

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.276.2/.4.03:617.52-002.36

Платонова В.В., Севбитов А.В., Шакарьянц А.А., Дорофеев А.Е.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТА ДАЛАРГИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава РФ, 119991, Москва

Пациенты с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области испытывают иммунодепрессию на хирургическом этапе лечения, что может неблагоприятно сказаться на их реабилитации. Исследуется возможность применения препарата Даларгин в комплексном лечении пациентов в послеоперационном периоде. В экспериментальном исследовании были определены звенья иммунитета, на которые воздействует препарат. После этого в клинической практике Даларгин был применён у пациентов со среднетяжёлым течением заболевания. Доказаны иммуномодулирующие свойства Даларгина, которые действуют на различные фракции субпопуляций лимфоцитов и проявляются в виде снижения исходно высоких и повышения исходно низких показателей, что имеет важное значение при лечении больных одонтогенными флегмонами, особенно при тяжёлом течении заболевания.

Ключевые слова: одонтогенные флегмоны; иммунитет; гнойная хирургия; челюстно-лицевая область.

Для цитирования: Платонова В.В., Севбитов А.В., Шакарьянц А.А., Дорофеев А.Е. Экспериментально-клиническое обоснование лечения больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области с использованием в комплексной терапии препарата «Даларгин». Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(5): 293-296. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-293-296>

Platonova V.V., Sevbitov A.V., Shakaryants A.A., Dorofeev A.E.

THE EXPERIMENTAL CLINICAL SUBSTANTIATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ODONTOGENIC PHLEGMON OF MAXILLOFACIAL AREA USING DELARGIN IN COMPLEX THERAPY

The Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of Minzdrav of Russia, 119991, Moscow, Russia

The patients with odontogenic phlegmon of maxillofacial area suffer from immune depression at the surgical stage of treatment that can unfavorably affect their rehabilitation. The study analyzes possibility of application of medication Dalargin in complex treatment of patients during post-operation period. The experimental study established components of immune system affected by medication. Thereupon, Dalargin was applied in clinical practice of treatment of patients with course of disease of average severity. The study proved immunomodulatory characteristics of Dalargin effecting various fractions of sub-populations of lymphocytes and manifesting by way of decreasing of initially high indices and increasing of initially low indices that is of great importance during treatment of patients with odontogenic hormones, especially in case of severe course of disease.

Key words: odontogenic phlegmon; immunity; contaminated surgery; maxillofacial area.

For citation: Platonova V.V., Sevbitov A.V., Shakaryants A.A., Dorofeev A.E. The experimental clinical substantiation of treatment of patients with odontogenic phlegmon of maxillofacial area using Dalargin in complex therapy. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 63(5): 293-296. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-293-296>

For correspondence: Dorofeev A.E. assistant of the chair of propaedeutics of stomatological diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University", e-mail: aedorofeev@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 26.12.2017
Accepted 16.01.2018

Гнойные поражения мягких тканей челюстно-лицевой области, как и прежде, находятся в центре внимания хирургов-стоматологов, так как несмотря на

значительный объём проводимых профилактических и лечебных мероприятий, роль осложнённого кариеса и пародонтита в их развитии остаётся значительной.

Кроме того, увеличивается число тяжело протекающих и атипичных форм данной патологии, что часто представляет угрозу для жизни пациентов. Многообразие причинно-следственных связей, обуславливаю-

Для корреспонденции: Дорофеев Алексей Евгеньевич, ассистент каф. пропедевтики стоматологических заболеваний; e-mail: aedorofeev@mail.ru

ших этот факт, связано с социальными, экологическими условиями, снижением на этом фоне антиинфекционной резистентности макроорганизма, качественными изменениями биологических свойств гнойной флоры под влиянием необоснованного применения антибиотиков, гормональных средств и других лекарственных препаратов, снижающих иммунитет, увеличением числа сопутствующих заболеваний и высокой предрасположенностью населения к аллергии.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи, обоснованы основные принципы хирургического и медикаментозного лечения. Однако их эффективность всё ещё не обеспечивает в достаточной степени совокупный сомогенетический эффект, а направлены они в основном на восстановление факторного проявления острого воспаления. Возможно, этим объясняется многочисленность существующих в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии вариантов лечения указанной патологии.

С учётом вышесказанного представляется интересным включение в комплексную терапию гнойно-воспалительных заболеваний средств, которые оказывали бы широкий спектр противовоспалительного действия, имея в то же время специфическую направленность как на отдельные патогенетические звенья, так и на патологический процесс в целом. Одним из представителей данной группы медикаментозных средств является Даларгин – синтетический аналог регулярных пептидов [1].

Известно, что регуляторные пептиды выполняют важную роль в организме: регулируют деятельность гипофиза, контролирующего функции многих эндокринных желёз, влияют на механизмы восприятия болевых импульсов, деятельность сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, т. е. характеризуются широким спектром действия практически на все функции человеческого организма [2, 6].

Действие регуляторных пептидов может быть прямым (при влиянии на определённые рецепторы), а также опосредованным, когда они выступают в роли нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Именно этим объясняется всё многообразие их биологической активности [4, 5].

Даларгин – синтетический аналог регуляторных пептидов (лей-энкефалина) разработан в нашей стране. Он успешно прошёл клинические испытания в качестве противоязвенного средства. Экспериментальные и клинические испытания продемонстрировали широчайший спектр его биологической активности: препарат снижает артериальное давление, влияет на содержание катехоламинов при экспериментальном инфаркте миокарда, снижает избыточное поступление кальция в клетку, обладает антиоксидантной активностью и пр. [7, 9].

Одной из наиболее интересных сторон биологической активности Даларгина является его влияние на иммунологический статус. Он резко усиливает митотическую активность лимфоцитов периферической крови, стимулирует

бластогенез мононуклеарных клеток при снижении их пролиферативной активности и, наоборот, ингибирует ответ мононуклеаров при высоком уровне пролиферации. Препарат увеличивает в крови число Т-розеткообразующих клеток (Т-РОК), не влияя на общее количество лимфоцитов, т. е. обладает иммунорегуляторными свойствами. Под воздействием Даларгина установлено усиление хемотаксиса макрофагов и их фагоцитарной активности, возрастание митотической активности фибробластов и активация дегрануляции тучных клеток, ускорение созревания грануляционной ткани и процесса эпителизации [3, 8].

Всё вышперечисленное наглядно свидетельствует о широком спектре биологической активности Даларгина и возможной целесообразности его применения в челюстно-лицевой области при одонтогенных флегмонах.

Цель исследования – в ходе эксперимента выявить, на какие звенья иммунного ответа воздействует Даларгин.

Материал и методы. В клинической практике выбор иммунокорректирующего препарата обычно обусловлен либо его специфическим действием на то или иное нарушенное звено, либо широтой неспецифического отклика на ряд звеньев иммунитета, что в urgentной хирургии предпочтительнее.

В предварительных исследованиях было установлено, что у лиц с одонтогенными флегмонами наиболее значительные нарушения обнаружены в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов (Тх и Тс) и системе фагоцитоза. Первоочередной задачей перед применением Даларгина в клинике необходимо было выяснить, на какие звенья иммунного ответа у больных одонтогенными флегмонами он воздействует. Эти исследования проводили экспериментально (*in vitro*).

У больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области с легкой, средней и тяжелой степенью течения процесса (по 10 человек из каждой группы) взятую на исследование лейкоцитарную взвесь в концентрации $2 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл разливали по 0,1 мл в 12 пробирок.

В 1-ю пробирку добавляли 0,1 мл 0,6% взвеси эритроцитов барана в среде 199; во 2-ю – 0,05 мл телячьей сыворотки, инактивированной при 56°C и адсорбированной лейкоцитами человека с группой крови АВ0, и 0,1 мл 0,65% взвеси эритроцитов мыши линии СВА в среде 199; в 3-ю – 0,1 мл теofilлина. После термостатирования в течение 1 ч в пробирку добавляли 0,1 мл 0,6% взвеси эритроцитов быка. В 4-ю (контрольную) пробирку для определения процентного содержания теofilлинчувствительных, теofilлинрезистентных клеток вместо теofilлина добавляли среду 199. В остальные пробирки ингредиенты вводили соответственно 1, 2, 3 и 4-й пробиркам, но после предварительной инкубации лейкоцитарной суспензии в течение 30 мин с 0,1 мл Даларгина, разведённого до 10^{-6} и 10^{-8} мг/мл средой 199.

Препарат с РОК окрашивали в течение 4 мин красителем Мая–Грюнвальда.

При постановке теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) использовали 0,2% раствор НСТ на фосфатном буфере с рН 7,2.

Для определения фармазона в цитоплазме клеток препараты окрашивали 1% раствором метиленового синего (2 мин). Вычисляли процент положительных НСТ-клеток и цитологический показатель

Таблица 1

Определение звеньев иммунного ответа у пациентов с легкой степенью течения заболевания

Концентрация Даларгина	Иммунологические показатели					
	В-лимфоциты	Т-резистентные лимфоциты	Т-чувствительные лимфоциты	Т-лимфоциты	Е-РОК	ЦПА
10^{-8}	75,4 ± 3,5	16,7 ± 2,2	62,3 ± 6,8	11,7 ± 5,41	45,8 ± 5,3	1,33 ± 0,26
10^{-6}	73,7 ± 3,4	17,1 ± 2,8	64,5 ± 4,3	12,0 ± 3,2	49,8 ± 4,7	1,75 ± 0,05

Таблица 2
Определение звеньев иммунного ответа у пациентов со средней степенью течения заболевания

Концентрация Даларгина	Иммунологические показатели					
	В-лимфоциты	Т-резистентные лимфоциты	Т-чувствительные лимфоциты	Т-лимфоциты	Е-РОК	ЦПА
10 ⁻⁸	73,1 ± 3,8	16,7 ± 2,2	62,3 ± 6,8	11,7 ± 5,41	45,8 ± 5,3	1,33 ± 0,26
10 ⁻⁶	66,2 ± 2,1	12,3 ± 1,7	51,8 ± 3,3	13,4 ± 4,5	38,7 ± 3,1	0,88 ± 0,09

Таблица 3
Определение звеньев иммунного ответа у пациентов с тяжелой степенью течения заболевания

Концентрация Даларгина	Иммунологические показатели					
	В-лимфоциты	Т-резистентные лимфоциты	Т-чувствительные лимфоциты	Т-лимфоциты	Е-РОК	ЦПА
10 ⁻⁸	73,8 ± 9,6	15,6 ± 3,5	64,8 ± 7,3	7,7 ± 2,7	52,9 ± 6,8	1,6 ± 0,21
10 ⁻⁶	77,9 ± 6,4	13,2 ± 3,8	54,4 ± 5,9	28,4 ± 4,82	4,3 ± 6,2	0,7 ± 0,08

активности (ЦПА) по степени отложения фармазона в клетках до и после инкубации лейкоцитов (15 мин) при 37°C, а затем (15 мин) при комнатной температуре во влажной камере с двумя концентрациями Даларгина и без него.

В клинические исследования были включены 40 человек – 25 (62,5%) мужчин и 15 (37,5%) женщин: 17 (42,5%) со среднетяжелым течением воспаления и 23 (57,5%) с тяжелым его течением. Средний возраст пациентов варьировал от 30 до 50 лет.

Больных отбирали при исходно сниженном количестве Т-лимфоцитов и увеличении В-лимфоцитов, нарушении соотношения Тх/Тс, высоком ЦПА НСТ-теста.

У всех пациентов одновременно с исследованием иммунологических показателей реактивности проводили тестирование с высокими и низкими концентрациями Даларгина (10⁻⁶ и 10⁻⁸) для определения индивидуальной реакции на препарат. Увеличение показателей Е-РОК нейтрофилов, активность восстановления НСТ в лейкоцитах и моноцитах, повышение Т-чувствительных и Т-резистентных лимфоцитов в нагрузочных тестах являлись показателями к назначению препарата.

Даларгин назначали с момента получения данных иммунологического исследования в течение 5 дней по

2 раза в день, внутримышечно, из расчета 10 мг/кг массы. Одновременно с введением препарата проводилось общепринятое противовоспалительное и симптоматическое лечение. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием критерия Стьюдента и коэффициента корреляции.

Результаты. Результаты экспериментального исследования представлены в табл. 1 (легкая степень течения воспалительного процесса), табл. 2 (средняя степень

течения) и табл. 3 (тяжелая степень течения). Представленные данные изучения действия Даларгина свидетельствуют о том, что основным показанием для назначения препарата является увеличение в нагрузочных тестах показателей Е-РОК нейтрофилов и ЦПА восстановления НСТ в лейкоцитах периферической крови, а также повышение исходно низкого содержания Т- и В-лимфоцитов.

Кроме того, как видно из полученных в экспериментальных исследованиях данных, основным клиническим показанием для назначения Даларгина являются воспалительные заболевания со среднетяжелым и тяжелым течением воспалительного процесса, так как у пациентов с легкой степенью течения происходит саморегуляция иммунных показателей. Для предотвращения возможного «срыва» регуляторных механизмов восстановления иммунитета под воздействием Даларгина целесообразно проведение предварительных нагрузочных проб, особенно у пациентов с тяжелым течением вследствие большего истощения у них резервных сил организма.

Результаты лечения пациентов препаратом Даларгин представлены в табл. 4 и 5.

Как видно из табл. 4, по мере применения Даларгина у пациентов со средней тяжестью течения воспалительного процесса отмечается постепенное снижение относительно

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей у больных с течением заболевания средней тяжести

Иммунологический показатель	Значение показателя у практически здоровых	Значение исследуемого показателя в сутки наблюдения:			
		2-е	5-е	7-е	перед выпиской
Лейкоциты, абс.	4,3 – 7,5 · 10 ⁹ /л	10,6 ± 4,31 · 10 ⁹ /л	9,7 ± 5,3 · 10 ⁹ /л	9,1 ± 4,75 · 10 ⁹ /л	8,1 ± 3,67 · 10 ⁹ /л
Лимфоциты, абс., %	2,2 · 10 ⁹ /л, 28 ± 2,9	1,62 ± 3,14 · 10 ⁹ /л, 20,36 ± 1,54	1,8 ± 1,72 · 10 ⁹ /л, 22,73 ± 0,73	2,071 ± 2,43 · 10 ⁹ /л, 25,94 ± 1,5	25 ± 1,37 · 10 ⁹ /л, 31,15 ± 8,1
Т-лимфоциты (Е-РОК), абс., %	1,0–1,2 · 10 ⁹ /л, 58–67	0,5 ± 0,07 · 10 ⁹ /л, 51,2 ± 4,1	0,48 ± 0,01 · 10 ⁹ /л, 48,3 ± 5,6	0,44 ± 0,03 · 10 ⁹ /л, 44,4 ± 5,6	0,42 ± 0,003 · 10 ⁹ /л, 42,1 ± 4,7
Т-хелперы (теофиллинрезистентные), абс., %	0,7–0,85 · 10 ⁹ /л, 35–48	0,99 ± 0,03 · 10 ⁹ /л, 66,75 ± 7,31	0,97 ± 0,1 · 10 ⁹ /л, 64,7 ± 7,3	0,87 ± 0,03 · 10 ⁹ /л, 58,3 ± 7,7	0,79 ± 0,4 · 10 ⁹ /л, 53,1 ± 5,3
Т-супрессоры, абс., %	0,27–0,54 · 10 ⁹ /л, 18–25	0,13 ± 0,007 · 10 ⁹ /л, 8,7 ± 1,65	0,15 ± 0,001 · 10 ⁹ /л, 10,31 ± 1,87	0,2 ± 0,005 · 10 ⁹ /л, 15,6 ± 2,31	0,24 ± 0,007 · 10 ⁹ /л, 26,5 ± 2,4
Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)	1,4–2	7,7	6,3	3,7	2,0
В-лимфоциты (М-РОК), абс., %	0,1–0,2 · 10 ⁹ /л, 5–7	0,3 ± 0,007 · 10 ⁹ /л, 15,3 ± 2,75	0,3 ± 0,015 · 10 ⁹ /л, 15,37 ± 3,03	0,2 ± 0,003 · 10 ⁹ /л, 13,7 ± 2,84	0,2 ± 0,015 · 10 ⁹ /л, 12,3 ± 1,41
Иммуноглобулин А, мг%	162 ± 18	76,5 ± 8,3	70,3 ± 5,3	67,1 ± 6,3	64 ± 4,11
Иммуноглобулин М, мг%	119 ± 18	84,3 ± 6,7	92,7 ± 10,1	98,2 ± 11,4	115,7 ± 17,1
Иммуноглобулин Е, мг%	1610 ± 42	1260 ± 11,4	1300 ± 0,7	1432 ± 17,4	1550 ± 17,1
ЦПА-НСТ-тест, усл. ед.	0,2	1,58 ± 0,3	1,44 ± 0,19	0,92 ± 0,15	0,85 ± 0,07

Динамика иммунологических показателей у больных с тяжелым течением болезни

Иммунологический показатель	Значение показателя у практически здоровых	Значение исследуемого показателя в сутки наблюдения:			
		2-е	5-е	7-е	перед выпиской
Лейкоциты, абс.	4,3–7,5·10 ⁹ /л	14,3 ± 4,8·10 ⁹ /л	13,7 ± 1,31·10 ⁹ /л	10,3 ± 4,6·10 ⁹ /л	7,4 ± 3,5·10 ⁹ /л
Лимфоциты, абс., %	2,2·10 ⁹ /л, 28 ± 2,9	1,18 ± 1,37·10 ⁹ /л, 14,76 ± 2,03	1,38 ± 1,41·10 ⁹ /л, 17,32 ± 1,74	1,6 ± 1,65·10 ⁹ /л, 20,3 ± 4,28	25 ± 1,37·10 ⁹ /л, 30,7 ± 11,9
T-лимфоциты (E-РОК), абс., %	1,0–1,2·10 ⁹ /л, 58–67	0,5 ± 0,01·10 ⁹ /л, 51,2 ± 6,25	0,4 ± 0,003·10 ⁹ /л, 48,27 ± 5,21	0,44 ± 0,008·10 ⁹ /л, 44,3 ± 5,21	0,42 ± 0,004·10 ⁹ /л, 42,1 ± 4,8
T-хелперы (теофиллинрезистентные), абс., %	0,7–0,85·10 ⁹ /л, 35–48	0,96 ± 0,003·10 ⁹ /л, 64,3 ± 7,5	0,93 ± 0,01·10 ⁹ /л, 62,5 ± 5,73	0,86 ± 0,003·10 ⁹ /л, 57,9 ± 6,3	1,3 ± 0,31·10 ⁹ /л, 54,4 ± 5,9
T-супрессоры, абс., %	0,27–0,54·10 ⁹ /л, 18–25	0,11 ± 0,0009·10 ⁹ /л, 7,7 ± 3,1	25,03 ± 0,003·10 ⁹ /л, 16,75 ± 3,8	0,29 ± 0,001·10 ⁹ /л, 19,8 ± 4,5	0,34 ± 0,01·10 ⁹ /л, 22,9 ± 3,6
Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)	1,4–2	8,3	3,7	2,9	2,3
В-лимфоциты (M-РОК), абс., %	0,1–0,2·10 ⁹ /л, 5–7	0,31 ± 0,006·10 ⁹ /л, 15,71 ± 3,48	0,29 ± 0,014·10 ⁹ /л, 14,84 ± 4,52	0,28 ± 0,014·10 ⁹ /л, 14,1 ± 3,8	0,26 ± 0,003·10 ⁹ /л, 13,2 ± 3,65
Иммуноглобулин А, мг%	162 ± 18	74 ± 6,11	86 ± 1,15	97,4 ± 6,4	135 ± 4,3
Иммуноглобулин М, мг%	119 ± 18	75,6 ± 4,3	89,4 ± 5,1	100,4 ± 7,4	115,7 ± 8,3
Иммуноглобулин Е, мг%	1610 ± 42	1041 ± 11,2	1138 ± 6,9	1308 ± 6,8	1480 ± 12,4
ЦПА-НСТ-тест, усл. ед.	0,2	1,6 ± 0,21	1,3 ± 0,31	0,89 ± 0,34	0,68 ± 0,05

исходных данных количества В-лимфоцитов, Т-хелперов, E-РОК, ЦПА, тогда как Т-чувствительная фракция возрастает. Из табл. 5 следует, что у больных с тяжелым течением воспаления на фоне лечения Даларгином наблюдается возрастание теофиллинчувствительной субпопуляции и снижение ЦПА-НСТ-теста. Представленные данные говорят о целесообразности использования Даларгина у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в качестве иммунокорректора.

Обсуждение. Таким образом, основной целью экспериментального исследования с препаратом Даларгин было определение, на какие звенья иммунного ответа он оказывает действие. При этом установлено, что показанием к применению препарата является снижение у больных с одонтогенными флегмонами активности Т-лимфоцитов, сочетанная недостаточность Т- и В-систем иммунитета и функциональной активности нейтрофилов.

Заключение. Использование препарата Даларгин по указанной схеме восстанавливает указанные нарушения. Однако во избежание у больных «срыва» компенсаторных механизмов иммунологической защиты назначать препарат лучше после проведения предварительных нагрузочных проб для определения индивидуальной чувствительности и ответной реакции на Даларгин. Однако если учесть тот факт, что Даларгин оказывает многофакторное воздействие на макроорганизм, предварительная постановка нагрузочных проб не является обязательной. Даже при отсутствии эффекта иммунологического воздействия препарат не оказывает отрицательного влияния на организм, а способствует коррекции деятельности систем организма, нарушенных воспалительным процессом, и заживлению операционной раны.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 5–10 см. REFERENCES)

1. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (3): 103-12.

3. Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В. Сравнительная эффективность фармакологического preconditionирования на основе даларгина и лития на модели гентамициновой нефротоксичности. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(1): 58-63.
4. Донцов А.В. Антиоксидантный эффект даларгина у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78(7): 3-6.

REFERENCES

1. Bulgakov S.A. Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years of experience in the use of the drug. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (3): 103-12. (in Russian)
2. Abbood A., Smadja C., Taverna M., Herrenknecht C. Hydrophilic interaction liquid chromatography for dalargin separation from its structural analogues and side products. *J. Chromatogr. A*. 2017; May 19; 1498: 155-62.
3. Cherpakov R.A., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.J., Likhvantsev V.V. Comparison of pharmacological renal preconditioning with dalargin and lithium ions in the model of gentamicin-induced acute renal failure. *Anesteziologya I Reanimatologiya*. 2015; 60(1): 58-63. (in Russian)
4. Dontsov A.V. The antioxidant effect of dalargin in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *Ekspierimetal'naya klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78(7): 3-6 (in Russian)
5. Eskandari S., Guerin T., Toth I., Stephenson R.J. Recent advances in self-assembled peptides: Implications for targeted drug delivery and vaccine engineering. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017(Feb); 110-11: 169-87.
6. Mazza M., Notman R., Anwar J., Rodger A., Hicks M., Parkinson G. et al. Nanofiber-based delivery of therapeutic peptides to the brain. *ACS Nano*. 2013; 26; 7(2): 1016-26.
7. Pinaeva O.G., Sazonova E.N., Lebed'ko O.A., Timoshin S.S. Correction of Negative Effect of Antenatal Hypoxia on Liver Tissue Homeostasis in Newborn Albino Rats with Opioid Peptides. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016 Dec; 162(2): 203-6.
8. Plotnikov E.Y., Grebenchikov O.A., Babenko V.A., Pevzner I.B., Zorova L.D., Likhvantsev V.V., Zorov D.B. Nephroprotective effect of GSK-3β inhibition by lithium ions and δ-opioid receptor agonist dalargin on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Toxicol. Lett.* 2013; 220 (3): 303-8.
9. Zupančič O., Rohrer J., Thanh Lam H., Griebinger J.A., Bernkop-Schnürch A. Development and in vitro characterization of self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for oral opioid peptide delivery. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2017 ; 43(10): 1694-1702.

Поступила 26.12.17

Принята к печати 16.01.18