

регенеративної нерва при ішемічних пошкодженнях тканин кінцівок.

Картина регенерації периферійного нерва при хронічній венозній гіпертензії була близька до нормальної регенерації. Через 14 діб після операції в ділянках шовного з'єднання кінців перетнутого стовбура спостерігається близька до типової картина початкових етапів формування регенеративної нерви. В сполучній тканині, яка оточує зону шва, видно патологічно розширені капіляри з ділянками мікротромбозу. Подекуди окремі еритроцити виходять за межі судин, є також зони неупорядкованого фібрину з включеннями макрофагів та нейтрофілів. Частина молодих аксонів має направлену орієнтацію і досягає периферійного відривка нерва. На всіх етапах регенерації спостерігається направлена регенерація аксонів до дистального відділу. На 90 добу вони складають 3/4 від загальної їх кількості у проксимальній культі. В новоутвореній сполучній тканині спостерігаються підвищена кількість елементів гемомікроциркуляторного русла з проявами компенсаторного розширення, але без їх диференціації.

Про достатній рівень іннервації м'яза свідчать збереження частиною терміналей нервових волокон значного розміру, зростання площі підшових рухових пляшок та окре-

мі прояви термінального спрутингу з виникненням додаткових ультратермінальних гілочок. Все це відповідає проявам нормальної регенерації і свідчить про те, що в умовах венозної гіпертензії вона можлива, але поступається тій, яка спостерігається у тварин першої групи.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що венозна гіпертензія не є критичною умовою для регенерації. Разом з тим, за умов хронічної ішемії неможливо створити необхідні умови для регенерації і в клінічній практиці вона вимагає обов'язкового усунення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берснев В.П., Яковенко И.В., Семенютин В.Б., Кокин Г.С. Хирургическое лечение поврежденных нервов с учетом их кровотока и данных интраоперационной диагностики// Метод. рекомендации. – Л.: –1991. – 12 с.
2. Левицкий В.А., Юрах Е.М. Микроциркуляторное русло периферических нервов и его потенциальные резервы// Научно-технический прогресс, охрана окружающей среды, фундаментальные проблемы медицины и биологии. Тез. докл. – Полтава. – 1988. – с. 204-205.
3. Флебология. Под редакцией В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 66с.
4. Isac M., Isac R., Garilescu I. et al. Reactivity of fast and slow skeletal muscle after denervation: comparison with muscular dystrophies// J. Muscle Res. Cell. Motil. – 1992. – V.13, № 2. P. 236-237.

Посохова К.А., Лебедева Т.А.

БЛОКАТОРИ NO-СИНТЕАЗИ ЗМЕНШУЮТЬ ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ПРИ ГОСТРОМУ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

БЛОКАТОРИ NO-СИНТЕАЗИ ЗМЕНШУЮТЬ ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ПРИ ГОСТРОМУ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА – Лікувально-профілактична активність глутаргіну при адреналіновій міокардіодистрофії, ймовірно, зв'язана з його здатністю стимулювати синтез оксиду азоту, оскільки введення тваринам глутаргіну в поєднанні з блокаторами NO-синтеази (неселективної дії – N-нітро-L-аргініном чи селективної дії – аміногуанідином) супроводжується зменшенням його позитивного впливу на показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи, активність мітохондріального ферменту цитохромоксидази та вміст сечовини у сироватці крові.

БЛОКАТОРЫ NO-СИНТЕАЗЫ УМЕНЬШАЮТ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА ПРИ ОСТРОМ АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА – Лечебно-профилактическая активность глутаргина при адреналиновой миокардиодистрофии, вероятно, связана с его способностью стимулировать синтез оксида азота, поскольку введение животным глутаргина в комбинации с блокаторами NO-синтеаза (неизбирательного действия – N-нитро-L-аргинином или избирательного действия – амингуанидином) сопровождается уменьшением его положительного влияния на показатели процессов липидной перекисаации, антиоксидантной системы, цитохромоксидазы митохондрий и количество мочевины в крови.

NO-SYNTHASE INHIBITORS DECREASE POSITIVE INFLUENCE OF GLUTARGINE AT ACUTE ADRENALINE INJURY OF MYOCARDIUM – The prophylactic-cure activity of glutargine at adrenaline myocardiodystrophy is, probably, related to its ability to stimulate nitric oxide synthesis. Such a conclusion has been supported by the results of combined injections of NO-synthase inhibitors (nonselective – N-nitro-L-arginine or iNOS selective inhibitor – aminoguanidine) with glutargine before the myocardial injury. As a result the decrease of the glutargine positive influence on lipid peroxidation processes, the activity and content of the antioxidant system components, the activity of the mitochondrial cytochrome oxydase enzyme and the level of blood serum urea has been revealed.

Ключові слова: оксид азоту, глутаргін, N-нітро-L-аргінін, аміногуанідин, адреналін, міокардіодистрофія, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, ферменти мітохондрій.

Ключевые слова: оксид азота, глутаргин, N-нитро-L-аргинин, амингуанидин, адреналин, миокардиодистрофия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, ферменты митохондрий.

Key words: nitric oxide, glutargine, N-nitro-L-arginine, aminoguanidine, adrenaline, myocardiodystrophy, lipids peroxidation, antioxidant system, mitochondrial enzymes.

ВСТУП Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що L-аргініну-L-глутамат, або глутаргін (ВАТ „Здоров'я”, Харків), має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, антиагрегантні, антигіпоксичні та детоксикаційні властивості [2, 19, 20, 5]. Відомо, що наявний у його складі L-аргінін є прекурсором синтезу оксиду азоту (NO) – біологічного медіатора, який залучений до регуляції метаболічних процесів у різних системах організму, зокрема у серцево-судинній [18, 11, 14, 7, 25, 23]. Відомо, що попередник синтезу NO L-аргінін та комплексний аргініновмісний препарат глутаргін проявляють лікувально-профілактичний ефект при гострій гіпоксії міокарда [15, 16], а неселективний блокатор NO-синтеази N-нітро-L-аргінін та селективний блокатор її індукційної ізоформи аміногуанідин погіршують перебіг цієї патології [15]. Можна припустити, що протекторні властивості глутаргіну при гострій адреналіновій міокардіодистрофії реалізуються і через активацію утворення NO. Для перевірки цієї тези нами здійснене вивчення ефективності поєданого використання глутаргіну з блокаторами синтезу NO при адреналіновій міокардіодистрофії.

Мета роботи – встановлення впливу глутаргіну (L-аргініну-L-глутамату) при його поєданому застосуванні з блокаторами NO-синтеази N-нітро-L-аргініном та аміногуанідином на перебіг гострого адреналінового ушкодження міокарда та з'ясування ролі оксиду азоту в реалізації кардіоцитопротекторної дії глутаргіну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Дослідження проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170 – 200 г, яких утримували на звичайному харчовому, температурному та світловому режимах віварію. Тваринам першої серії перед моделюванням гострої адреналіновій міокардіодистрофії

(АМД) упродовж 7 днів щоденно вводили глутаргін ("Здоров'я", Україна, по 45 мг/кг маси щура внутрішньоочеревинно). Тваринам II та III серій поряд із глутаргіном вводили відповідно блокатор синтезу оксиду азоту неселективної дії N-нітро-L-аргінін ("Oldrich. Chem. Co.", Англія, по 10 мг/кг маси тварини) та селективний блокатор індуцибельної NO-синтетази аміногуанідин (ООО "Химлабораторреактив", Київ, по 10 мг/кг маси) внутрішньоочеревинно щоденно, протягом 7 днів. Контролем слугували інтактні щури. Адреналінову міокардіодистрофію моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна з розрахунку 1 мг/кг [12]. Дослідження біохімічних показників проводили через 1 і 24 розвиту год АМД, що відповідає початку та максимуму процесів некрозоутворення [12]. У гомогенатах міокарда визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБП) [1], гідроперексидів ліпідів (ГПЛ) [4], кількість відновленого глутатіону (Г-SH) [24], активність супероксиддисмутази (СОД) [21], каталази (КТ) [13], цитохромоксидази (ЦХО) [9], у сироватці – вміст сечовини (одного із кінцевих продуктів метаболізму NO) за стандартним набором (ООО НПП „Філісид діагностика", Україна). Про вміст NO у гомогенатах міокарда робили висновки за кількістю його стабільного метаболіту нітрит-аніону (NO₂-) [22]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel XP, використовуючи критерій t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що при АМД у міокарді білих щурів знижується вміст NO₂-: через 1 год – на 20 %, 24 год – на 29 %, що, ймовірно, пов'язано із порушенням його синтезу та посиленням процесів інактивації в умовах гіпоксії [18, 17]. Зниження вмісту NO₂- супроводжується накопиченням у серці продуктів перекисної деградації ліпідних компонентів мембран кардіоміоцитів. Так, вміст ГПЛ та ТБП зростає у різні термі-

ни АМД, відповідно: на 48 і 76 % (1 год), на 59 і 89 % (24 год) (табл.). Активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) під впливом надлишкової кількості катехоламінів, за даними літератури [3, 12, 8], є характерною ланкою uszkodження серця. При окисленні адреналіну в адренохром утворюється семіхінон адреналіну, який може переносити електрон на кисень і, таким чином, генерувати супероксидний аніон-радикал – важливий індуктор ПОЛ клітинних мембран [3, 12, 8]. Одночасно, як встановлено у наших дослідях, у серці спостерігається достовірне підвищення активності антиоксидантних ферментів. Так, через 1 год АМД активність СОД та КТ зростає, відповідно, на 51 і 39 %, а через 24 год – на 78 і 87 % (табл.). Компенсаторне напруження антиоксидантної системи зв'язане, за даними О.О. Маркової [12], із необхідністю забезпечення захисту міокарда від активних форм кисню. Разом з тим, у гомогенатах міокарда відбувається зменшення вмісту Г-SH: через 1 і 24 год, відповідно, на 13 і 20 % (табл.). Активність мітохондріального ферменту ЦХО знижується: через 1 год – на 19 %, 24 год, – 25 % (табл.). У сироватці крові зростає кількість сечовини через 1 і 24 год, відповідно, на 52 і 99 %, що може свідчити про посилену деградацію клітинних та субклітинних мембран кардіоміоцитів і розвиток азотемії, продукти якої знешкоджуються у циклі уреогенезу [5].

Як свідчать отримані результати, під впливом глутаргіну у міокарді на тлі повної нормалізації рівня нітрит-аніону відбувається пригнічення процесів peroкислення мембранних ліпідів. Так, кількість ТБП і ГПЛ знижується, відповідно, на 38 і 26 % (1 год), 37 і 28 % (24 год) (табл.). Це супроводжується зниженням активності СОД на 28 і 34 % та активності КТ – на 25 і 33 %, а також зростанням вмісту Г-SH – на 22 і 25 %, відповідно, на 1 і 2 стадіях АМД (табл.), причому активність ферментів антиоксидантного захисту та вміст відновленого глутатіону в цих тва-

Таблиця. Деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тварин з адреналіновою міокардіодистрофією на тлі введення глутаргіну та глутаргіну з N-нітро-L-аргініном чи аміногуанідином (M±m, n=6)

Показники	NO ₂ ⁻ , мкмоль/кг	ТБП, ммоль/кг	ГПЛ, ум.од./г	КТ, кат/кг	СОД, ум.од./кг	Г-SH, ммоль/кг	ЦХО, ммоль/(кг·хв)	Сечовина, ммоль/л	
Контроль	2,03±0,10	2,20±0,10	4,46±0,02	2,74±0,10	1,75±0,09	4,12±0,06	10,33±0,06	3,20±0,14	
АМД	1 год	1,62±0,07*	3,87±0,06*	6,58±0,08*	3,82±0,02*	2,63±0,11*	3,59±0,06*	8,37±0,05*	4,86±0,16*
	24 год	1,45±0,06*	4,16±0,02*	7,10±0,04*	5,12±0,03*	3,12±0,10*	3,29±0,06*	7,79±0,04*	6,38±0,36*
АМД+глутаргін	1 год	2,02±0,05**	2,41±0,07**	4,90±0,04**	2,88±0,05**	1,91±0,08**	4,37±0,05**	10,07±0,02**	6,55±0,15**
	24 год	1,97±0,04**	2,62±0,11**	5,12±0,05**	3,44±0,02**	2,07±0,10**	4,14±0,05**	9,78±0,03**	8,44±0,26**
АМД+глутаргін+ N-нітро-L-аргінін	1 год	1,49±0,07***	3,00±0,08***	5,55±0,09***	3,82±0,02***	2,69±0,09***	3,59±0,06***	8,81±0,04***	5,73±0,45
	24 год	1,42±0,04***	3,16±0,07***	5,83±0,07***	4,38±0,06***	2,86±0,11***	3,01±0,14***	8,64±0,06***	7,00±0,31***
АМД+глутаргін+ аміногуанідин	1 год	1,69±0,07***	2,78±0,08***	5,38±0,03***	3,43±0,02***	2,29±0,11***	3,91±0,11***	9,07±0,05***	5,81±0,17***
	24 год	1,66±0,08***	2,97±0,12	5,58±0,03***	4,03±0,07***	2,57±0,11***	3,60±0,05***	9,03±0,05***	7,69±0,32

Примітка. Різниця достовірна: * – щодо контролю, ** – щодо АМД, *** – щодо АМД + глутаргін.

рин досягають рівня відповідних показників інтактних тварин. Зростає також активність ферменту ЦХО через 1 та 24 год АМД, відповідно, на 20 та 26 % (табл.), що сприяє максимально раціональному споживанню кисню тканиною [10, 17]. У сироватці крові під впливом глутаргіну продовжує зростати кількість сечовини через 1 і 24 год, відповідно, на 35 і 32 % (табл.). Це можна пояснити тим, що одним із шляхів біотрансформації L-аргініну, крім синтезу NO за участю NO-синтетази, є утворення сечовини [6]. L-аргінін та глутаргін, за даними літератури [5], попереджують розвиток продукційної азотемії, яка розвивається при АМД, активуючи процеси зв'язування аміаку в циклі уреогенезу. Крім того, глутаргін стимулює глутамінсинтезну реакцію [5] – зв'язування аміаку L-глутаматом з наступним утворенням глутаміну, який включається в процес синтезу сечовини.

Поєднане введення тваринам II та III серій глутаргіну з N-нітро-L-аргініном або аміногуанідином характеризується зниженням рівня NO₂- у міокарді, відповідно, на 27 і 17 % (через 1 год) та 28 і 16 % (через 24 год), порівняно з групою тварин, яким вводили лише глутаргін перед моделюванням АМД (тварини I серії) (табл.). У тварин II серії кількість ТБП і ГПЛ, порівняно з I серією, зростає через 1 год – на 24 і 13 %, через 24 год – на 21 і 14 %, відповідно. При поєднаному введенні глутаргіну та аміногуанідину вміст ТБП і ГПЛ, порівняно з I групою тварин, також зростає, але меншою мірою: на 15 і 10 % та на 14 і 9 % відповідно до термінів дослідження (табл.). Вказані зміни супроводжуються підвищенням активності СОД та КТ: у тварин II серії – на 41 і 33 % (1 год), на 38 і 27 % (24 год), а у тварин III серії – на 20 і 19 % (1 год) та на 24 і 17 % (24 год), відповідно (табл.). При застосуванні інгібіторів NO-синтетази з глута-

ргіном спостерігається достовірне зменшення пулу Г-SH на обидвох стадіях розвитку АМД, порівняно з тваринами I серії: відповідно, на 18 і 27 % – у II серії та на 11 і 13 % – у III серії. При введенні N-нітро-L-аргініну чи аміногуанідину з глутаргіном спостерігаються також негативні зміни у функціонуванні електронно-транспортного ланцюга мітохондрій: пригнічення активності ЦХО – на 13 і 10 % (1 год), на 12 і 8 % (24 год) (табл.). Зниження активності ЦХО може розцінюватися як часткова блокада кінцевої ланки переносу електронів по дихальному ланцюгу з обмеженням утворення макроергічних сполук [10]. У тварин II серії кількість сечовини у сироватці крові, порівняно з тваринами I серії, зменшується через 1 год – на 13 %, через 24 год – на 17 %, у тварин III серії – на 11 і 9 %, відповідно (табл.). Отже, на тлі блокади синтезу NO антиоксидантний ефект глутаргіну, який проявляється зменшенням азотемії та реалізується через активацію синтезу сечовини, істотно слабшає.

ВИСНОВКИ 1. Адреналінова міокардіодистрофія на різних стадіях свого розвитку (1 і 24 год) супроводжується зниженням вмісту нітрит-аніону, активацією процесів перекисного окислення ліпідів, різноспрямованими змінами компонентів системи антиоксидантного захисту (зростання активності супероксиддисмутази і каталази та виснаження пулу відновленого глутатіону), зменшенням активності цитохромоксидази мітохондрій у міокарді та зростанням кількості сечовини у сироватці крові.

2. Глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) при гострій адреналіновій дистрофії міокарда має лікувально-профілактичну дію, що проявляється істотним зменшенням процесів ліпідної пероксидації, відновленням активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, активності цитохромоксидази мітохондрій у серцевому м'язі, зростанням кількості сечовини у сироватці крові та супроводжується нормалізацією синтезу оксиду азоту.

3. Протекторна активність глутаргіну при гострій адреналіновій дистрофії міокарда певною мірою зв'язана з його здатністю відновлювати синтез оксиду азоту, оскільки поєднане повторне профілактичне введення тваринам перед адреналіновою міокардіодистрофією разом з глутаргіном блокаторів NO-синтетази (N-нітро-L-аргініну або аміногуанідину) помітно зменшує його позитивний вплив на метаболічні процеси у серці. Ступінь гальмування позитивного впливу глутаргіну при гострій міокардіодистрофії вищий при його комбінованому застосуванні з неселективним блокатором NO-синтетази N-нітро-L-аргініном.

4. Проведені експериментальні дослідження свідчать про доцільність корекції глутаргіном метаболічних порушень, які виникають при гострій гіпоксії міокарда, що є підґрунтям для подальшого вивчення властивостей препарату з метою розширення показань для його клінічного застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.

2. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргина в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 85-89.

3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.

4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.

5. Глутаргін – механізм реалізації антиоксидантних фармакологічних властивостей при гострих і хронічних ураженнях печінки / Ю.В. Меркулова, Л.О. Чайка, О.Н. Гомон і ін. // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 91-98.

6. Граник В.Г. Метаболизм L-аргинина // Химико-фармацевт. журнал. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 3-20.

7. Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту у клінічній практиці / Т.В. Звягіна, І.М. Дьяков, О.О. Губанова, А.А. Кривошій // Ліки. – 2002. – № 3-4. – С. 55-59.

8. Карнаух Е.В., Киричок Л.Т. Патогенетичний аспект кардіопротекторної дії антистресових засобів // Ліки. – 1999. – № 2. – С. 7-11.

9. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.

10. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // БЭБИМ. – 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244-254.

11. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 1. – С. 49-55.

12. Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 152 с.

13. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

14. Петренко Ю.М., Шашурин Д.А., Титов В.Ю. Новые источники оксида азота, их возможная физиологическая роль и значение // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 72-80.

15. Посохова К.А., Лебедева Т.А. Вплив L-аргініну, N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину на метаболічні процеси в ушкодженному адреналіном міокарді // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 141-145.

16. Посохова К.А., Лебедева Т.А. Эффективность L-аргинину та глутаргину при адреналіновому ушкодженні міокарда в експерименті // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 44-48.

17. Савченкова Л.В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома // Укр. мед. альманах. – 1998. – № 1. – С. 90-98.

18. Соловйов А.І., Стефанов О.В. Терапевтичні донори оксиду азоту: клітинні механізми дії та перспективи клінічного застосування // Ліки. – 1996. – № 5-6. – С. 50-54.

19. Фролов В.М. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективы лечебного применения // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 8 (136). – С. 5-6.

20. Чайка Л.О. Лікарські засоби на основі амінокислот – перспективний напрямок наукових розробок ДНЦЛЗ і виробництва фармацевтичної компанії «Здоров'я» // Збірник наук.-практ. конференції „Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки”. – Харків, 2003. – С. 10-16.

21. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.

22. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. David, J. Glogowski et al. // Analyt. Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.

23. Effect of L-Arginine on overhydration and ultrastructure preservation of rat's heart exposed to cold cardioplegic ischaemia / P. Okonski, S. Szram, M. Banach et al. // Ann. Transplant. – 2003. – V. 8, № 2. – P. 57-62.

24. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.

25. Role of the nitric oxide pathway on ischemia-reperfusion injury in an isolated perfused guinea pig heart / E. Oz, G. Arsakay, S. Dincer et al. // Gen. Pharmacol. – 2000. – V. 34, № 1. – P. 3-7.