



УДК: 616.89:577.112.7:612.35-092.9

ВЛИЯНИЕ ОPIOИДНЫХ ПЕПТИДОВ НА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ У ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

THE INFLUENCE OF OPIOID PEPTIDE ON STRESS-INDUCED CHANGES IN THE LIVER TISSUE IN ANIMALS OF DIFFERENT TYPOLOGICAL GROUPS

А.В. Солин, Ю.Д. Ляшев
A.V. Solin, Yu.D. Lyashev

Курский государственный медицинский университет, Россия, 305047, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Kursk State Medical University, Russia, 305047, Kursk, K. Marksa St., 3

E-mail: medps@yandex.ru

Аннотация. В работе установлено, что в печени стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых крыс, перенесших иммобилизационный стресс, отмечались дистрофические изменения гепатоцитов, нарушение микроциркуляции и активация регенераторных процессов уже через 39 часов после воздействия. Патологические изменения в клетках печени более выражены у стресс-неустойчивых животных. Исследованные опиоидные пептиды оказывали гепатопротективное действие: снижали степень дистрофических изменений гепатоцитов и нарушений микроциркуляции, вызывали усиление регенераторных процессов в паренхиме органа. Не установлено существенных различий в эффектах селективных агонистов отдельных классов опиоидных рецепторов: агониста опиоидных каппа-рецепторов динорфина А (1-13), мю-рецепторов - DAGO и дельта-рецепторов - DSLET.

Resume. The purpose of investigation is the comparative analysis of the influence of the selective agonists of separate types of opioid receptors on the development of morphological disorders in the liver in stress in the animal of different typological groups.

It was established that dystrophic changes of hepatocytes, the disorders of microcirculation as well as the activation of regenerative processes develop in the liver of stress-resistant and stress-nonresistant animals, exposed to immobilization stress, even 39 hours later immobilization modeling. Pathological changes in the liver cells were more expressed in stress-nonresistant animals. The investigated opioid peptides manifested the hepatoprotective action: they decreased the degree of dystrophic changes in hepatocytes and microcirculation disorders, caused the reinforcement of regenerative processes in the liver parenchyma. It was not established the significant differences in the effects of the agonists of separate types of opioid receptors: agonist of opioid kappa-receptors dynorphin A (1-13), mu-receptors – DAGO, delta-receptors - DSLET.

Ключевые слова: стресс, печень, опиоидные пептиды, дистрофия гепатоцитов, регенерация.
Keywords: stress, liver, opioid peptides, dystrophy of hepatocytes, regeneration.

Введение

Известно, что одним из органов-мишеней стресса является печень [Мишнев, Щеглев, 2001]. Стресс-индуцированные нарушения печени проявляются нарушением кровообращения, дистрофией гепатоцитов, развитием функциональных расстройств [Выборова и др., 2005, Serikov, Lyashev, 2016]. Ранее установлено, что стрессорная реакция сопровождается усилением перекисного окисления липидов, которое рассматривается как ведущий механизм повреждения при стрессе [Буеверов, 2002, Morita et al., 2012].

Показано, что эндогенная опиоидная система являются ведущим компонентом стресс-лимитирующей системы организма человека [Лишманов, Маслов, 1994]. Опиоиды проявляют, в том числе, и антиоксидантные свойства [Солин, Ляшев, 2012]. В настоящее время показано существование трех типов опиоидных рецепторов: мю-, дельта-, каппа-, для которых установлены селективные агонисты [Pasternak, 2011]. Обсуждается вопрос о принадлежности к эндогенной опиоидной системе ORL1-рецепторов [Маслов и др., 2014].

Цель

Цель работы - сравнительный анализ влияния селективных агонистов отдельных типов опиоидных рецепторов на развитие морфологических нарушений в печени при стрессе у животных различных типологических групп.

Объекты и методы исследования

Работа выполнена на 468 крысах-самцах Вистар массой 180-220 г. Ранее показано, что крысы этой линии отличаются по устойчивости к стрессу [Коплик, 1995]. Для разделения животных на стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых использовали метод «открытое поле». Животные, которые не могли быть достоверно отнесены к какой-либо из двух групп, исключались из эксперимента. Для дальнейших экспериментов были отобраны по 104 стресс-устойчивые и стресс-неустойчивые крысы.

8 животных из каждой группы оставались интактными. Остальные стресс-устойчивые и стресс-неустойчивые крысы были разделены на 4 группы по 24 особи в каждой: контрольная – иммобилизационный стресс+введение физиологического раствора, три опытные группы – иммобилизационный стресс+введение одного из исследуемых опиоидов. В качестве модели стресса был выбран 6-часовой иммобилизационный стресс, при котором животное фиксировали на спине на специальном столике. Животных (по 8 особей каждой группы) выводили из эксперимента спустя 39 часов, 4 и 7 суток после окончания иммобилизации. Выбор указанных сроков обусловлен данными литературы о том, что максимальные повреждения внутренних органов развиваются в конце стадии тревоги (39 часов после стресса), а в начале стадии резистентности (на 4 сутки) и через 7 суток после окончания иммобилизации наглядно проявляются компенсаторные процессы в поврежденных органах [Выборова и др., 2005].

Исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

На гистологических препаратах ткани печени, окрашенных гематоксилином и эозином или по Ван Гизону, с помощью окулярной микрометрической линейки и сетки Автандилова определяли объемные доли участков сосудистого русла, дистрофически измененных клеток и нормальных гепатоцитов, количество двуядерных гепатоцитов, количество гепатоцитов с одним ядрышком, измеряли диаметр ядер клеток, а также определяли удельный объем дистрофически измененных участков цитоплазмы клетки [Гуцол, Кондратьев, 1988].

В работе использованы селективные агонисты ОР в эквимолярных дозах: DAGO (агонист мю-рецепторов) в дозе 6,3 мкг/кг, DSLET (агонист дельта-рецепторов) в дозе 10,0 мкг/кг, динорфин А (1-13) (агонист каппа-рецепторов) в дозе 20,1 мкг/кг [Лишманов, Маслов, 1994]. Пептиды вводили внутривентриально ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней после проведения иммобилизации в объеме 0,2 мл. Животные, которых выводили из эксперимента через 39 часов после воздействия, получали 2 инъекции исследуемых пептидов, а крысы, которых выводили из эксперимента на 4 сутки, - 4 инъекции. Контрольным животным аналогично вводили физраствор.

Статистическую значимость различий средних величин вычисляли по t-критерию Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров.

Результаты и их обсуждение

Через 39 часов после моделирования острого шестичасового иммобилизационного стресса у стресс-устойчивых крыс наблюдалось увеличение числа дистрофически измененных гепатоцитов в 2,03 раза ($p < 0.001$) и уменьшение числа нормальных клеток на 10,3% ($p < 0.001$) (табл. 1). Также отмечается повышение удельной площади дистрофически измененных участков цитоплазмы в 3,25 раза ($p < 0.001$). Усиление регенераторных процессов проявляется ростом доли двуядерных гепатоцитов на 34,6% ($p < 0.001$) и снижением доли ядер с одним ядрышком на 4,4% ($p < 0.05$). При этом не установлено увеличения среднего диаметра ядер. Стресс-индуцированные нарушения микроциркуляции проявлялись увеличением суммарного объема синусоидов на 77,4% ($p < 0.001$). На 4 сутки эксперимента количество дистрофически измененных клеток остается повышенным (на 82,4% по сравнению с интактной группой, $p < 0.001$), а нормальных сниженным (на 8,3%, $p < 0.001$). Удельный объем дистрофически измененных участков цитоплазмы также выше в 2,5 раза по сравнению с интактной группой ($p < 0.001$). Доля двуядерных гепатоцитов увеличивается на 20,6% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, что указывает на дальнейшее усиление регенераторных процессов. Не установлено повышения среднего диаметра ядер и доли ядер с одним ядрышком. Суммарный объем синусоидов остается по-прежнему повышенным (на 31,0%, $p < 0.001$). Через 7 суток отмечается нормализация всех изучаемых показателей.

Таблица 1
Table. 1

Морфологические изменения в ткани печени стресс-устойчивых крыс при остром стрессе
Morphological changes in the liver tissue of stress-resistant rats in acute stress

Показатель Группа		Кол-во нормальных гепатоцитов, %	Кол-во дистрофически измененных гепатоцитов, %	Удельный объем дистрофически измененных участков цитоплазмы, усл. ед.	Средний диаметр ядер, усл. ед.	Доля двуядерных гепатоцитов, %	Доля ядер с одним ядрышком, %	Суммарный объем синусоидов, %
Интактные стресс-устойчивые		90.9±0.8	9.17±0.8	0.04±0.003	0.23±0.01	13.0±0.8	85.1±0.7	8.4±0.4
Стресс-устойчивые, подвергшиеся действию стресса	39 часов	81.5±1.2***	18.5±1.2***	0.13±0.01***	0.23±0.01	17.5±0.6***	81.3±1.3*	14.9±0.7**
	4 суток	83.4±0.9***	16.6±0.9***	0.10±0.01***	0.22±0.01	21.7±0.7**	82.9±0.7	11.0±0.6***
	7 суток	90.4±0.7	9.6±0.7	0.05±0.003	0.22±0.01	13.8±0.9	84.8±0.6	9.0±0.6
Стресс-устойчивые (стресс+DAGO)	39 часов	81.9±1.0	18.1±1.0	0.14±0.01	0.23±0.01	23.5±0.5 ^{xxx}	77.6±0.9 ^x	13.0±0.5 ^x
	4 суток	83.4±1.4	16.6±1.4	0.10±0.01	0.22±0.01	23.0±0.7	80.6±1.0	9.4±0.4
	7 суток	92.3±1.0	7.7±1.0	0.04±0.004	0.23±0.01	21.6±0.8 ^{xxx}	83.6±0.9	8.6±0.5
Стресс-устойчивые (стресс+DSLET)	39 часов	81.8±0.8	18.3±0.8	0.14±0.01	0.23±0.01	22.4±0.7 ^{xxx}	76.5±0.9 ^x	12.6±0.5 ^x
	4 суток	83.1±0.9	16.9±0.9	0.10±0.01	0.23±0.01	23.5±0.9	81.1±0.8 ^x	9.3±0.5
	7 суток	90.9±0.9	9.1±0.9	0.04±0.004	0.22±0.01	22.1±0.6 ^{xxx}	82.5±0.9	9.0±0.5
Стресс-устойчивые (стресс+динорфин А (1-13))	39 часов	82.5±0.7	17.5±0.7	0.17±0.01	0.23±0.01	22.0±0.6 ^{xxx}	76.8±0.8 ^x	12.8±0.5 ^x
	4 суток	84.6±0.8	15.4±0.8	0.08±0.01	0.23±0.01	22.4±0.7	80.6±1.0	9.1±0.4 ^x
	7 суток	91.5±1.1	8.5±1.1	0.04±0.004	0.23±0.01	21.1±0.7 ^{xxx}	85.8±0.8	9.0±0.4

Примечание: * - $p < 0.05$ в сравнении с соответствующей интактной группой; ** - $p < 0.01$ в сравнении с соответствующей интактной группой; *** - $p < 0.001$ в сравнении с соответствующей интактной группой. ^x - $p < 0.05$ в сравнении с соответствующей контрольной группой; ^{xx} - $p < 0.01$ в сравнении с соответствующей контрольной группой; ^{xxx} - $p < 0.001$ в сравнении с соответствующей контрольной группой.

Моделирование шестичасового иммобилизационного стресса стресс-неустойчивым крысам приводило к статистически достоверному повышению доли дистрофически измененных гепатоцитов на 92.8% ($p < 0.001$) и снижению числа нормальных клеток на 11.6% ($p < 0.001$) (табл. 2). Отмечается рост удельного объема дистрофически измененной цитоплазмы в 5.25 раз ($p < 0.001$) по сравнению с интактными стресс-неустойчивыми животными. Установлено повышение доли двуядерных гепатоцитов на 39.5% ($p < 0.01$) и снижение доли гепатоцитов, в ядре которых обнаружено одно ядрышко, на 6.8% ($p < 0.01$), что указывает на активацию регенераторных процессов в паренхиме печени. Суммарный объем синусоидов также статистически достоверно увеличен (на 54.9%, $p < 0.001$) по сравнению с интактными особями этой группы. Через 4 суток количество дистрофически измененных клеток по-прежнему остается существенно выше по сравнению с интактными стресс-неустойчивыми особями (на 62.2%, $p < 0.001$), а число нормальных гепатоцитов остается достоверно ниже, чем у интактных (на 7.8%, $p < 0.001$). Удельный объем дистрофически измененной цитоплазмы в этот период в 3.0 раза выше, чем в интактной группе ($p < 0.001$). Количество двуядерных гепатоцитов значительно увеличилось по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (на 22.0%) и по-прежнему статистически достоверно выше по сравнению с интактной группой ($p < 0.001$). Напротив, доля гепатоцитов с одним ядрышком несколько увеличилась, однако она ниже, чем у интактных стресс-неустойчивых особей (на 4.3%, $p < 0.01$). Также выше аналогичного значения у интактных крыс остается в этот период суммарный объем синусоидов (на 30.8%, $p < 0.01$). На 7 сутки также, как и в группе стресс-устойчивых животных все показатели не отличаются достоверно от аналогичных у интактных особей этой группы.



Таблица 2
Table. 2

Морфологические изменения в ткани печени стресс-неустойчивых крыс при остром стрессе
Morphological changes in the liver tissue of stress-nonresistant rats in acute stress

Показатель / Группа		Кол-во нормальных гепатоцитов, %	Кол-во дистрофически измененных гепатоцитов, %	Удельный объем дистрофически измененных участков цитоплазмы, усл. ед.	Средний диаметр ядер, усл. ед.	Доля двуядерных гепатоцитов, %	Доля ядер с одним ядрышком, %	Суммарный объем синусоидов, %
Интактные стресс-неустойчивые		88.9±0.8	11.1±0.8	0.04±0.003	0.22±0.01	12.4±0.7	85.1±0.8	9.1±0.6
Стресс-неустойчивые, подвергшиеся действию стресса	39 часов	78.6±1.2***	21.4±1.2***	0.21±0.01***	0.23±0.01	17.3±0.9***	79.3±0.8**	16.1±0.6***
	4 суток	82.0±1.0***	18.0±1.0***	0.12±0.01***	0.22±0.01	21.7±0.7***	81.4±0.8**	11.9±0.6
	7 суток	88.9±0.7	11.1±0.7	0.05±0.02	0.22±0.01	14.9±0.9	85.0±0.8	9.8±0.5
Стресс-неустойчивые (стресс+DAGO)	39 часов	81.0±1.0	19.0±1.0	0.14±0.01***	0.23±0.01	21.3±0.8 ^x	80.4±1.0	14.4±0.8
	4 суток	82.0±1.1	18.0±1.1	0.10±0.004	0.22±0.01	21.8±0.8	82.1±1.1	10.0±0.5 ^x
	7 суток	90.1±1.1	9.9±1.1	0.04±0.004	0.22±0.006	21.0±0.7***	83.4±1.2	9.1±0.6
Стресс-неустойчивые (стресс+DSLET)	39 часов	81.1±1.0	18.9±1.0	0.15±0.01***	0.23±0.01	21.6±0.8 ^{xx}	80.9±1.0	13.9±0.7 ^x
	4 суток	82.0±1.0	18.0±1.0	0.10±0.01	0.22±0.01	21.3±0.6	82.5±0.9	10.1±0.5 ^x
	7 суток	89.8±1.1	10.2±1.1	0.04±0.004	0.22±0.005	21.5±0.7***	84.6±1.1	9.13±0.5
Стресс-неустойчивые (стресс+динорфин А (1-13))	39 часов	81.8±0.9	18.3±0.9	0.13±0.01***	0.23±0.1	21.4±0.5	79.8±0.8	13.9±0.7 ^x
	4 суток	83.0±0.9	17.0±0.9	0.10±0.005	0.22±0.01	22.8±0.8	82.4±1.2	9.9±0.5 ^x
	7 суток	87.9±1.0	12.1±1.0	0.05±0.004	0.22±0.005	20.3±0.6***	82.6±1.3	10.0±0.4

Примечание:

- * - $p < 0.05$ в сравнении с соответствующей интактной группой;
- ** - $p < 0.01$ в сравнении с соответствующей интактной группой;
- *** - $p < 0.001$ в сравнении с соответствующей интактной группой;
- ^x - $p < 0.05$ в сравнении с соответствующей контрольной группой;
- ^{xx} - $p < 0.01$ в сравнении с соответствующей контрольной группой;
- ^{xxx} - $p < 0.001$ в сравнении с соответствующей контрольной группой.

Введение изучаемых опиоидных пептидов стресс-устойчивым крысам не оказывало существенного влияния на количество нормальных и дистрофически измененных гепатоцитов, а также на удельный объем дистрофически измененных участков цитоплазмы. Однако все исследованные пептиды вызвали уменьшение суммарного объема синусоидов по сравнению с контрольной группой через 39 часов после моделирования шестичасового иммобилизационного стресса: динорфин А (1-13) на 14.1% ($p < 0.05$), DAGO – на 12.8% ($p < 0.05$), DSLET – на 15.4% ($p < 0.05$). Установлено усиление регенераторных процессов в паренхиме печени под влиянием опиоидов у стресс-устойчивых крыс, перенесших шестичасовой иммобилизационный стресс. Этот вывод подтверждается увеличением числа двуядерных гепатоцитов и уменьшением доли клеток, в ядре которых обнаружено только одно ядрышко. Введение динорфина А (1-13) вызывало повышение количества двуядерных гепатоцитов на 25.7% ($p < 0.001$), DAGO – на 34.3% ($p < 0.001$), DSLET – на 28.0% ($p < 0.001$), а снижение доли гепатоцитов, содержащих одно ядрышко, составило при применении динорфина А (1-13) 5.5%, DAGO – 5.4%, DSLET – 4.6% ($p < 0.05$) по сравнению с контрольной группой. Спустя 4 суток также не установлено статистически достоверных различий между контрольной группой и группами, получавшими опиоиды, по следующим показателям: количество нормальных гепатоцитов, количество дистрофически измененных гепатоцитов, удельный объем дистрофически измененных участков цитоплазмы. Достоверное снижение суммарного объема синусоидов показано только в группе крыс, получавших динорфин А (1-13) (на 17.3%, $p < 0.05$). Применение DAGO или DSLET не вызывало существенных изменений этого показателя. Не установлено усиления регенераторных процессов в группах, получавших опиоидные пептиды, по сравнению с контрольной группой в этот период. На 7 суток изучаемые показатели у крыс, получавших исследуемые пептиды, не отличались достоверно, от аналогичных у контрольных животных этой группы, за исключением доли двуядерных гепатоцитов. Так, в группе стресс-устойчивых крыс, перенесших шестичасовой иммобилизационный стресс, которым вводили динорфин А (1-13) отмечено



повышение указанного показателя на 52.9%, при применении DAGO – на 56.5%, а DSLET – на 60.1% ($p < 0.001$).

Использование изучаемых опиоидных пептидов у стресс-неустойчивых крыс, перенесших шестичасовой иммобилизационный стресс, также не оказывало существенного влияния на количество нормальных гепатоцитов и количество дистрофически измененных гепатоцитов по сравнению с контрольной группой. Однако удельный объем дистрофически измененной цитоплазмы был статистически достоверно ниже: при применении динорфина А (1-13) на 38.1%, DAGO – на 33.3%, DSLET – на 30.0% ($p < 0.001$). Установлено снижение суммарного объема синусоидов в группах, которым вводили исследуемые опиоиды: при применении динорфина А (1-13) или DSLET – на 13.7% ($p < 0.05$). Введение DAGO не оказывало существенного влияния на данный показатель у стресс-неустойчивых особей. Усиление регенераторных процессов под влиянием исследованных опиоидов в ткани печени стресс-неустойчивых крыс, перенесших иммобилизационный стресс, подтверждается увеличением количества двуядерных гепатоцитов: при введении динорфина А (1-13) на 17.9% ($p < 0.05$), DAGO – на 23.1% ($p < 0.05$), DSLET – на 24.9% ($p < 0.01$). Однако не установлено повышения доли гепатоцитов, содержащих одно ядрышко, в группах, получавших опиоиды, по сравнению с контрольными животными. На 4 сутки эксперимента отмечено только снижение суммарного объема синусоидов при введении пептидов: динорфина А (1-13) – на 16.8% ($p < 0.05$), DAGO – на 16.0% ($p < 0.05$), DSLET – на 15.1% ($p < 0.05$). Как и в группе стресс-устойчивых животных на 7 сутки эксперимента у стресс-неустойчивых крыс, которым вводили изучаемые опиоиды, установлено повышение количества двуядерных клеток: при применении динорфина А (1-13) – на 36.2%, DAGO – на 40.9%, DSLET – на 44.3% ($p < 0.001$).

Таким образом, нами установлено, что моделирование шестичасового иммобилизационного стресса стресс-устойчивым и стресс-неустойчивым крысам сопровождается развитием дистрофических изменений в гепатоцитах, нарушением микроциркуляции в ткани печени, а также активацией регенераторных процессов в паренхиме органа уже через 39 часов после начала эксперимента. Только на 7 сутки эксперимента отмечается нормализация изучаемых показателей. Дистрофические изменения в гепатоцитах в большей степени выражены у стресс-неустойчивых животных, что проявляется значительным увеличением удельного объема дистрофически измененных участков цитоплазмы.

При изучении влияния селективных агонистов опиоидных рецепторов на морфологические нарушения в печени у крыс, перенесших шестичасовой иммобилизационный стресс, нами установлено, что все исследованные опиоиды оказывают стресс-протективное действие, что проявлялось снижением суммарного объема синусоидов и усилением регенераторных процессов в паренхиме печени, как в группе стресс-устойчивых, так и стресс-неустойчивых животных. У стресс-неустойчивых крыс отмечено также снижение удельного объема дистрофически измененной цитоплазмы при введении пептидов. Не установлено существенных различий в эффектах селективных агонистов отдельных классов опиоидных рецепторов.

Результаты исследования подтверждают ранее полученные данные о развитии морфологических нарушений в ткани печени при иммобилизационном стрессе [Выборова и др., 2005, Serikov, Lyashev, 2016]. Стресс-индуцированные поражения более выражены у стресс-неустойчивых животных, что связано с недостаточностью стресс-лимитирующих механизмов.

Введение опиоидных пептидов оказывает выраженное антистрессорное действие на уровне целостного организма. В частности, опиоиды подавляют выработку АКГГ, глюкокортикоидов и катехоламинов при стрессе, уменьшают тяжесть постстрессорных нарушений в различных органах и тканях [Лишманов, Маслов, 1994, Wigger et al., 1999]. Антиоксидантное действие опиоидов включает: уменьшение образования свободных радикалов, повышение активности антиоксидантных ферментов, потенцирование эффектов других антиоксидантов [Лишманов, Маслов, 1994]. По нашему мнению, именно подавление ПОЛ под влиянием опиоидов предупреждает развитие морфологических нарушений при стрессе. Эффект опиоидных пептидов также более выражен у стресс-неустойчивых крыс, что проявлялось уменьшением удельного объема дистрофически измененной цитоплазмы.

Выводы

1. Стресс-индуцированные поражения печени проявляются: дистрофией гепатоцитов, нарушением микроциркуляции в органе, активацией регенераторных процессов. Дистрофические изменения клеток печени более выражены у стресс-неустойчивых крыс по сравнению со стресс-устойчивыми.

2. Применение опиоидных пептидов снижает выраженность стресс-индуцированных повреждений печени и усиливает процессы регенерации. Не установлено существенных различий в эффектах селективных агонистов отдельных типов опиоидных рецепторов.

Список литературы
References

- Буверов А.О. 2002. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии, (4): 21-25.
- Bueverov A.O. 2002. Oksidativnyj stress i ego rol' v povrezhdenii pecheni [Oxidative stress and its role in the liver injury]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i kolonoproktologii, (4): 21-25. (in Russian)
- Выборова И.С., Ханджав У., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. 2005. Структура печени в динамике иммобилизационного стресса. Сибирский медицинский журнал, (3): 30-33.
- Vyborova I.S., Handzhav U., Vasil'eva L.S., Makarova N.G. 2005. Struktura pecheni v dinamike immobilizacionnogo stressa [The structure of the liver in the dynamics of immobilization stress]. Sibirskij medicinskij zhurnal, (3): 30-33. (in Russian)
- Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. 1988. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск, Изд-во Томского ун-та, 134.
- Gucol A.A., Kondrat'ev B.Ju. 1988. Prakticheskaja morfometrija organov i tkanej [Practical morphometry of organs and tissues]. Tomsk, Izd-vo Tomskogo un-ta, 134. (in Russian)
- Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. 1995. Тест открытого поля как прогностический критерий устойчивости к эмоциональному стрессу у крыс линии Вистар. Журнал высшей нервной деятельности, 45 (4): 775-781.
- Koplik E.V., Salieva R.M., Gorbunova A.V. 1995. Test otkrytogo polja kak prognosticheskij kriterij ustojchivosti k jemocional'nomu stressu u krys linii Vistar [The test of open field as prognostic criterion of the resistance to emotional stress in the rats of Wistar strain]. Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti, 45 (4): 775-781. (in Russian)
- Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. 1994. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. Томск, Изд-во Томского ун-та, 352.
- Lishmanov Ju.B., Maslov L.N. 1994. Opioidnye neuropeptidy, stress i adaptacionnaja zashhita serdca [Opioid neuroreptides, stress and adaptive defense of heart]. Tomsk, Izd-vo Tomskogo un-ta, 352. (in Russian)
- Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенев Ю.К., Мрочек А.Г., Горбунов А.С., Цибульников С.Ю. 2014. Опиоиды – триггеры адаптивного феномена ишемического прекондиционирования сердца. Российский физиологический журнал им. Сеченова И.М. 100 (9): 993-1007.
- Maslov L.N., Naryzhnaja N.V., Podoksenov Ju.K., Mrochek A.G., Gorbunov A.S., Cibul'nikov S.Ju. 2014. Opioidy – triggery adaptivnogo fenomena ishemicheskogo prekonicionirovaniya serdca [Opioids – triggers of adaptive phenomenon of ischemic preconditioning of the heart]. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova I.M. 100 (9): 993-1007. (in Russian)
- Мишнев О.Д., Шеголев А.И. 2001. Печень при эндотоксикозах. М., Изд-во РАМН, 178.
- Mishnev O.D., Shhegolev A.I. 2001. Pechen' pri jendotoksikozah [Liver in endotoksikoses]. М., Izd-vo RAMN, 178. (in Russian)
- Солин А.В., Ляшев Ю.Д. 2012. Влияние опиоидных пептидов на содержание продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной системы в печени крыс, подвергшихся иммобилизационному стрессу. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 153 (6): 803-805.
- Solin A.V., Ljashev Ju.D. 2012. Vlijanie opioidnyh peptidov na sodержanie produktov POL i aktivnost' antioksidantnoj sistemy v pecheni krys, podvergshihsja immobilizacionnomu stress [The influence of opioid peptides on the content of LP metabolites and the activity of antioxidant enzymes in the liver of rats, exposed to immobilization stress]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny, 153 (6): 803-805. (in Russian)
- Morita M., Ishida N., Uchiyama K., Yamaguchi K., Itoh Y., Shichiri M., Yoshida Y., Hagihara Y., Naito Y., Yoshikawa T., Niki E. 2012. Fatty liver induced by free radicals and lipid peroxidation. Free Radical Research, 46 (6): 758-765.
- Pasternak G. W. 2011. The Opiate Receptors. New York, Humana Press, 516.
- Serikov, V.S., Lyashev Y.D. 2016. Melatonin attenuates the stress-induced disorders in parodontium and liver. Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2 (3). URL: <http://rr.bsu.edu.ru/en/farmacology/annotation/636/> (15 июнь 2016).
- Wigger A., Lorsch P., Oehler I., Keck M.E., Naruo T., Newmann I.D. 1999. Nonresponsiveness of the rat hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis to parturition-related events: inhibitory action of endogenous opioids. Endocrinology, 140 (6): 2843-2849.