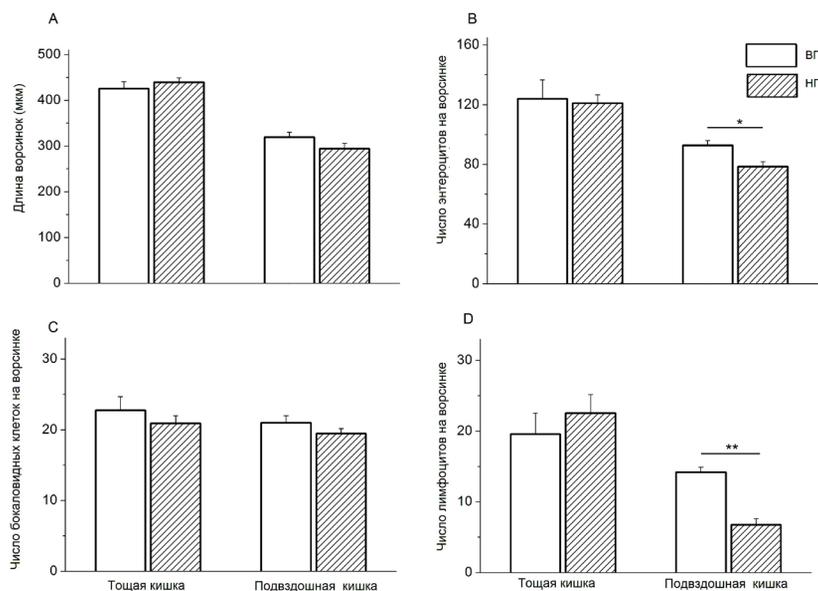


Рис. 1. Структурные параметры тощей и подвздошной кишки у крыс с высоким (ВП) и низким (НП) порогами возбудимости. А — высота ворсинок. В — число энтероцитов. С — число бокаловидных клеток. D — число интраэпителиальных лимфоцитов. А–D: В группах ВП и НП n = 10–11. В: t-критерий Стьюдента, * p < 0,01. D: t-критерий Стьюдента, * p < 0,0027

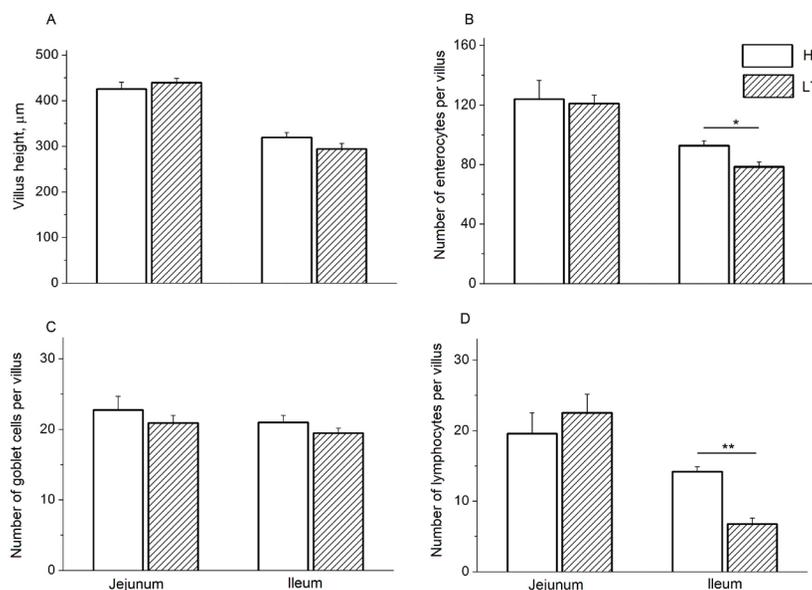


Fig. 1. Structural parameters of the jejunum and ileum in rats with high (HT) and low (LT) excitability thresholds. A—villus height. B—the number of enterocytes per villus. C—the number of goblet cells per villus. D—the number of intraepithelial lymphocytes per villus. In HT and LT groups: n = 10–11. B: Student's t-test, * p < 0.01. D: Student's t-test, * p < 0.0027

в группах ВП и НП подтвердил такое предположение.

Кроме того, в подвздошной кишке у крыс линии ВП по сравнению с НП оказалось существенно повышенным число интраэпителиальных лимфоцитов на ворсинках (в 2,1 раза, p < 0,0027). Поскольку интраэпителиальные лимфоциты являются важной частью

защитного барьера кишечника (Уголев 1991), можно предположить наличие связи между наследственно обусловленным уровнем возбудимости и состоянием иммунного механизма защиты кишечника. При этом у крыс линии ВП по сравнению с линией НП мощность иммунного механизма защиты заметно выше.

При исследовании активности мембранных пищеварительных ферментов лишь в некоторых отделах кишечника мы выявили заметные различия между линиями ВП и НП. Так, активность мальтазы была повышенной у линии ВП по сравнению с НП в слизистой оболочке подвздошной кишки (рис. 2А). Это хорошо согласуется с данными, полученными нами ранее, о повышенном уровне всасывания глюкозы у крыс линии ВП по сравнению с линией НП (Груздков и др. 2018). Действительно, повышение активности мальтазы в подвздошной кишке крыс линии ВП может быть обусловлено тем, что оно позволяет не ограничивать более высокое всасывание глюкозы в этом отделе кишечника, что, по-видимому, играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы в организме.

Существенные различия между линиями ВП и НП в наших опытах мы наблюдали также в отношении активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в слизистой оболочке и химусе нижних отделов кишечника (рис. 2В). Так, у крыс ВП по сравнению с НП активность ЩФ в слизистой оболочке толстой кишки была ниже на 56% ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность проявлялась в отношении активности ЩФ в химусе подвздошной и толстой кишки (в химусе подвздошной кишки активность ЩФ у крыс линии НП составляла $1,82 \pm 0,12$, а у крыс линии ВП — $1,44 \pm 0,12$, $p < 0,05$; в химусе толстой кишки активность ЩФ у крыс линии НП — $1,2 \pm 0,1$ мкмоль/мин/г, а у крыс линии ВП — только $0,82 \pm 0,1$ мкмоль/мин/г, $p < 0,02$). Как известно, активность ЩФ в химусе в значительной мере определяет дуоденальная изоформа ЩФ, которая секретируется из энтероцитов двенадцатиперстной кишки в кишечную полость (Lallès 2014; 2015). Этот фермент способен достигать нижних отделов кишечника и участвовать в детоксикации бактериальных токсинов, в частности липополисахарида, в этих отделах кишечника. Кроме того, показано, что дуоденальная изоформа ЩФ вовлечена в регуляцию кишечной проницаемости, что достигается путем стимуляции экспрессии генов ключевых белков в плотных контактах и их корректной локализации (Liu et al. 2016). В связи с этим, по мнению некоторых авторов (Lallès 2014; 2015; Malo 2015), пониженный уровень активности ЩФ в химусе нижних отделов кишечника и фекалиях может рассматриваться в качестве маркера чувствительности кишечника к воспалению. С учетом вышесказанного есть основание полагать, что отмеченное в настоящей работе усиление мощности иммунного механизма защиты в подвздошной кишке (в виде

повышения числа интраэпителиальных лимфоцитов на ворсинках) у крыс линии ВП (по сравнению с линией НП), по-видимому, является компенсаторной реакцией на увеличение кишечной проницаемости в этом отделе (вследствие снижения в химусе активности ЩФ). Таким образом, наши данные показывают наличие связи между уровнем возбудимости нервной системы и активностью ЩФ в слизистой оболочке и химусе толстой кишки. При этом сниженная активность ЩФ в слизистой оболочке и химусе толстой кишки у крыс линии ВП (по сравнению с линией НП) может указывать на повышенный риск развития у них воспалительного процесса в кишечнике.

Обращает на себя внимание также то обстоятельство, что у крыс ВП по сравнению с НП оказалась повышенной на 56% масса химуса в толстой кишке ($3,8 \pm 0,43$ г в группе ВП против $2,44 \pm 0,2$ г в группе НП, $p < 0,02$). Это может быть обусловлено сниженной сократительной активностью в толстой кишке у крыс линии ВП по сравнению с НП. Таким образом, уровень возбудимости нервной системы может быть сопряжен с моторной активностью толстой кишки.

В отношении аминопептидазы N (АП-N) мы наблюдали лишь тенденцию к повышению активности этого фермента в слизистой оболочке дистального участка тощей кишки в группе ВП по сравнению с НП (рис. 2С).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между генетически детерминированным уровнем возбудимости нервной системы и структурно-функциональными параметрами кишечника. Крысы линии ВП отличаются от линии НП более высокой активностью мальтазы в слизистой оболочке подвздошной кишки, а также более низкой активностью ЩФ в слизистой оболочке и химусе толстой кишки. Эти изменения сопровождаются повышением количества энтероцитов и интраэпителиальных лимфоцитов на ворсинках подвздошной кишки, а также массы химуса в толстой кишке. Полученные данные указывают на то, что низкая возбудимость нервной системы может способствовать повышенному риску развития воспалительного заболевания кишечника.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

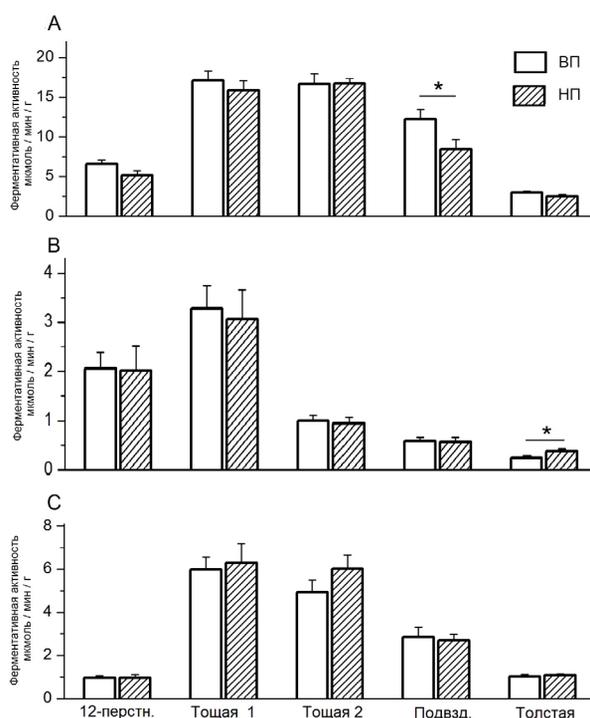


Рис. 2. Активность мембранных пищеварительных ферментов в слизистой оболочке различных отделов кишечника у крыс с высоким (ВП) и низким (НП) порогами возбудимости. А — мальтаза. В — щелочная фосфатаза. С — аминопептидаза N. А–С: 12-перст. — двенадцатиперстная кишка, Тошя 1 — проксимальный участок тощей кишки, Тошя 2 — дистальный участок тощей кишки, Подвзд. — подвздошная кишка, Толстая — толстая кишка. В группах ВП и НП: n = 9–10. А, В: t-критерий Стьюдента, * p < 0,05

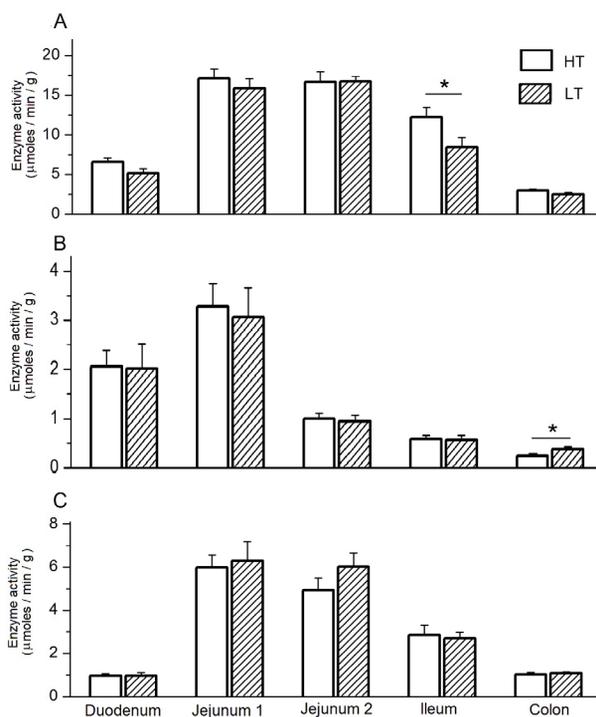


Fig. 2. Activity of membrane digestive enzymes in the mucosa of various parts of the intestine in the HT and LT rats. A—maltase. B—alkaline phosphatase. C—aminopeptidase N. A–C: duodenum, jejunum 1 and jejunum 2 (proximal and distal parts of the jejunum, respectively), ileum, colon. In HT and LT groups n = 9–10. A, B: Student's t-test, * p < 0.05

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Эксперименты проводились в полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive (86/609/EEC)) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и были одобрены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics Approval

The experiments were conducted in full compliance with The European Council Directive (86/609/EEC) on the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. The experiments were approved by the Commission for the Control of Management and Use of Laboratory Animals, Pavlov Institute of Physiology, RAS.

Вклад авторов

а. Елизавета Васильевна Савочкина — проведение опытов, статистическая обработка результатов, подготовка части текста статьи;

б. Юлия Владимировна Дмитриева — проведение опытов, статистическая обработка результатов;

с. Марина Борисовна Павлова — проведение опытов, статистическая обработка результатов;

д. Анна Сергеевна Алексеева — проведение опытов, статистическая обработка результатов;

е. Андрей Андреевич Груздков — подготовка иллюстраций, редактирование текста статьи;

ф. Людмила Викторовна Громова — концепция и дизайн опытов, написание статьи.

Author Contributions

a. Elizaveta V. Savochkina conducted experiments and statistical processing of results, wrote some parts of the article;

b. Yulia V. Dmitrieva conducted experiments and statistical processing of results;

c. Marina B. Pavlova conducted experiments and statistical processing of results;

d. Anna S. Alekseeva conducted experiments and statistical processing of results;

e. Andrey A. Gruzdkov prepared figures and edited the article;

f. Lyudmila V. Gromova developed the concept and design of experiments, wrote the article.

Литература

- Вайдо, А. И., Ширяева, Н. В., Павлова, М. Б. и др. (2018) Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы. *Лабораторные животные для научных исследований*, № 3, с. 12–22. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-02>
- Груздков, А. А., Дмитриева, Ю. В., Алексеева, А. С. и др. (2018) Оценка уровня всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс различных линий в естественных условиях. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 54, № 4, с. 271–277.
- Дюжикова, Н. А., Даев, Е. В. (2018) Геном и стресс-реакция у животных и человека. *Экологическая генетика*, т. 16, № 1, с. 4–26. <https://doi.org/10.17816/ecogen1614-26>
- Егорова, В. В., Никитина, А. А., Хюттер, Г. Ю. (1986) Сравнительная характеристика d- и p-форм некоторых собственно кишечных гидролаз у различных животных. В кн.: А. М. Уголев (ред.). *Мембранный гидролиз и транспорт*. Л.: Наука, с. 85–98.
- Пирс, Э. (1962) *Гистохимия*. М.: Изд-во иностранной литературы, 964 с.
- Тимофеева, Н. М., Груздков, А. А., Зильбер, Ю. Д. и др. (1986) Физиология и биохимия ферментных адаптаций. Тонкая кишка. В кн.: А. М. Уголев (ред.). *Мембранный гидролиз и транспорт*. Л.: Наука, с. 51–63.
- Уголев, А. М. (1991) *Теория адекватного питания и трофология*. СПб.: Наука, 270 с.
- Lallès, J.-P. (2014) Intestinal alkaline phosphatase: Novel functions and protective effects. *Nutrition Reviews*, vol. 72, no. 2, pp. 82–94. <https://doi.org/10.1111/nure.12082>
- Lallès, J.-P. (2015) Intestinal alkaline phosphatase in stool: A novel biomarker for metabolic diseases. *eBioMedicine*, vol. 2, no. 12, p. 1866. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.12.001>
- Liu, W., Hu, D., Huo, H. et al. (2016) Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels. *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 222, no. 6, pp. 1009–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006>
- Malo, M. S. (2015) A high level of intestinal alkaline phosphatase is protective against type 2 diabetes mellitus irrespective of obesity. *eBioMedicine*, vol. 2, no. 12, pp. 2016–2023. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.027>

References

- Dyuzhikova, N. A., Daev, E. V. (2018) Genom i stress-reaktsiya u zhivotnykh i cheloveka [Genome and stress-reaction in animals and humans]. *Ekologicheskaya genetika — Ecological Genetics*, vol. 16, no. 1, pp. 4–26. <https://doi.org/10.17816/ecogen1614-26> (In Russian)
- Egorova, V. V., Nikitina, A. A., Hütter, H. Yu. (1986) Sravnitel'naya kharakteristika d- i p-form nekotorykh sobstvenno kishhechnykh gidrolaz u razlichnykh zhivotnykh [Comparative characteristics of d- and p-forms of some proper intestinal hydrolases in various animals] In: A. M. Ugolev (ed.). *Membrannyj gidroliz i transport. Novye dannye i gipotezy [Membrane hydrolysis and transport. New data and hypotheses]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 85–98. (In Russian)
- Gruzdkov, A. A., Dmitrieva, Yu. V., Alekseeva, A. S. et al. (2018) Otsenka urovnya vsasyvaniya glyukozy v tonkoj kishke krysa razlichnykh linij v estestvennykh usloviyakh [Evaluation of glucose absorption level in the small intestine of different rat strains under natural conditions]. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 54, no. 4, pp. 271–277. (In Russian)
- Lallès, J.-P. (2014) Intestinal alkaline phosphatase: Novel functions and protective effects. *Nutrition Reviews*, vol. 72, no. 2, pp. 82–94. <https://doi.org/10.1111/nure.12082> (In English)
- Lallès, J.-P. (2015) Intestinal alkaline phosphatase in stool: A novel biomarker for metabolic diseases. *eBioMedicine*, vol. 2, no. 12, p. 1866. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.12.001> (In English)
- Liu, W., Hu, D., Huo, H. et al. (2016) Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels. *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 222, no. 6, pp. 1009–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006> (In English)
- Malo, M. S. (2015) A high level of intestinal alkaline phosphatase is protective against type 2 diabetes mellitus irrespective of obesity. *eBioMedicine*, vol. 2, no. 12, pp. 2016–2023. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.027> (In English)
- Pearse, E. (1962) *Gistochimiya [Histochemistry]*. Moscow: Foreign Literature Publ., 964 p. (In Russian)
- Timofeeva, N. M., Gruzdkov, A. A., Zil'ber, Yu. D. et al. (1986) Fiziologiya i biokhimiya fermentnykh adaptatsiy. Tonkaya kishka [Physiology and biochemistry of enzymatic adaptations. Small intestine]. In: A. M. Ugolev (ed.). *Membrannyj gidroliz i transport. Novye dannye i gipotezy [Membrane hydrolysis and transport. New data and hypotheses]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 51–63. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1991) *Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya [Theory of adequate nutrition and Trophology]*. Saint Petersburg: Nauka Publ., 270 p. (In Russian)
- Vaido, A. I., Shiryayeva, N. V., Pavlova, M. B. et al. (2018) Selektirovannyye linii krysa s vysokim i nizkim porogom vozbudimosti: model' dlya izucheniya dezadaptivnykh sostoyanij, zavisimykh ot urovnya vozbudimosti nervnoj sistemy [Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system]. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovanij — Laboratory Animals for Science*, no. 3, pp. 12–22. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-02> (In Russian)