

13. Germanakis I., Tsarouhas K., Fragkiadaki P., et al. Oxidative stress and myocardial dysfunction in young rabbits after short term anabolic steroids administration // Food Chem. Toxicol. – 2013. – Vol. 61. – P. 101-105.
14. Casper R.C. Nutrients, neurodevelopment and mood // Curr. Psychiatry Rep. – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 425-429.
15. Celec P., Jani P., Smreková L., et al. Effects of anabolic steroids and antioxidant vitamins on ethanol-induced tissue Injury // Life Sci. – 2003. – Vol. 12. – № 74 (4). – P. 419-434.
16. Laplante D.P., Barr R.G., Brunet A. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers // Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 56, № 3. – P. 400-410.
17. Saborido A., Naudi A., Portero-Otin M., et al. Stanazolol treatment decreases the mitochondrial ROS generation and oxidative stress induced by acute exercise in rat skeletal muscle // J. Appl. Physiol. – 2011. – Vol. 110, № 3. – P. 661-669.

Координаты для связи с авторами: Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru; Лебедево Ольга Антоновна – д-р мед. наук, зав. лабораторией НИИ охраны материнства и детства, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; Ткач Ольга Владимировна – аспирант кафедры биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru.



УДК 612.82: 599.323.4 – 092.9: 615.015

А.А. Симанкова, Е.Н. Сазонова

ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПИОИДНОГО ПЕПТИДА ДАЛАРГИН В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС

*Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000,
ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Целью исследования является анализ отдаленных последствий неонатального введения агониста δ - μ -опиоидных рецепторов пептида даларгин на морфофункциональные показатели головного мозга белых крыс. Пятикратное интраперитонеальное введение изотонического раствора хлорида натрия с 2 по 6 сутки жизни животных вызывало отдаленные изменения морфофункциональных показателей головного мозга по сравнению с интактными животными. У животных, подвергнутых введению физиологического раствора, зарегистрировано снижение времени виса на горизонтальной проволоке в 10-суточном возрасте, поведенческие изменения в 30- и 60-суточном возрасте в виде повышения тревожности и снижения исследовательского поведения. Также у этих животных было выявлено достоверное уменьшение количества ядрышек в ядрах нейронов II и V слоев неокортекса собственно теменной доли и поля CA1 гиппокампа. Пятикратное интраперитонеальное введение даларгина в раннем постнатальном периоде в значительной степени нивелировало морфофункциональные церебральные последствия неонатального хэндлинга и процедуры инъектирования. Большинство исследованных параметров после неонатального введения даларгина не отличались от показателей интактного контроля.

Ключевые слова: даларгин, головной мозг, постнатальный онтогенез.

A.A. Simankova, E.N. Sazonova

REMOTE RESULTS OF OPIOID PEPTIDE DALARGIN EFFECT ON STRUCTURAL FUNCTIONAL PARAMETERS OF ALBINO RATS BRAIN IN THE EARLY POSTNATAL ONTOGENESIS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The goal of the study is the analysis of remote consequences of neonatal administration of Dalargin – δ - μ -opioid peptide receptor agonist and its effect on morphofunctional parameters of albino rats' brain. Five-time intraperitoneal administration of isotonic solution of hydrochloride from the 2 to 6 days of animals' life resulted in remote changes of morphofunctional indexes of the brain compared to the intact animals. The animals exposed to physiological solution administration demonstrated time decrease of hanging on a horizontal wire at the age of 10 days, behavioral changes at the age of 30- and

60-days manifested by anxiety increase and test behavior decrease. These animals also showed a reliable decrease of nucleoli number in nuclei of neurons in II and V layers of neocortex of the parietal proper lobe and hippocampus field CA1. Five-time intraperitoneal administration of Dalargin at the early postnatal period significantly leveled morphofunctional cerebral consequences of neonatal handling and injection procedure. The majority of the studied parameters after Dalargin administration did not differ from the parameters in the intact control group.

Key words: Dalargin, brain, postnatal ontogenesis.

Биологически активные вещества пептидной природы являются перспективными средствами коррекции патологических состояний новорожденных детей [5]. Особый интерес для неонатологической практики представляет энзимоустойчивый синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин [10]. Даларгин широко используют в клинической медицине для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатита, как компонент комплексной терапии пациентов с онкологической патологией и облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей [9]. Многочисленность показаний к назначению даларгина определяется наличием у препарата антистрессорных, антиоксидантных, иммуномодулирующих и регенераторных свойств [1, 11]. Механизм влияния даларгина на клетки-мишени связан с активацией δ - и μ -опиоидных рецепторов [2, 6, 12, 13]. Препарат является опиоидом периферического действия, поскольку наличие на С-конце аминокислотной цепочки аминокислоты аргинин определяет невозможность проникновения пептида через гематоэнцефалический барьер [3].

Несмотря на многочисленные позитивные свойства даларгина, его применение в педиатрической практике ограничено отсутствием экспериментальных подтверждений безопасности применения пептида в ранних периодах онтогенеза [10].

Целью нашего исследования была оценка отдаленных церебральных последствий введения даларгина новорожденным белым крысам.

Материалы и методы

При постановке опытов руководствовались приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». В экспериментах использовали потомство белых крыс линии Вистар. Экспериментальные группы формировали путем расщепления выводков для нивелирования генетических межвыводковых различий. Формировали 3 группы: 1-я группа – «Интактный контроль» – животные, не подвергавшиеся каким-либо воздействиям в периоде новорожденности (n=21); 2-я группа – «Физиологический раствор» – животные, подвергавшиеся с 2 по 6 сутки жизни внутрибрюшному введению 0,1 мл растворителя – изотонического раствора хлорида натрия (n=22), 3-я группа – «Даларгин» – животные, которым с 2 по 6 сутки жизни внутрибрюшинно вводили пептид – агонист δ -/ μ -опиоидных рецепторов даларгин в дозе 100 мкг/кг в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия (n=22).

Пептид даларгин (Tyr – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) был синтезирован для исследования научно-производственным объединением ООО «Алмабион» (Россия), чистота пептида составляла 98,6 %.

У животных исследовали поведенческие реакции в возрастной динамике. «Вис на горизонтальной про-

волоке» осуществляли 10-суточные животные обоего пола, тест «Открытое поле» проводили у 30-суточных животных обоего пола. При анализе результатов исследования 10- и 30-суточных животных, не проводили разделение групп по полу, в связи с отсутствием гендерных отличий регистрируемых показателей. В «Приподнятый крестообразный лабиринт» помещали 60-суточных крыс-самцов.

После исследования поведенческих реакций, 60-суточных крыс-самцов выводили из эксперимента и проводили гравиметрические исследования полушарий мозга. На гистологических препаратах полушарий головного мозга, окрашенных азотнокислым серебром, с помощью компьютерной морфометрии на анализаторе изображения «МЕКОС – Ц» оценивали среднее количество ядрышек и среднюю суммарную площадь сечения ядрышек в ядрах нейронов II и V слоев неокортекса собственно теменной доли и поля CA1 гиппокампа, для оценки среднего количества ядрышек проводили подсчет в 100 нейронах каждой из исследуемых областей, у нейронов II слоя неокортекса и поля CA1 гиппокампа проводили исследование в 5 полях зрения, для нейронов V слоя – в 10 полях зрения. Также осуществляли кариометрию ядер нейронов в указанных зонах головного мозга. Морфометрия проводилась в 50 клетках каждой исследуемой области.

Обработку результатов экспериментов проводили с помощью стандартной программы Statistica 5.0. Различия между группами оценивали по t – критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$. Всего в эксперименте было использовано 65 животных.

Результаты и обсуждение

Пятикратное внутрибрюшинное введение изотонического раствора хлорида натрия в периоде новорожденности привело к достоверному (на 29 %) уменьшению времени виса 10-суточных животных в тесте «Вис на горизонтальной проволоке» (рисунок).

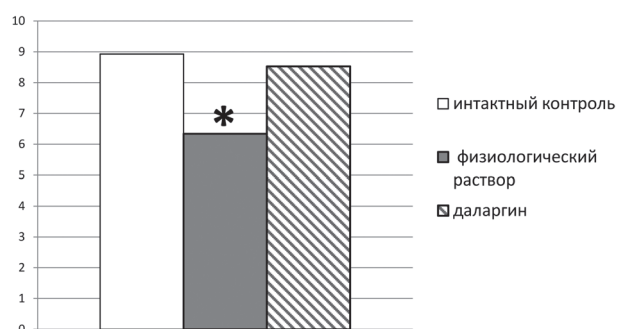


Рис. Продолжительность «виса на горизонтальной проволоке» (сек.) 10-суточных животных исследуемых групп. * – отличия достоверны по отношению к группе «Интактный контроль»

В то же время, пятикратное внутрибрюшинное введение новорожденным животным пептида даларгин не

приводило к достоверным отклонениям исследуемого параметра от группы интактного контроля (рисунок).

30-суточные животные, подвергнутые в неонатальном периоде пятикратному введению физиологического раствора, существенно отличались по поведенческим реакциям в тесте «Открытое поле» от группы интактного контроля (табл. 1). У животных группы «Физиологический раствор» мы зарегистрировали достоверное (в 4,4 раза) снижение количества посещенных центральных квадратов, что может указывать на повышенную тревожность и уменьшенную исследовательскую активность по сравнению с интактными животными [4]. Кроме того, достоверно (в 1,75 раза) увеличилось количество дефекаций при проведении теста. По данным литературы, это свидетельствует об усилении эмоциогенных вегетативных реакций при помещении животных в стрессовую ситуацию [4].

У 30-суточных животных, подвергнутых в неонатальном возрасте пятикратному введению даларгина, отличий поведенческих реакций от группы «Интактный контроль» в тесте «Открытого поля» выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Показатели поведенческих реакций 30-суточных животных в тесте «Открытое поле»

Исследуемые поведенческие реакции	Группа 1 «Интактный контроль» (n=21)	Группа 2 «Физиологический раствор» (n=22)	Группа 3 «Даларгин» (n=22)
Количество посещенных центральных квадратов	1,67±0,43	0,38±0,21* p=0,008	0,71±0,25
Количество посещенных периферических квадратов	80,6±6,24	82,88±6,05	91,83±7,06
Количество стоек	8,9±0,99	9,84±0,96	11,83±1,29
Суммарное время гриминга, сек.	10,33±1,56	8,97±1,39	10,21±2,4
Количество дефекаций (болюсы)	1,5±0,22	2,63±0,28* p=0,003	1,92±0,28

Примечание. * – отличия достоверны по отношению к группе «Интактный контроль».

При исследовании поведенческих реакций 60-суточных крыс-самцов в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», было выявлено достоверное уменьшение времени движения (на 31,5 %) и количества стоек (на 42,4 %) у животных группы «Физиологический раствор» (табл. 2). Таким образом, можно говорить о значительном снижении горизонтальной и вертикальной двигательной активности подопытных животных, перенесших в неонатальном периоде введение изотонического раствора хлорида натрия. Это свидетельствует о снижении исследовательской активности и возрастании уровня тревожности 60-суточных животных, подвергнутых в неонатальном возрасте хэндлингу и инъекции физиологического раствора [4].

Исследование поведенческих реакций животных группы «Даларгин» в приподнятом крестообразном

лабиринте не выявило достоверных отличий от интактных животных (табл. 2).

Таблица 2

Показатели поведенческих реакций 60-суточных крыс-самцов в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Исследуемые поведенческие реакции	Группа 1 «Интактный контроль» (n=12)	Группа 2 «Физиологический раствор» (n=13)	Группа 3 «Даларгин» (n=14)
Время бездействия, с	18,68±5,23	33,7±5,7	16,44±6,68
Время движения, с	77,57±6,14	53,12±5,71* p=0,01	79,75±10,12
Время, проведенное в открытых руках, с	34,37±12,48	40,12±12,28	45,04±12,72
Время, проведенное в закрытых руках, с	142,71±12,36	136,16±12,17	132,30±12,73
Количество заходов в открытые рукава	1,77±0,47	1,15±0,16	2,86±0,69
Количество заходов в закрытые рукава	2,23±0,46	1,46±0,17	3,07±0,6
Суммарное время гриминга, с	10,76±2,92	13,52±3,11	17,72±3,94
Количество свешиваний	1,54±0,72	0,69±0,25	4,0±0,97
Количество стоек	4,69±0,55	2,7±0,53* p=0,02	5,2±1,11
Количество дефекаций (болюсов)	2,92±0,4	4,0±0,48	1,93±0,37

Примечание. * – отличия достоверны по отношению к группе «Интактный контроль».

Таким образом, исследование поведенческих реакций у 10-, 30- и 60-суточных животных, подвергнутых неонатальному введению физиологического раствора, выявило существенные отклонения. Рыжавским Б.Я. (2009) также было показано существенное влияние неонатального инъектирования физиологического раствора на поведенческие реакции белых крыс 30-суточного возраста [8]. Неонатальное введение даларгина не вызвало отклонений в результатах поведенческих тестов от параметров интактных животных.

При анализе гравиметрических показателей 60-суточных крыс-самцов исследованных групп, было выявлено, что животные как группы «Физиологический раствор», так и группы «Даларгин» имели практически идентичное снижение массы тела по отношению к показателю интактного контроля. Отклонение было достоверным в группе «Даларгин» (табл. 3).

Таблица 3

Гравиметрические показатели 60-суточных крыс-самцов

Гравиметрические показатели	Группа 1 «Интактный контроль» (n=12)	Группа 2 «Физиологический раствор» (n=13)	Группа 3 «Даларгин» (n=14)
Масса тела, г	210,77±5,84	192,46±6,69	192,71±5,94* p=0,04
Абсолютная масса больших полушарий головного мозга	1287,69±10,45	1276,15±13,13	1248,57±12,40 * p=0,02
Относительная масса больших полушарий головного мозга, (мг/г)	6,16±0,14	6,71±0,20 * p=0,03	6,56±0,21

Примечание. * – отличия достоверны по отношению к группе «Интактный контроль».

У животных, подвергнутых в периоде новорожденности введению даларгина, наблюдалось снижение абсолютной массы полушарий головного мозга. Поскольку показатели массы тела и массы мозга снижались пропорционально, относительная масса полушарий головного мозга животных этой группы не отличалась от интактного контроля. У животных группы «Физиологический раствор» относительная масса полушарий головного мозга была достоверно выше контрольного параметра (табл. 3).

При морфологическом исследовании головного мозга, у 60-суточных животных, перенесших в раннем постнатальном периоде введение изотонического раствора хлорида натрия, было выявлено достоверное уменьшение площади сечения ядер нейронов, снижение количества ядрышек и их суммарной площади в ядрах нейронов поля СА1 гиппокампа. В ядрах нейронов II и V слоев неокортекса собственно теменной доли у подопытных животных этой экспериментальной группы было зарегистрировано достоверное уменьшение количества ядрышек (табл. 4).

Таблица 4

Площадь ядер нейронов и состояние ядрышкового аппарата неокортекса собственно теменной доли мозга и поля СА1 гиппокампа у 60-суточных крыс-самцов

Морфометрические показатели	Группа 1 «Интактный контроль» (n=12)	Группа 2 «Физиологический раствор» (n=13)	Группа 3 «Даларгин» (n=14)
II слой неокортекса собственно теменной доли			
Средняя площадь ядра нейрона, мкм ²	59,16±2,46	60,12±2,33	59,91±1,59
Среднее число ядрышек в ядре нейрона	1,69±0,03	1,44±0,04* p=0,00001	1,68±0,04
Средняя суммарная площадь ядрышек в ядре нейрона, мкм ²	2,95±0,14	2,73±0,1	2,87±0,15
V слой неокортекса собственно теменной доли			
Средняя площадь ядра нейрона, мкм ²	105,78±2,69	110,3±3,51	101,21±2,23
Среднее число ядрышек в ядре нейрона	1,12±0,008	1,05±0,005* p=0,000003	1,05±0,006* p=0,000001
Средняя суммарная площадь ядрышек в ядре нейрона, мкм ²	4,72±0,13	4,41±0,2	4,86±0,13
поле СА1 гиппокампа			
Средняя площадь ядра нейрона, мкм ²	38,78±1,56	30,25±1,26* p=0,0008	38,29±2,06
Среднее число ядрышек в ядре нейрона	2,01±0,03	1,76±0,02* p=0,000001	2,04±0,02
Средняя суммарная площадь ядрышек в ядре нейрона, мкм ²	2,9±0,16	2,29±0,08* p=0,004	2,94±0,08

Примечание. * – отличия достоверны по отношению к группе «Интактный контроль».

Морфометрические показатели группы «Даларгин» были практически идентичны аналогичным параметрам интактного контроля. При анализе препаратов полушарий мозга, окрашенных азотнокислым серебром, у животных группы «Даларгин» было выявлено лишь одно достоверное отклонение: снижение количества ядрышек в ядрах нейронов V слоя неокортекса собственно теменной доли.

Таким образом, введение физиологического раствора в раннем постнатальном периоде вызывало существенные изменения морфофункциональных показателей головного мозга белых крыс. По-видимому, выявленные отклонения являются следствием эмоционально-болевого стресса из-за хэндлинга и процедуры внутрибрюшинного инъектирования. В то же время, у животных, которые также подвергались эмоционально-болевого стрессу в результате инъекций даларгина, отклонения носили менее выраженный характер. Животные группы «Даларгин» по исследуемым показателям приближались к параметрам интактного контроля. Возможно, выявленная закономерность является отражением стресс-протекторного эффекта агониста δ/μ -опиоидных рецепторов даларгина [7].

Выводы

1. Введение даларгина с 2 по 6 сутки жизни в дозе 100 мкг/кг не вызывало изменений исследованных поведенческих реакций 10-, 30- и 60-суточных белых крыс по сравнению с интактным контролем. Поведенческие отклонения, выявленные у белых крыс, подвергнутых с 2 по 6 сутки жизни инъектированию растворителя (изотонического раствора хлорида натрия), у животных, получавших даларгин, не выявлялись.

2. Внутрибрюшинное введение даларгина с 2 по 6 сутки жизни в дозе 100 мкг/кг приводило к достоверному уменьшению у 60-суточных крыс-самцов среднего количества ядрышек в ядрах нейронов V слоя неокортекса собственно теменной доли головного мозга, по сравнению с интактным контролем. У 60-суточных животных, получавших даларгин, отсутствовало снижение количества ядрышек в нейронах II слоя неокортекса собственно теменной доли и поля СА1 гиппокампа, а также уменьшение морфометрических параметров ядер и ядрышек в нейронах поля СА1 гиппокампа, выявленные у 60-суточных животных, подвергнутых с 2 по 6 сутки жизни инъектированию растворителя (изотонического раствора хлорида натрия).

3. Воздействие даларгина существенно нивелировало отдаленные морфофункциональные церебральные последствия процедуры инъектирования в неонатальном периоде онтогенеза белых крыс.

Литература

1. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе // Fundamental research. – 2011. – № 12. – С. 704-707.
2. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 26-31.
3. Воронина Т.А., Аляутдин Р.Н., Петров В.Е. Направленный транспорт лекарственных веществ в мозг с помощью нанотранспортных систем // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 17-24.
4. Григорьев Н.Р., Баталова Т.А., Кириченко Е.Ф. и соавт. Типологические особенности поведения крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 8. – С. 817-826.

5. Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Курзанов А.Н. Дозозависимые эффекты даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 50-52.

6. Зозуля А.А., Мешавкин В.К., Топоров А.В. и соавт. Анксиолитическое действие даларгина на поведение крыс в конфликтном тесте Вогеля и приподнятом крестообразном лабиринте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 211-214.

7. Назаров И.П., Артемьев С.А. Состояние эндокринного гомеостаза и его коррекция стресс-протекторами у детей с тяжелой ожоговой травмой // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 1. – С. 52-54.

8. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – Хабаровск, 2009. – 278 с.

9. Слепушкин В.Д., Николаев А.А. Использование даларгина в отечественной онкологии // Палли-

ативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 5-10.

10. Шмаков А.Н., Данченко С.В., Касымов В.А. Даларгин в интенсивной терапии детей в критических состояниях // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 41-44.

11. Щепилова О.В., Томилка Г.С., Лебедько О.А. и соавт. Биохимические критерии в оценке эффективности применения даларгина в комплексной терапии больных гепатитом А // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 25-27.

12. Chao D., Bazy-Asaad A., Balboni G., et al. Activation of DOR attenuates anoxic K⁺ derangement via inhibition of Na⁺ entry in mouse cortex // Cereb. Cortex. – 2008. – Vol. 18. – P. 2217-2227.

13. Pamenter M.E., Buck L.T. delta-Opioid receptor antagonism induces NMDA receptor-dependent excitotoxicity in anoxic turtle cortex // J. Exp. Biol. – 2008. – Vol. 211, № 21. – P. 3512-3517.

Literature

1. Bebyakova N.A., Levitskiy S.N., Shabalina I.A. Influence of dalargin structural modification on the vasoactive peptide under acute stress // Fundamental research. – 2011. – № 12. – P. 704-707.

2. Belousova E.A., Bulgakov S.A. Drugs – ligands of opioid receptors and their appliance in gastroenterology // Pharmateca. – 2011. – № 2. – P. 26-31.

3. Voronina T.A., Alyautdin R.N., Petrov B.E. Targeted transport of drugs in the brain with nanotransport systems // Molecular medicine. – 2008. – № 4. – P. 17-24.

4. Grigoriev N.P., Batalova T.A., Kirichenko E.F., et al. Typological peculiarities of rat behaviour // Russian journal of physiology in the name of Sechenov I.M. – 2007. – Vol. 93, № 8. – P. 817-826.

5. Zabolotskih I.B., Chupirin S.V., Kurzanov A.N. Dose-dependent effects of dalargin in anaesthesiology and intense care // Journal of intensive care. – 2002. – № 4. – P. 50-52.

6. Zozulya A.A., Meshavkin V.K., Toporov A.V. and others. Anxiolitic action of dalargin on rats behaviour in the Vogel conflict test and elevated plus-maze test // Bulletin of experimental biology and medicine. – 1999. – Vol. 127, № 2. – P. 211-214.

7. Nazarov I.P., Artemyev S.A. Condition and correction with stress-protectors of endocrine homeostasis in

children with severe burn injuries // Anaesthesiology and intensive care. – 2007. – № 1. – P. 52-54.

8. Ryzhavskii B.Ya. Brain development: postponed influence of uncomfortable development conditions. 3rd publication. – Khabarovsk: FESMU publishing house, 2009. – P. 278.

9. Slepushkin V.D., Nikolayev A.A. Dalargin in Russian oncology // Palliative Medicine and Rehabilitation. – 2004. – № 1. – P. 5-10.

10. Shmakov A.N., Danchenko S.V., Kasimov V.A. Dalargin in intensive care of children critical conditions // Baby medicine North-West. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 41-44.

11. Shepilova O.V., Tomilka G.S., Lebedko O.A., et al. Biochemical criteria in dalargin efficiency estimation in complex therapy of hepatitis A // Far Eastern Medical Journal. – 2008. – № 3. – P. 25-27.

12. Chao D., Bazy-Asaad A., Balboni G., et al. Activation of DOR attenuates anoxic K⁺ derangement via inhibition of Na⁺ entry in mouse cortex // Cereb. Cortex. – 2008. – Vol. 18. – P. 2217-2227.

13. Pamenter M.E., Buck L.T. delta-Opioid receptor antagonism induces NMDA receptor-dependent excitotoxicity in anoxic turtle cortex // J. Exp. Biol. – 2008. – Vol. 211, № 21. – P. 3512-3517.

Координаты для связи с авторами: Симанкова Анна Александровна – преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, тел. +7-962-229-12-26, e-mail: annasimmankova@mail.ru; Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru.

