ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ*

Е.И. Морковин^{1,2}, Н.А. Осадченко¹, Л.П. Кнышова^{1,2}, Д.А. Бакулин¹, Д.В. Куркин^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Научный центр инновационных лекарственных средств;

²ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»;

³Межкафедральный центр отработки практических навыков
и НИР фармацевтического факультета ВолгГМУ

Постинтоксикационное состояние, вызванное употреблением этанола, малоизучено, и согласованные научные оценки, касающиеся способов его фармакологической коррекции, отсутствуют. В данной работе изучены эффекты ацетилцистеина в отношении поведения и психоневрологического статуса самцов крыс, которым однократно внутрибрюшинно вводили 20%-й раствор этанола (3 г/кг), а после пробуждения – однократно перорально ацетилцистеин (1 г/кг) или эквивалентный объем физиологического раствора; животным из группы отрицательного контроля вводили только физиологический раствор. Введение ацетилцистеина снижало выраженность неврологического дефицита и увеличивало исследовательскую активность животных, получавших этанол. Таким образом, ацетилцистеин облегчал течение постинтоксикационного состояния, вызванного введением высоких доз этанола.

Ключевые слова: этанол, постинтоксикационное состояние, похмелье, ацетилцистеин, крысы, доклинические исследования.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-110-115

THE EFFECT OF ACETYLCYSTEINE ON NEUROPSYCHIATRIC INDICATORS OF RATS AFTER ACUTE ETHANOL INTOXICATION

E.I. Morkovin^{1,2}, N.A. Osadchenko¹, L.P. Knyshova^{1,2}, D.A. Bakulin¹, D.V. Kurkin^{1,3}

¹FSBEI HE «Volograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Scientific Center for Innovative Medicines;

²SBI «Volograd Medical Scientific Centre»;

³Interdepartmental center for practical skills and research of the pharmaceutical faculty
of Volograd State Medical University

Alcohol hangover is a specific condition which is poorly understood, and agreed scientific assessments regarding the methods for its pharmacological correction are lacking. This work was to study the effects of acetylcysteine on behavior and neurological status of male rats injected intraperitoneally with 20% ethanol (3 g/kg), and, after waking up, received a single oral dose of acetylcysteine (1 g/kg) or an equivalent volume of physiological saline; animals from the negative control group received saline only. Acetylcysteine decreased neurological deficits and improved exploratory activity in ethanol-injected rats. Thus, acetylcysteine relieves post-toxic state in rats, received high doses of ethanol.

Key words: ethanol, post-toxic state, hangover, acetylcysteine, rat, non-clinical study.

Алкоголь представляет собой самое употребляемое психоактивное вещество, с эйфорическими и эмпагогенными эффектами которого сталкивалось подавляющее большинство людей. Употребление этанола представляет собой социально-значимую проблему, что обусловлено не только высоким аддиктивным потенциалом данного соединения, но и последствиями его эпизодического употребления [1, 5]. Постинтоксикационное состояние, вызванное употреблением высоких доз этанола (известное как похмелье), значительно влияет на социальные функции и трудоспособность человека, но, несмотря на распространенность данного состояния, оно мало изучено, а согласованные научные оценки, касающиеся способов его фармакологической коррекции, отсутствуют. В связи с этим, актуальными становятся

доклинические исследования средств, потенциально способных восстанавливать активность ферментативных систем, отвечающих за детоксикацию продуктов расщепления этанола до ацетальдегида, ответственного за возникновение такого симптомокомплекса, как похмельный синдром [10]. Перспективным может стать применение с данной целью ацетилцистеина, который используется не только в качестве муколитика, но и в качестве средства терапии передозировки парацетамола [6]. Гепатопротекторное действие ацетилцистеина обусловлено его способностью увеличивать содержание восстановленного глутатиона, который играет важную роль в биотрансформации и элиминации ксенобиотиков и продуктов их метаболизма. По-видимому, влиянием ацетилцистеина на систему глутатиона

* Данная работа была выполнена при грантовой поддержке Президента Российской Федерации по Соглашению о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с п. 4 ст. 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации (внутренний номер МК-3454.2019.7) № 075-15-2019-176 от 23.05.2019 г.

также обусловлены его антиоксидантные эффекты, проявлявшиеся при экспозиции рыб *Danio rerio* в 1%-м этаноле [8]. Несмотря на имеющиеся теоретические предпосылки для применения ацетилцистеина в терапии похмельного синдрома, в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в США в 2015 г., эффект ацетилцистеина не превзошел эффекта плацебо. По-видимому, отрицательные результаты в данном случае могут быть обусловлены сравнительно невысокими дозами этанола, субъективными способами оценки тяжести похмелья, а также профилактическим способом применения ацетилцистеина [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить, может ли ацетилцистеин оказывать терапевтические эффекты в отношении постинтоксикационного состояния, вызванного высокими дозами этанола, в эксперименте *in vivo*.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работу выполнили на самцах крыс линии Вистар (масса тела 300–450 г), которых содержали в стандартных условиях вивария. Животных распределили на 3 группы по 10 особей. Крысам из первой группы (отрицательный контроль) вводили физиологический раствор (сначала внутривентрально, а через 3 ч – внутривентриально); крысам из второй группы (опытная) и третьей группы (положительный контроль) однократно внутривентрально вводили 20%-й раствор этанола в дозе 3 г/кг, а затем (после пробуждения) однократно внутривентриально вводили водный раствор ацетилцистеина в дозе 1 г/кг или физиологический раствор (в соответствии с группой). Объем растворов при внутривентральном и внутривентриальном введении составлял 15 и 5 мл/кг соответственно.

Непосредственно перед введением физиологического раствора или этанола животных помещали в один из отсеков трехкамерной установки для выработки предпочтения места на 3 мин без возможности перехода между отсеками. Данную процедуру использовали для того, чтобы установить ассоциацию между помещением в камеру с ранее неизвестным паттерном боковых стенок и последующим внутривентральным введением растворов (то есть между нейтральным и аверсивным стимулами соответственно). У животных, получавших этанол, регистрировали латентный период потери установочного рефлекса, то есть время исчезновения способности вставать и опираться на конечности после переворота на спину [4]. После исчезновения указанного рефлекса оценивали длительность периода его восстановления, проверяя рефлекс через каждые 15 мин. Через 30 мин после восстановления установочного рефлекса животным, получавшим этанол, вводили ацетилцистеин или физиологический раствор внутривентриально

(в соответствии с группой), а через 60 мин приступали к изучению поведения животных.

Для оценки неврологической симптоматики использовали модифицированную шкалу неврологического дефицита (modified Neurological Severity Scores, mNSS), включающую проверку рефлексов, двигательной активности и координации. Проводимые тесты, в соответствии с методикой оценки, включали подвешивание за хвост, хождение по горизонтальной перекладине, оценку активности в домашней клетке, сенсорно-моторных функций и основных рефлексов. В использованной версии шкалы 1–6 баллов соответствовали легкому, 7–12 – умеренному, 13–18 – тяжелому неврологическому дефициту [1, 4]. Неврологический дефицит у животных также определяли по шкале Combs et al. (1987), включающей в себя оценку мышечной силы, цепкости и равновесия животных (от 1 до 3 баллов в каждом из тестов). Меньший суммарный балл соответствовал более выраженным неврологическим нарушениям [3]. Поскольку до начала эксперимента животные были интактными и физически здоровыми, оценку их состояния перед введением этанола или физиологического раствора не проводили. После оценки состояния животных по перечисленным шкалам их поведение изучали в черно-белой камере, открытом поле и в тесте предпочтения места.

Тест черно-белая камера выполняли в челночной камере, состоящей из двух отсеков – черного, закрытого светонепроницаемой крышкой, и светлого, ярко освещенного светодиодной лампой (300 лк). Отсеки были соединены отверстием (порталом), через которое животное могло переходить между отсеками. При проведении данного теста крысу помещали в центр светлого отсека установки (хвостом к portalу); поведение оценивали в течение 3 мин наблюдения, регистрируя общую длительность пребывания в светлом отсеке.

Тест открытое поле проводили в установке с квадратным основанием (90 × 90 см), разделенным на 25 квадратов. Животное помещали в центр установки, а затем его поведение оценивали в течение 3 мин, регистрируя общую продолжительность исследовательской активности (суммарная продолжительность всех движений, за исключением груминга), количество пересеченных квадратов и время, проведенное в центральной зоне установки (9 квадратов в центре) [2].

В тесте выработки предпочтения места животных помещали в центральный отсек установки с возможностью перехода между отсеками; поведение крыс оценивали в течение 3 мин, регистрируя время, проведенное в обусловленном отсеке.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики. Распределение количественных показателей оценивали, используя тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро – Уилка.

При опровержении гипотезы о нормальном распределении межгрупповые различия оценивали при помощи критерия Манна – Уитни и/или критерия Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна, а цифровые значения представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Качественные показатели представляли в частотах встречаемости; для межгрупповых сравнений использовали точный тест Фишера или критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При внутрибрюшинном введении этанол оказывал выраженное наркотизирующее действие: установочный рефлекс пропадал у всех животных в течение 2–3 мин после введения; длительность сна также существенно не различалась. Несмотря на то, что доза этанола была меньше медианной летальной дозы при внутрибрюшинном введении и соответствовала использованной в подобных исследованиях, у 2 крыс восстановления установочного рефлекса в течение 4 ч от начала эксперимента не наблюдали. Реанимационные мероприятия, включавшие внутривенное инфузионное введение физиологического раствора с глюкозой, оказались безрезультатными, и животные погибли. Таким образом, среди животных, получавших этанол, летальность составила 10 %.

У крыс, которым вводили только физиологический раствор, оценки по шкалам Combs и mNSS

составили 9 (7,75–9) и 0 (0–1,25) баллов (рис. 1), что соответствует показателям здоровых животных [1, 3, 5]. В группе положительного контроля количество и выраженность симптомов неврологического дефицита были существенно выше, чем у животных из группы отрицательного контроля: это проявлялось более низкой оценкой по шкале Combs, достигавшей 3 (3–3) баллов, и более высокой оценкой по шкале mNSS, составившей 8 (8–9) баллов (в обоих случаях $p < 0,0001$ по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна). Ацетилцистеин оказался способен снижать выраженность неврологического дефицита: у животных, которым его вводили, оценки по шкалам Combs и mNSS достигли 6 (5–7,5) и 3 (2,5–5) баллов соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$ по критерию Манна – Уитни при сравнении с группой положительного контроля). Тяжесть неврологического дефицита по шкале mNSS у крыс различалась в зависимости от группы ($p < 0,0001$ по критерию χ^2): среди животных, получавших ацетилцистеин, признаки умеренного неврологического дефицита (7–12 баллов по шкале mNSS) выявили лишь у 1 особи, в то время как в группе положительного контроля таковые отметили во всех случаях ($p < 0,001$ в точном тесте Фишера). Данное наблюдение согласуется с литературными данными о наличии у ацетилцистеина глутаматергических свойств, способных вносить дополнительный вклад в восстановление функций нервной системы [7].

* $p < 0,05$, *** $p < 0,0001$ по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна; сравниваемые группы обозначены горизонтальной линией.

Рис. 1. Влияние однократного перорального введения ацетилцистеина в дозе 1 г/кг на выраженность неврологического дефицита у самцов крыс, находящихся в постинтоксикационном состоянии, вызванном однократным внутрибрюшинным введением этанола в дозе 3 г/кг, по шкалам Combs и mNSS.

Данные представлены в виде индивидуальных значений, медианы и интерквартильного размаха

У животных, получавших этанол перед введением ацетилцистеина или физиологического раствора, двигательная активность, выраженная в числе пересеченных квадратов в открытом поле, была ниже показателя, зарегистрированного у крыс из группы отрицательного контроля: медианное количество пересеченных квадратов составило 7 (2–12,5), 5 (1,5–8) и 18 (5–30,25) соответственно (Рис. 2).

Количество квадратов, пересеченных животными из группы положительного контроля, было статистически значимо меньше, чем у крыс из группы отрицательного контроля по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$), но не по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна, что может быть связано с высокой вариабельностью данного показателя.

У крыс, перенесших алкогольную интоксикацию, продолжительность исследовательской активности в открытом поле через 60 мин с момента пробуждения существенно снижалась: у животных, которым не вводили ацетилцистеин, данный показатель был статистически значимо ниже, чем у крыс из группы отрицательного контроля, не получавших этанол (38 [28,5–51,5] против 146,5 [126,3–162,8] с; $p < 0,0001$ по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна; рис. 2). У животных, которым вводили ацетилцистеин, данный показатель составлял 68 (58–99) с, что было ниже, чем у крыс из группы

отрицательного контроля ($p < 0,01$ по критерию Манна – Уитни), но выше, чем у крыс из группы положительного контроля ($p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни). При использовании критерия Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна статистически значимых различий между показателями крыс, получавших ацетилцистеин, и показателями животных из контрольных групп не выявили.

Таким образом, введение ацетилцистеина повышает исследовательскую активность крыс в состоянии похмелья, однако эффект статистически незначителен.

*** $p < 0,0001$ по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна; сравниваемые группы обозначены горизонтальной линией

Рис. 2. Влияние однократного перорального введения ацетилцистеина в дозе 1 г/кг на двигательную и исследовательскую активность самцов крыс, находящихся в постинтоксикационном состоянии, вызванном однократным внутрибрюшинным введением этанола в дозе 3 г/кг. Данные представлены в виде индивидуальных значений, медианы и интерквартильного размаха

При планировании эксперимента предполагали, что у животных в постинтоксикационном состоянии после введения этанола яркое освещение будет проявлять выраженные аверсивные свойства, однако в проведенном эксперименте это не подтвердилось: крысы из группы положительного контроля находились в светлом отсеке в течение более длительного времени

при сравнении с показателем, зарегистрированным у животных, получавших только физиологический раствор (101 [93,5–170] против 14,5 [7,5–21,75] с; $p < 0,0001$ по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна; рис. 3), что было обусловлено, в первую очередь, длительным латентным периодом перехода в темную камеру (более 60 с в большинстве случаев).

*** $p < 0,0001$ по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна; сравниваемые группы обозначены горизонтальной линией.

Рис. 3. Влияние однократного перорального введения ацетилцистеина в дозе 1 г/кг на поведение самцов крыс, находящихся в постинтоксикационном состоянии, вызванном однократным внутрибрюшинным введением этанола в дозе 3 г/кг, в черно-белой камере и в тесте предпочтения места. Данные представлены в виде индивидуальных значений, медианы и интерквартильного размаха

Поведение крыс, которым вводили ацетилцистеин, в данном тесте существенно не отличалось от поведения животных, которым вводили только физиологический раствор, а выраженные отклонения наблюдали только в двух случаях (отсутствие перехода в темный отсек и длительный латентный период перехода). В то же время у крыс, получавших ацетилцистеин, медианная длительность пребывания в светлом отсеке достигала 32 (21–111) с, что было статистически значимо меньше, чем у животных из группы положительного контроля ($p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни). Таким образом, введение ацетилцистеина восстанавливало способность крыс адекватно реагировать на внешние стимулы.

Введение этанола также рассматривали как аверсивный стимул, увеличивающий избегание животными ассоциированного с ним контекста, однако в ходе проведения теста предпочтения места у крыс, получавших этанол и физиологический раствор, длительность пребывания в обусловленном отсеке составила 77 (60,5–90) с, что было выше показателей, зарегистрированных у животных из группы отрицательного контроля и из группы ацетилцистеина, достигавших 40,5 (29,25–46) и 41 (6–75,5) с соответственно (рис. 3). Межгрупповые различия по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна не были статистически значимыми, однако по критерию Манна–Уитни показатели в обеих контрольных группах различались ($p < 0,05$). Возможно, кажущееся отсутствие явных аверсивных свойств этанола на данной модели обусловлено его амнестическим действием, для оценки которого необходимо использование других поведенческих тестов, в частности, теста условной реакции пассивного избегания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты позволяют заключить, что ацетилцистеин способен снижать тяжесть постинтоксикационного состояния, вызванного у крыс введением высоких доз этанола, что проявляется уменьшением выраженности неврологического дефицита, увеличением исследовательской активности и восстановлением способности животных адекватно реагировать на яркое освещение в черно-белой камере. В использованных дозах этанол не проявил выраженных аверсивных свойств в тесте предпочтения места, что может быть связано с амнестическим эффектом этанола, оценка которых в контексте поиска средств для лечения похмелья и его последствий также представляется перспективной. В связи с гибелью 10 % животных, получавших этанол в дозе 3 г/кг внутривенно, в дальнейших экспериментах следует провести коррекцию его дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кнышова Л.П., Поройский С.В., Яковлев А.Т., Морковин Е.И., Тарасов А.С. Критерии достоверности воспроизведения экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации // Волгоградский Научно-Медицинский Журнал. – 2016. – № 4 (52). – С. 48–51.
2. Куркин Д.В., Тюрников И.Н., Морковин Е.И., Осадченко Н.А., Верхоляк Д.В., Петров В.И. Поведенческое фенотипирование крыс при экспериментальном моделировании хронического нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 69–73.
3. Литвинов А.А., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Логвинова Е.О., Дарманиян А.П., Тюрников И.Н. Фокальная ишемия головного мозга у крыс на фоне недостаточности эстрогенов и эндотелиальной дисфункции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 8–2. – С. 56–62.
4. Морковин Е.И., Куркин Д.В., Тюрников И.Н. Оценка психоневрологического дефицита у грызунов: основные методы // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2018. – Т. 68, № 1. – С. 3–15.
5. Тарасов А.С., Кнышова Л.П., Морковин Е.И., Яковлев А.Т., Поройский С.В. Неврологический статус и предпочтение этанола у крыс при формировании алкогольной зависимости // Казанский Медицинский Журнал. – 2018. – Т. 99, № 3. – С. 446–449.
6. Green J.L., et al. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: a systematic review and meta-analysis // West. J. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 218–226.
7. McClure E.A., et al. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 95–106.
8. Mocelin R., et al. Behavioral and biochemical effects of N-acetylcysteine in Zebrafish acutely exposed to ethanol // Neurochem. Res. – 2018. – Vol. 43, № 2. – P. 458–464.
9. Use of NAC in alleviation of hangover symptoms. Study Results. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02541422>.
10. Wiberg G.S., Trenholm H.L., Coldwell B.B. Increased ethanol toxicity in old rats: Changes in LD50, *in vivo* and *in vitro* metabolism, and liver alcohol dehydrogenase activity // Toxicology and Applied Pharmacology. – 1970. – Vol. 16, № 3. – P. 718–727.

REFERENCES

1. Knyshova L.P., Porojskij S.V., Jakovlev A.T., Morkovin E.I., Tarasov A.S. Kriterii dostovernosti vosproizvedenija jeksperimental'noj modeli hronicheskoy alkohol'noj intoksikacii [Reliability criteria for reproducing an experimental model of chronic alcohol intoxication]. *Volgogradskij Nauchno-Medicinskij Zhurnal* [Volgograd Scientific Medical Journal], 2016, no. 4 (52), pp. 48–51. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Kurkin D.V., Tjurenkov I.N., Morkovin E.I., Osadchenko N.A., Verholjak D.V., Petrov V.I. Povedencheskoe fenotipirovanie krys pri jeksperimental'nom modelirovanii hronicheskogo narushenija mozgovogo krovoobrashhenija [Behavioral phenotyping of rats during experimental modeling of chronic cerebrovascular accident]. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry

named after C.S. Korsakova], 2017, Vol. 117, no. 7, pp. 69–73. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Litvinov A.A., Volotova E.V., Kurkin D.V., Logvinova E.O., Damanjan A.P., Tjurenkov I.N. Fokal'naja ishemija golovnogogo mozga u krys na fone nedostatochnosti jestrogenov i jendotelial'noj disfunkcii [Focal cerebral ischemia in rats with estrogen deficiency and endothelial dysfunction]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after C.S. Korsakova], 2017, Vol. 117, no. 8–2, pp. 56–62. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Morkovin E.I., Kurkin D.V., Tjurenkov I.N. Ocenka psihonevrologicheskogo deficita u gryzunov: osnovnye metody [Assessment of neuropsychiatric deficiency in rodents: basic methods]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova* [Journal of Higher Nervous Activity. I.P. Pavlova], 2018, Vol. 68, no. 1, pp. 3–15. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Tarasov A.S., Knyshova L.P., Morkovin E.I., Jakovlev A.T., Porojskij S.V. Nevrologicheskij status i predpochtenie jetanola u krys pri formirovanii alkogol'noj zavisimosti [Neurological status and ethanol preference in rats during

the formation of alcohol dependence]. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2018, Vol. 99, no. 3, pp. 446–449. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Green J.L., et al. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: a systematic review and meta-analysis. *West. J. Emerg. Med.*, 2013, Vol. 14, no. 3, pp. 218–226.

7. McClure E.A., et al. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs*, 2014, Vol. 28, no. 2, pp. 95–106.

8. Mocelin R., et al. Behavioral and biochemical effects of N-acetylcysteine in Zebrafish acutely exposed to ethanol. *Neurochem. Res.*, 2018, Vol. 43, no. 2, pp. 458–464.

9. Use of NAC in alleviation of hangover symptoms. Study Results. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02541422>.

10. Wiberg G.S., Trenholm H.L., Coldwell B.B. Increased ethanol toxicity in old rats: Changes in LD50, in vivo and in vitro metabolism, and liver alcohol dehydrogenase activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1970, Vol. 16, no. 3, pp. 718–727.

Контактная информация

Морковин Евгений Игоревич – к. м. н., доцент кафедры фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: e.i.morkovin@gmail.com