



О.А. Лебедько^{1,2}, С.С. Тимошин¹

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА ПРОЦЕССЫ СИНТЕЗА ДНК В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ

*Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
НИИ охраны материнства и детства СО РАМН², 680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1,
тел.: 8(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru, Хабаровск*

Эндогенные молекулярные регуляторы пептидной природы привлекают внимание исследователей как особый класс биологически активных веществ. Являясь наиболее древней формой регуляторов, они обнаружены как у эукариот, так и у прокариот, идентифицированы практически во всех тканях млекопитающих, включая человека. Высокая биологическая активность регуляторных пептидов (РП) определила значительный интерес к ним современной фармакологии, экспериментальной и клинической медицины.

Вследствие высокой эффективности (эффективны в наномолярных и ниже концентрациях), низкой токсичности (не являются ксенобиотиками, поскольку состоят из присутствующих в организме аминокислот), обладания практически неисчерпаемыми возможностями для драг-дизайна, олигопептиды считаются одними из наиболее перспективных классов молекул для нанобиотехнологий, в том числе для создания нового поколения лекарственных средств. Доходность современных лекарственных препаратов пептидной природы в 10 раз выше, чем обычных препаратов [5].

Центральные и периферические механизмы системы РП, регулирующие процессы морфофункционального становления органов, начинают действовать на ранних этапах онтогенеза. Изучение механизмов сигнальной трансдукции, определяющих специфику физиологических и патофизиологических эффектов РП в различных клеточных популяциях, является одной из современных тенденций исследования этих веществ. В настоящее время лидирующее положение среди биологических передатчиков сигнала занял новый класс соединений — активные кислородные метаболиты (АКМ), в том числе свободнорадикальной природы. Вопрос об особенностях участия АКМ в механизмах реализации морфогенетических эффектов пептидов остается во многом открытым. Решение данного вопроса имеет значение не только в

Резюме

Кратко представлены и обобщены данные, полученные в ходе клинко-экспериментальных исследований и касающиеся некоторых аспектов участия пептидов в регуляции процессов синтеза ДНК. Обсуждается роль активных метаболитов кислорода в реализации морфогенетической активности пептидов в условиях нормы и патологии, в различных популяциях клеток.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, синтез ДНК, активные метаболиты кислорода.

O.A. Lebedko, S.S. Timoshin

REGULATORY PEPTIDES EFFECT ON PROCESSES OF DNA SYNTHESIS IN DIFFERENT CELLULAR POPULATIONS

*Far East state medical university;
Mother and Child Care Institute of SB RAMS, Khabarovsk*

Summary

The study briefly presented and generalized data, received in the course of clinic-experimental studies, of some aspects of peptides participation in regulation of DNA synthesis. The role of active oxygen metabolites in realization of morphogenetic activities of peptides under normal and pathological conditions in different cell populations is discussed.

Key words: regulatory peptides, synthesis DNA, active metabolites oxygen.

фундаментальном аспекте, но и в прикладном — полученная информация дает возможность управления этими механизмами и представляет интерес с позиций применения новых биотехнологий. По мнению В.И. Дейгина (2009), именно пептидная биотехнология — область оте-

чественной науки и практического внедрения, которая еще не потеряла возможности быть конкурентоспособной на мировом уровне [5].

Цель работы — изучение характера влияния регуляторных пептидов на один из основных морфогенетических показателей — активность синтеза ДНК в различных клеточных популяциях, а также анализ АКМ-механизмов действия регуляторных пептидов.

Исследования проводились совместно сотрудниками Хабаровского филиала ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства и Дальневосточного государственного медицинского университета. Выполнение данной работы стало возможным благодаря взаимодействию с лабораторией синтеза пептидов Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (зав. лаб. проф., д-р мед. наук Ж.Д. Беспалова) и лабораторией химии пептидов Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (вед. науч. сотр. — проф., д-р мед. наук В.И. Дейгин). Пептиды синтезировались с применением классического и твердофазного методов синтеза. Очистка и контроль производились с помощью ВЭЖХ (высокоэффективной обращеннофазовой жидкостной хроматографии) и тонкослойной хроматографии, в условиях, индивидуально подобранных для каждого аналога. Содержание пептидов в сухом веществе составляло не менее 97,5%. Вещества идентифицированы данными метода 1H-ЯМР спектроскопии высокого разрешения (500 МГц).

Работа носила клинично-экспериментальный характер. Морфогенетическую активность и механизмы ее реализации у представителей семейств вазоактивных и опиоидных пептидов, а также у одного из морфогенов *Hydra attenuata*, так называемого пептидного морфогена гидры (ПМГ), изучали *in vivo* и *in vitro*, в условиях нормы и патологии.

Процессы синтеза ДНК оценивали с помощью автордиографии с 3H-тимидином. Тимидин вводили в дозе 0,6 мКи/г массы тела крысам и 1 мКи/г массы тела мышам. Радиоавтографы изготавливали по принятой в лаборатории методике. Использовали фотоэмульсию двух видов: производства НИИХИМФОТО и KODAK Autoradiography Emulsion, (Type NTB, for Light Microscope Autoradiography). Индекс меченых ядер (ИМЯ) определяли на основании просмотра 2,5-3 тыс. клеток и выражали в процентах. Интенсивность метки (ИМ) подсчитывали как среднее количество зерен серебра над 50 мечеными клетками.

Исследования процессов пролиферации в культуре дермальных фибробластов белых крыс проводились на первичной культуре. Обработка регуляторными пептидами осуществлялась путем добавления раствора пептида в культуральную среду в концентрации 100 мкг/мл с последующей инкубацией в течение 3 ч. Затем, для приготовления радиоавтографов, клеточные монослои помещали в раствор 3H-тимидина (1 мКи/мл) на 1 ч. После отмывки монослоев в растворе Хэнкса и фиксации в 96% этаноле производили приготовление радиоавтографов по принятой в лаборатории методике.

Определение показателя пролиферации эпителия слизистой оболочки ЖКТ человека — экспрессию антигена

Ki-67 проводили с помощью иммуногистохимической полимерной технологии Novolink (Polymer Detection System), Novocastra™. Индекс экспрессии антигена Ki-67 выражался в процентах. Подсчет индекса метки Ki-67-позитивных клеток после окрашивания гематоксилином осуществлялся в процентах из расчета на 500 подсчитанных клеток.

В ряде экспериментов использовались методы морфометрического, биохимического и хемилюминесцентного анализов, а также ингибиторный анализ (блокада синтеза оксида азота с помощью L-NAME, блокада опиоидных рецепторов с помощью налоксона гидрохлорида).

Изучение особенностей влияния регуляторных пептидов на синтез ДНК в эпителиоцитах и гладких миоцитах развивающихся воздухоносных путей проводилось на новорожденных белых крысах [11-21, 28, 29]. Пептиды вводили крысам внутривентрально, в дозе 100 мкг/кг, однократно (на 6 сут постнатального развития) или пятикратно (ежедневно, с 2 по 6 сут жизни).

При оценке эффектов воздействия представителей семейства вазоактивных пептидов эндотелина-1 (ЭТ-1) и ангиотензина II (АТ-II), обладающих вазо- и бронхоконстрикторными свойствами, выявилось сходство их эффектов с действием L-NAME. Оба пептида и ингибитор NOS увеличивали количество ДНК-синтезирующих ядер гладких миоцитов респираторного тракта. Совпадение морфогенетических эффектов ЭТ-1, АТ-II и L-NAME обусловлено сходством опосредующих эти эффекты АКМ (NO в том числе) зависимых механизмов. Результатом воздействия ЭТ-1, АТ-II и L-NAME на биогенез АКМ было снижение NOS-активности эпителиоцитов воздухоносных путей и развитие органного и организменного оксидативного стресса. Если в отношении ДНК-синтетической активности гладких миоцитов позитивный эффект независимо от режима воздействия проявили оба пептида и L-NAME, то в отношении этого процесса в эпителиоцитах был получен весь спектр возможных эффектов: от позитивного (АТ-II — независимо от режима воздействия, ЭТ-1 — при однократном воздействии) до негативного (ЭТ-1 и L-NAME — при 5-кратном воздействии) и отсутствия эффекта (L-NAME — при однократном воздействии).

Если эффекты ЭТ-1 и АТ-II совпадали с последствиями воздействия L-NAME, а в условиях предварительного введения L-NAME потенцировали эффекты последнего, то атриальный натрийуретический пептид (АНП) и пептидный морфоген гидры (ПМГ) действовали противоположным образом. При обоих режимах воздействия АНП и ПМГ проявили себя как негативные регуляторы ДНК-синтетической активности гладких миоцитов. При этом снижение ДНК-синтезирующей способности гладких миоцитов сочеталось с увеличением активности NOS в эпителиоцитах. Предварительное введение L-NAME, отменив эффекты АНП и ПМГ в отношении NOS эпителиоцитов, одновременно нивелировало ингибирующие эффекты пептидов в отношении синтеза ДНК в гладких миоцитах.

Данные, полученные при исследовании NO-механизмов действия пептидов, обладающих как позитивным (ЭТ-1, АТ-II), так и негативным (АНП, ПМГ) эффектами в отношении активности синтеза ДНК в гладких миоцитах воздухоносных путей, оценены как свидетельство в

пользу наличия паракринной роли эпителиального NO в сигнальной трансдукции данных эффектов.

Активность представителей семейства опиоидных пептидов отличалась вариабельностью. Наибольшую активность проявили μ -агонисты. Одной из особенностей последствий системной активации μ -опиоидных рецепторов высокоселективным агонистом дерморфином A10 и селективным DAGO является усиление эффектов при возрастании μ -селективности исследуемых агонистов. Кроме того, только при активации μ -рецепторного звена эндогенной опиоидной системы зарегистрирована инверсия эффектов в отношении синтеза ДНК в гладких миоцитах респираторного тракта и биогенеза АКМ в легких, обусловленная изменением режима воздействия μ -агониста. Однократное введение DAGO угнетало синтез ДНК и продукцию АКМ, 5-кратное — стимулировало.

Разница «угнетение - стимуляция» в эффектах DAGO, зависящая от кратности введения пептида, исчезала на фоне предварительного введения L-NAME. Независимо от режима воздействия, в условиях ингибции NOS, DAGO, подобно АНП и ПМГ, демонстрировал корригирующие эффекты.

Агонист κ -опиоидных рецепторов динорфин A(1-13) увеличивал количество ДНК-синтезирующих эпителиоцитов при обоих режимах воздействия и ускорял прохождение S-фазы клеточного цикла в гладких миоцитах при пятикратном введении.

Анализ с помощью L-NAME позволил установить наличие NO-компоненты в механизмах реализации эффектов динорфина A (1-13). Причем, в зависимости от исходного уровня продукции NO, только у динорфина A (1-13) были зарегистрированы разнонаправленные эффекты в отношении биогенеза АКМ в легких. На интактном фоне динорфин активизировал процессы детоксикации АКМ, в условиях предварительного воздействия L-NAME, наоборот, стимулировал процессы декомпенсированного накопления АКМ.

Однократное введение агониста δ -/ μ -опиоидных рецепторов — даларгина не влияло на синтез ДНК и активность NOS в исследуемых клеточных популяциях, но снижало продукцию АКМ в легких. Пятикратное введение ускоряло прохождение S-фазы клеточного цикла в эпителиоцитах на фоне угнетения продукции АКМ в легких и крови.

Стимулирующий эффект даларгина в отношении антиоксидантной и антирадикальной систем легких и крови усиливался с увеличением кратности введения пептида. Данный эффект сохранялся в условиях нарушения базальной продукции NO, смягчая последствия воздействия L-NAME в отношении синтеза ДНК и активности NOS внутри эпителиально-гладкомышечного компартмента слизистой воздухоносных путей. Цитопротективные свойства даларгина позволили в качестве официального препарата с успехом применять его (уже более 20 лет) в разных областях медицины. В настоящее время наблюдается тенденция к расширению показаний применения даларгина в клинической практике, в том числе попытки использования его в педиатрии. Имеется положительный опыт лечения даларгином бронхиальной астмы у детей. Использование даларгина в комбинации с базисными препаратами приводило к быстрому обратному развитию клинических симптомов заболевания, улучшало показа-

тели внешнего дыхания, снижало частоту обострений и увеличивало продолжительность периода ремиссии [2]. На основании наших данных можно предположить, что позитивный эффект применения даларгина при лечении бронхиальной астмы у детей имеет следующие патогенетические основы: коррекцию нарушений ДНК-синтетической активности эпителиоцитов и гладких миоцитов воздухоносных путей, оптимизацию изoenзимного баланса в системе NO - NOS и увеличение активности систем детоксикации АКМ на тканевом, органном и организменном уровнях.

Эксперименты с антагонистом опиоидных рецепторов — налоксоном позволили установить вовлеченность опиоидных рецепторов в реализацию выявленных нами биологических эффектов исследуемых μ -, κ - и δ -опиоидных агонистов.

Результаты наших исследований расширяют представления о молекулярных механизмах патологического ремоделирования воздухоносных путей на раннем этапе функционирования дыхательного аппарата. Обнаруженные нами доказательства наличия эпителиозависимой регуляции ДНК-синтетической активности гладких миоцитов дают основание считать эпителиоциты эффективной мишенью при фармакологической коррекции нарушений пролиферативного потенциала клеток эпителиально-гладкомышечного компартмента слизистой трахеобронхиальной системы. В данном случае, наряду с прочими коррекционными мероприятиями, представляется целесообразным применение современных технологий доставки лекарственных веществ непосредственно в эпителиальную выстилку дыхательных путей.

Данные о высокой эффективности агонистов μ - и δ -опиоидных рецепторов в отношении коррекции нарушений синтеза ДНК послужили основанием для проведения серии экспериментов с одним из синтетических аналогов дерморфина — седатином (H-Arg-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-OH) [4, 9, 10, 22-24]. Этот аргинин-содержащий пептид является смешанным агонистом периферических μ -/ δ -рецепторов и антагонистом центральных μ 1-рецепторов эндогенной опиоидной системы. В настоящее время на базе седатина создается лекарственная форма. Препарат является официальным в ветеринарии и проходит этап предклинических испытаний. Тестирование морфогенетической активности седатина проводилось нами на новорожденных белых крысах, подвергнутых пренатальной гипоксии. Состояние гипоксии моделировали ежедневным 4-часовым пребыванием беременных самок-крыс в барокамере СБК-49 («высота» 9000 м, парциальное давление кислорода 42 мм рт.ст.), с 14 по 19 дн. гестации. Пептид вводили внутривентрально, в дозе 100 мкг/кг ежедневно, с 2 по 6 сут постнатального развития. Установлено наличие митогенного эффекта пептида в отношении эпителиоцитов респираторного тракта, выявлена способность повышать уровни антиоксидантной защиты в легких и крови 7-суточных крыс, развивавшихся в условиях нормоксии эмбриогенеза. У животных, подвергнутых пренатальной гипоксии, выявлено угнетение синтеза ДНК в эпителиоцитах и активация — в гладких миоцитах респираторного тракта, при этом в легких и крови имеет место декомпенсированное накопление АКМ. Полученные нами данные подтверждают концепцию о формировании постгипоксического структурного

следа дизадаптации в системе органов дыхания. В этой экспериментальной ситуации седатин проявлял выраженные антиоксидантные антирадикальные свойства, нивелировал постгипоксические проявления оксидативного стресса и корригировал нарушения синтеза ДНК.

Для экстраполяции данных о протективных антиоксидантных эффектах седатина на клинический уровень проведено исследование биогенеза АКМ у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких, сочетанными с пороками развития (гипо- и дисплазией легких). При этой патологии формирование оксидативного стресса на клеточно-мембранном, органном и организменном уровнях сопряжено с нарушениями кислород-зависимого метаболизма гранулоцитов. В эксперименте *in vitro* определен выраженный корригирующий эффект седатина (в концентрации 10^{-8} M) в отношении процессов генерации АКМ гранулоцитами цельной крови у детей с данной патологией. Безаргининовый аналог седатина (H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-OH), протестированный в аналогичных экспериментах *in vivo* и *in vitro*, активности в отношении исследуемых процессов не проявил.

Таким образом, нами экспериментально *in vivo* и *in vitro* обоснована целесообразность разработки новых лекарственных средств на основе олигопептида H-Arg-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-OH в качестве цитопротекторов и антиоксидантов нового поколения для применения в пульмонологической педиатрической практике при хронических воспалительных заболеваниях легких. Способность аргининсодержащего олигопептида нивелировать разнонаправленные изменения (снижение — в эпителиоцитах, увеличение — в гладких миоцитах) активности синтеза ДНК представляет несомненный практический интерес: открывает перспективу создания препаратов направленного действия (с доставкой к органу-мишени с помощью ингаляционных методов), корригирующих процессы патологического ремоделирования воздухоносных путей.

Одним из облигатных условий апробации потенциальных фармакологических препаратов, в данном случае цитопротекторов и антиоксидантов, является подтверждение их эффектов и отсутствие токсических проявлений на нескольких видах животных объектов, в том числе и с учетом онтогенетического аспекта. В рамках этой задачи, а также с целью сравнения механизмов влияния аргининсодержащих пептидов — даларгина и седатина на процессы пролиферации, проведен эксперимент на половозрелых белых мышах и крысах [6-8, 31, 32, 34].

Установлено, что введение даларгина (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) белым крысам-самцам (внутрибрюшинно, в дозе 100 мкг/кг ежедневно в течение 5 сут) стимулировало процессы синтеза ДНК в эпителии слизистой оболочки желудка (СОЖ) и повышало активность локальной и системной антиоксидантной защиты. Эффекты даларгина отменялись ингибитором NO-синтазы L-NAME. Аналог даларгина, лишенный аминокислоты аргинина (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu), не вызывал изменений исследуемых показателей. Выявлен протективный эффект даларгина при гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии): введение даларгина нормализовало процессы пролиферации в эпителии и уменьшало выраженность оксидативного стресса. L-NAME полностью нивелиро-

вал корригирующее влияние даларгина у животных с НПВП-гастропатией. Введение безаргининового аналога даларгина не оказывало позитивного влияния на состояние слизистой оболочки желудка.

Аналогично действовал седатин. Пятикратное введение седатина крысам (100 мкг/кг, внутрибрюшинно) стимулировало синтез ДНК в эпителии СОЖ и снижало уровень свободнорадикального окисления на органном уровне. Протективный эффект при экспериментальной НПВП-гастропатии был обусловлен усилением пролиферации эпителиоцитов СОЖ и оптимизацией процессов свободнорадикального окисления. Эффекты седатина отменялись предварительным введением L-NAME. Безаргининовый аналог в отношении исследуемых процессов активности не проявлял.

Таким образом, во всех ситуациях прослеживались универсальные механизмы, реализующие морфогенетические эффекты аргинин-содержащих пептидов: минимизация проявлений оксидативного стресса и активация системы NOS-NO. Еще раз подчеркнем, что доказательством участия NOS-NO в реализации морфогенетической активности седатина и даларгина являются результаты опытов с безаргининовыми аналогами этих пептидов и эксперименты с блокадой NOS, в которых продемонстрирована отмена действия пептидов на исследуемые процессы.

Следует отметить, что сходство морфогенетических эффектов даларгина и седатина не является абсолютным. В экспериментах *in vitro* седатин и его безаргининовый аналог не оказывали влияния на процессы синтеза ДНК в дермальных фибробластах. При этом даларгин стимулировал синтез ДНК в фибробластах. Аппликация седатина на рога козы не оказывала влияния на синтез ДНК, в то время как даларгин в этих условиях оказывал стимулирующее влияние.

Даларгин является официальным препаратом. Полученные экспериментальные данные послужили основой для применения его в клинической практике для протекции и адаптации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к действию повреждающих агентов (при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, при атрофическом гастрите и НПВП-гастропатиях, при болезни Крона, при гастроинтестинальной форме сальмонеллеза) [1, 3, 25, 36]. Известно, что и даларгин, и седатин обладают антистрессорной активностью, при этом даларгин оказывает релаксирующее влияние, а седатин повышает концентрацию внимания. Поэтому установленная нами способность седатина — потенциального фармакологического препарата — оказывать цитопротективные эффекты может быть использована в клинической практике у лиц, работающих с производственно-профессиональными рисками.

Универсальность АКМ-механизмов протективного эффекта седатина в филогенезе подтверждается серией экспериментов, выполненных на рыбах осетровых пород [28, 33, 34]. Показано, что однократная обработка оплодотворенной икры седатином (инкубация с раствором пептида в концентрации 0,01 и 0,1 мг/л) позитивно влияет на ранние периоды развития осетра амурского *Acipenser schrenki*. Пептид ускорял выклев мальков и увеличивал его процент, повышал выживаемость особей и ускорял их развитие, достоверно увеличивая соматометрические показатели. Представляет интерес тот факт,

что изменения биогенеза АКМ (повышение уровня антиоксидантной защиты) сохранились в тканях сердца и печени у 60-суточных мальков. Подобные изменения могут быть оценены как позитивные, поскольку способствуют повышению адаптируемости особей к негативным воздействиям внешней среды. Безаргининовый аналог, как и в прочих исследованиях, активности не проявлял.

Таким образом, итогом проведенного исследования является расшифровка некоторых механизмов морфогенетической активности пептидов в условиях нормы и патологии, в различных популяциях клеток. Сформулирована концепция о наличии ряда универсальных механизмов реализации морфогенетической активности пептидов, связанных с биогенезом активных кислородных метаболитов, оксида азота в том числе. Разработанный комплексный подход к оценке механизмов действия регуляторных пептидов на клетки млекопитающих и рыб может быть использован при проведении экспериментальных работ в области биологии развития и в фармакологии. Установленный гастропротективный эффект седатина является обоснованием для его применения с целью профилактики повреждения слизистой оболочки желудка при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. Результаты исследования позволили существенно расширить показания для применения даларгина в клинической практике. Полученные данные определяют ряд направлений для дальнейшего исследования возможности управления процессами репаративной регенерации, в том числе для оценки роли пептидергической составляющей в регуляции клеточной дифференцировки и апоптоза.

Л и т е р а т у р а

1. Алексеенко С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А. и др. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - №3. - С. 15-18.
2. Боровская Т.Ф., Курпас Е.Н., Козлов В.К. и др. Даларгин в лечении хронических воспалительных заболеваний легких: мат-лы Русско-японского мед. симп. - Благовещенск, 2000. - С. 477-478.
3. Болоняева Н.А., Исаенко Л.П., Флейшман М.Ю. и др. Применение даларгина для профилактики и лечения НПВП-гастропатий // Дальневост. мед. журнал. - 2005. - №2. - С. 62-66.
4. Гусева О.Е., Лебедев О.А., Тимошин С.С. Влияние синтетического аналога дерморфина на ДНК-синтетическую активность эпителиоцитов и гладких миоцитов трахеи новорожденных белых крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - №1. - С. 95-97.
5. Дейгин В.И. Разработка оригинальных пептидных лекарственных препаратов: ситуация в России и в мире. Парламентские слушания в Государственной Думе Российской Федерации. - Октябрь. 2009 г. - Режим доступа: // <http://www.biorosinfo.ru/work/events/simpoziumy-konferentsii-sezdy-chtenija/68>.
6. Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю., Лебедев О.А. и др. Влияние даларгина на процессы синтеза ДНК в слизистой оболочке желудка белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2007. - №9. - С. 288-290.
7. Животова Е.Ю., Болоняева Н.А., Сазонова Е.Н. и др. Роль аминокислоты аргинин в механизмах влияния даларгина на регенерацию слизистой оболочки желудка // Морфология. - 2009. - Т. 136, №4. - С. 57b.
8. Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю., Сазонова Е.Н. и др. Гастропротективный эффект даларгина при гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2009. - Т. 147, №4. - С. 422-425.
9. Крыжановская С.Ю., Гусева О.Е., Лебедев О.А. и др. Влияние аналогов дерморфина и лей-энкефалина на биогенез активных кислородных метаболитов в кардиореспираторной системе новорожденных белых крыс // Дальневост. мед. журнал. - 2006. - №3. - С. 89-91.
10. Крыжановская С.Ю., Лебедев О.А., Сазонова Е.Н. и др. Влияние синтетических аналогов дерморфина на тканевой гомеостаз миокарда новорожденных белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2007. - Т. 144, №10. - С. 413-415.
11. Лебедев О.А., Тимошин С.С. Влияние эндотелина-1 на синтез ДНК в эпителии и гладкомышечных клетках трахеи новорожденных белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т. 129, №3. - С. 294-296.
12. Лебедев О.А., Тимошин С.С., Беспалова Н.Н. Влияние ангиотензина II на пролиферативную активность эпителиоцитов и гладкомышечных клеток трахеобронхиальной системы новорожденных белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т. 130, №7. - С. 28-30.
13. Лебедев О.А., Тимошин С.С., Рубина А.Ю. Влияние пептидного морфогена гидры, его аналога и фрагментов на синтез ДНК в эпителии и гладкомышечных клетках трахеи новорожденных белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т. 129, №6. - С. 646-648.
14. Лебедев О.А., Тимошин С.С. Влияние лигандов опиоидных рецепторов на синтез ДНК в эпителиоцитах и гладких миоцитах трахеи новорожденных белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2001. - Т. 131, №2. - С. 205-207.
15. Лебедев О.А., Тимошин С.С., Цыганков В.И. Влияние атриального натрийуретического пептида на синтез ДНК и NADPH-диафоразную активность в эпителиоцитах и гладких миоцитах трахеобронхиальной системы новорожденных белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2002. - Т. 133, №1. - С. 34-37.
16. Лебедев О.А., Тимошин С.С., Цыганков В.И. Влияние эндотелина-1 на процессы синтеза ДНК и NADPH-диафоразную активность эпителиоцитов и гладких миоцитов трахеобронхиальной системы новорожденных белых крыс в условиях повторного введения L-NAME // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2002. - Т. 133, №3. - С. 282-285.
17. Лебедев О.А., Тимошин С.С. Влияние L-NAME на процессы синтеза ДНК и NADPH-диафоразную активность эпителиоцитов и гладких миоцитов респираторного тракта новорожденных белых крыс // Бюл. физиологии и патологии дыхания СО РАМН. - 2002. - №1. - С. 12-15.
18. Лебедев О.А., Тимошин С.С. Коррекция даларгином нарушений процессов синтеза ДНК и свободнорадикального окисления, индуцированных L-NAME, в органах дыхания новорожденных белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2002. - Т. 133, №5. - С. 501-503.
19. Лебедев О.А., Тимошин С.С. Влияние динорфина A(1-13) на процессы синтеза ДНК и свободноради-

кального окисления в органах дыхания новорожденных белых крыс на фоне предварительного воздействия L-NAME // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2003. - Т. 135, №3. - С. 226-229.

20. Лебедько О.А., Тимошин С.С. Атриальный натрийуретический пептид корректирует нарушения процессов синтеза ДНК и свободнорадикального окисления, индуцированных L-NAME, в органах дыхания новорожденных белых крыс // Бюл. физиологии и патологии дыхания СО РАМН. - 2005. - №11. - С. 72-74.

21. Лебедько О.А., Тимошин С.С. Корректирующие эффекты регуляторных пептидов в системе органов дыхания на фоне повторной блокады синтеза оксида азота, индуцированной введением L-NAME (экспериментальное исследование) // Дальневост. мед. журнал. - 2006. - №3. - С. 86-89.

22. Лебедько О.А., Гусева О.Е., Тимошин С.С. Применение седатина для коррекции нарушений биогенеза активных кислородных метаболитов в легких и крови новорожденных крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии // Бюл. физиологии и патологии дыхания СО РАМН. - 2007. - Вып. 24. - С. 38-40.

23. Лебедько О.А., Тимошин С.С., Гусева О.Е. и др. Влияние седатина на постгипоксические нарушения в кардиореспираторной системе новорожденных белых крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии // Бюл. физиологии и патологии дыхания СО РАМН. - 2008. - Вып. 30. - С. 11-13.

24. Лебедько О.А., Гусева О.Е., Козлов В.К. Особенности биогенеза активных кислородных метаболитов у детей с хроническими бронхообструктивными заболеваниями легких на фоне бронхолегочной дисплазии // Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование. - 2009. - №3. - С. 9-12.

25. Ожегов Е.В., Алексеенко С.А., Лебедько О.А. и др. Применение даларгина в комплексной терапии болезни Крона // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - № 2. - С. 11-13.

26. Соколов А.В., Флейшман М.Ю., Сазонова Е.Н. Олигопептиды с опиоидной активностью и повышение эффективности искусственного воспроизводства амурских осетровых рыб // Вестник ДВО РАН. - 2007. - №6. - С. 116-122.

27. Тимошин С.С., Сазонова Е.Н., Лебедько О.А. и др. Роль пептидного морфогена гидры в становлении

гомеостаза белых крыс на раннем этапе постнатального онтогенеза // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1998. - Т. 126, №12. - С. 681-683.

28. Тимошин С.С., Лебедько О.А. Влияние регуляторных пептидов на становление структурного гомеостаза трахеи белых крыс в раннем постнатальном периоде // Бюл. физиологии и патологии дыхания СО РАМН. - 2001. - №10. - С. 24-28.

29. Тимошин С.С., Флейшман М.Ю., Лебедько О.А. и др. Морфогенетические эффекты аналогов дерморфина в различных клеточных популяциях (от экспериментов к практике) // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - №3. - С. 70-73.

30. Флейшман М.Ю., Животова Е.Ю., Лебедько О.А. и др. Анализ механизмов влияния аргининсодержащего аналога дерморфина на процессы пролиферации в слизистой оболочке желудка белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2007. - Т. 144, №9. - С. 282-284.

31. Флейшман М.Ю., Сазонова Е.Н., Лебедько О.А. и др. Влияние седатина — синтетического аналога дерморфина на развитие мальков осетра амурского // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2007. - Т. 144, №10. - С. 420-422.

32. Флейшман М.Ю., Животова Е.Ю., Лебедько О.А. и др. Протективное действие аналога дерморфина седатина на индуцируемое индометацином повреждение слизистой оболочки желудка // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2009. - Т. 147, №7. - С. 72-75.

33. Флейшман М.Ю., Соколов А.В., Авласенко В.М. и др. Опыт применения опиоидных пептидов для повышения эффективности искусственного воспроизводства амурских осетровых рыб // Вопросы рыболовства. - 2009. - №3(39). - С. 564-574.

34. Щепилова О.В., Томилка Г.С., Лебедько О.А. и др. Оценка оксидативного статуса эритроцитарных мембран у больных гепатитом А на фоне лечения даларгином // Дальневост. журнал инфекционной патологии. - 2008. - №13. - С. 16-18.

Координаты для связи с авторами: Лебедько Ольга Антоновна — доктор мед. наук, вед. науч. сотр., зав. клинико-диагностической лабораторией НИИ охраны материнства и детства СО РАМН, тел.: 8(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; Тимошин Сергей Серафимович — доктор мед. наук, профессор, зав. ЦНИЛ ДВГМУ, тел.: 8(4212)-32-99-64, e-mail: timoshinss@yandex.ru.

