

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ



УДК 616.314.17:615.2

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).10-13](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).10-13)

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ИНДОЛИЦИДИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ПАРОДОНТИТЕ

И.В.Кутепов, Ю.Д.Ляшев, А.В.Дергунов*, Е.Б.Артюшкова, А.Ю.Ляшев

THE INFLUENCE OF SYNTHETIC ANALOGUES OF INDOLICIDIN ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN ACUTE PERIODONTITIS

I.V.Kutevov, Iu.D.Liashev, A.V.Dergunov*, E.B.Artiushkova, A.Iu.Liashev

*Курский государственный медицинский университет, ylyashev@yandex.ru***Военно-медицинская академия им С.М.Кирова, Санкт-Петербург*

Исследовано влияние синтетических аналогов №7 и №8 природного антимикробного пептида индолицидина на развитие острого пародонтита у крыс. Пародонтит моделировали по методу, предложенному А.И.Воложиным и С.И.Виноградской (1990), наложением шелковой нити на нижние резцы на 14 суток. Исследуемые пептиды вводили внутривентриально ежедневно в течение 7 дней после моделирования пародонтита в дозе 500 мкг/кг. Животных выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки эксперимента. Установлено, что аналоги индолицидина оказывают корректирующее действие при пародонтите, что проявляется снижением пародонтального индекса кровоточивости борозды, показателя пробы Шиллера-Писарева, количества десневой жидкости на 21 сутки после моделирования острого пародонтита. При гистологическом исследовании показано, что у крыс с пародонтитом, получавших аналоги индолицидина №7 и №8, проявления воспаления менее выражены, особенно на 14 и 21 сутки: воспалительные инфильтраты имеют очаговый характер, причем размер очагов существенно меньше. В составе клеточного инфильтрата преобладают лимфоциты. На 21 сутки около трети среза занимает нормальная ткань. Признаки резорбции костной ткани отмечались у 18,8% крыс, получавших исследуемые пептиды на 21 сутки эксперимента, что существенно ниже, чем в контрольной группе. Не установлено статистически значимых отличий влияния индолицидина №7 и пептида №8 на развитие воспаления при пародонтите.

Ключевые слова: пародонтит, аналоги индолицидина, пародонтальные индексы

The influence of the synthetic analogues N7 and N8 of natural antimicrobial peptide indolicidin on the development of acute periodontitis was investigated on rats. Periodontitis was simulated according to the method, suggested by Volozhin A.I. and Vinogradova S.I. (1990), by applying silk thread to the lower incisors for 14 days. The investigated peptides were injected intraperitoneally daily within 7 days after periodontitis modelling at the dose of 500 mcg/kg. The test animals were taken out of the experiment on the 7, 14 and 21 days. It was established that indolicidin analogues act therapeutically in the periodontitis that is manifested by the decrease of periodontal index of sulcus bleeding, the value of Shiller-Pisarev test, the amount of gingival fluid on the 21st day after acute periodontitis modelling. Histological investigation indicated that the inflammatory manifestations were less expressed in rats with periodontitis, treated by indolicidin analogues N7 and N8 especially on the 14th and 21st days: inflammatory infiltrates are focal, and the size of foci is significantly smaller. The lymphocytes are prevalent in the content of cell infiltrates. The normal tissue covers a third of the cut on the 21st day. The signs of the bone tissue resorption were diagnosed at 18,8% of the rats treated by investigated peptides on the 21st day of the experiment and that is substantially less than in the control group. The significant differences in the indolicidin N7 and N 8 influence on periodontitis development were not established.

Keywords: parodontitis, analogues of indolicidin, periodontal indices

Предложено несколько теорий патогенеза пародонтита, но ведущая роль патогенных микроорганизмов не вызывает сомнений. В полости рта обнаружено более семисот видов микроорганизмов, из которых 15 видов являются пародонтопатогенными и обладают высокоадгезивными, инвазивными и токсическими свойствами [1]. Установлено, что среди микробов, вызывающих воспаление пародонта, присутствуют как анаэробы — роды *Actinobacillus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, так и грамположительные бактерии — *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces* и дру-

гие [2]. Наибольшую опасность представляет формирование ассоциаций патогенных в отношении пародонта микроорганизмов. При исследовании больных агрессивным и хроническим пародонтитом установлено, что у 64% из них присутствовали *Actinobacillus actinomycetem comitans*, включая всех больных агрессивной формой заболевания, у 50% пациентов — *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* обнаружена у 36% обследуемых, *Porphyromonas endodontalis* — у 14%, *Fusobacterium nucleatum* — у 7% [3]. При этом эффективность применения анти-

биотиков при пародонтите определяется чувствительностью к ним пародонтопатогенной микрофлоры и высокой частотой развития устойчивости таких микробов к антибактериальным препаратам [4]. В этой связи поиск новых средств подавления пародонтопатогенной микрофлоры приобретает особый интерес.

В настоящее время большой интерес исследователей вызывает группа антимикробных генкодируемых пептидов (АМП), которые продуцируются нейтрофильными гранулоцитами и играют ключевую роль в механизмах врожденного иммунитета [5]. Одной из наиболее интересных групп АМП являются индолицидины. Индолицидин обладает антибактериальной, антигрибковой, антипаразитарной, антивирусной, иммуномодуляторной активностью, а также подавляет продукцию аминокликозидных ферментов, обеспечивающих резистентность к антибиотикам [6].

Целью работы является изучение эффективности применения синтетических аналогов индолицидинов при остром пародонтите.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 80 крысах-самцах Вистар массой 180-220 г. 8 животных включили в интактную группу. 72 крысам под хлоралгидратным наркозом воспроизводили острый пародонтит по методу, предложенному А.И.Воложиным и С.И.Виноградовой (1990). Местное обезболивание в области нижних резцов проводили 5% раствором новокаина. Шелковую нить накладывали в виде восьмерки на резцы нижней челюсти с последующим погружением лигатуры в зубодесневой желобок и ее фиксацией дополнительными узлами [7]. Нить оставляли на 14 суток, а затем удаляли. Животных выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки после снятия лигатуры передозировкой эфирного наркоза.

Исследования проводили с соблюдением положений, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского сообщества (86/609ЕС). Выполнение исследований разрешено Региональным этическим комитетом (протокол №3 от 27 октября 2015 г.).

У экспериментальных животных оценивали цвет, наличие отека слизистой оболочки десен, развитие гипертрофии межзубных сосочков, появление пародонтальных карманов, пародонтального индекса кровоточивости десневой борозды, выполняли пробу Шиллера-Писарева, определяли количество (вес) десневой жидкости [8].

Пародонтальный индекс кровоточивости борозды (ПИКБ) определяли следующим образом: проводили осторожное зондирование борозды с вестибулярной и язычной сторон при помощи пуговчатого зонда. Кончик зонда без давления прижимают к стенке бороздки и медленно ведут от медиальной к дистальной стороне зуба. Состояние пародонта при этом оценивали по следующей шкале: 0 — кровоточивость отсутствует, 1 — кровоточивость возникает в период 30-60 секунд после зондирования, 2 — кровоточивость возникает в период 0-30 секунд после зондирования.

Пробу Шиллера-Писарева выполняли следующим образом: смазывали десневой край раствором Люголя. При воспалении в десне накапливается гликоген, который окрашивается раствором Люголя в коричневый цвет. Общепринято, что окраска сосочка оценивается как 1 балл (Р), окраска края десны (М) — 2 балла, окраска альвеолярной десны (А) — 3 балла, отсутствие окраски — 0 баллов.

Измерение количество десневой жидкости (КДЖ) по Н.Брилл и Б.Крассе (1961). Взвешивали полоску фильтровальной бумаги. Заостренный конец полоски фильтровальной бумаги вводили в устье десневого желобка, не доводя до его до дна во избежание механической стимуляции ткани, что может привести к увеличению выделения десневой жидкости. Время пропитывания полосок — 3 минуты. Вновь взвешивали полоску фильтровальной бумаги на торсионных весах. У каждой крысы использовали 3 полоски бумаги, в протокол вносили средний показатель.

Проводили гистологическое исследование срезов фрагмента нижней челюсти, окрашенных гематоксилином и эозином.

В работе использованы синтетические аналоги природного индолицидина №7 (H--Ile-Leu-Pro-Trp-Lys-Lys-Pro-Trp-Lys-Pro-Trp-Arg-Arg-NH₂) и №8 (H--Ile-Lys-Pro-Trp-Lys-Trp-Pro-Trp-Lys-Pro-Trp-Arg-Arg-NH₂) (ООО «НПФ «Верта», Санкт-Петербург, Россия)». Высокая эффективность аналогов индолицидина в данной дозе подтверждена в наших предыдущих исследованиях [9-11]. Пептиды предварительно растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно в дозе 500 мкг/кг в объеме 0,2 мл один раз в день в течение 7 дней, начиная со дня снятия нити. Крысам контрольной группы аналогичным образом вводили физиологический раствор.

Были выделены следующие группы животных: интактная (8 особей), контрольная (24 особи), опытная группа №1 — введение индолицидина №7 (24 особи), опытная группа №2 — введение индолицидина №8 (24 особи).

Статистическую обработку полученных результатов после проверки экспериментальных данных на отклонение от кривой Гауссова распределения проводили с использованием t-критерия Стьюдента и стандартного пакета MS Office Excel 2007.

Результаты исследования

При визуальном осмотре установлено, что на протяжении всего эксперимента (7-21 сутки) у крыс Вистар, которым моделировали острый пародонтит, отмечается выраженные гиперемия и отек слизистой оболочки десны, формирование эрозий. Проведение пробы Шиллера-Писарева показало, что у всех животных налет покрывает не только зубы, но и альвеолярную часть десны (преимущественно на 14 сутки). Наблюдается гипертрофия межзубных сосочков за счет отека и гиперемии. Отмечается разрушение зубодесневых соединений, главным образом в области резцов. При надавливании из пародонтальных карманов выделяется гнойное содержимое. Установлено повышение ПИКБ в 6,5-8,0 раз ($p < 0,001$), индекса

Влияние аналогов индолицидина №7 и №8 на изменение пародонтальных индексов при остром пародонтите

Группа \ Показатель	Срок эксперимента, сутки	Пародонтальный индекс кровоточивости борозды, баллы	Проба Шиллера-Писарева, баллы	Количество десневой жидкости, мкг
Интakтные		0,25±0,16	0,25±0,16	22,4±1,5
Контрольная группа (пародонтит + 0,9% раствор NaCl)	7	1,75±0,16 ^{xxx}	2,88±0,13 ^{xxx}	81,5±3,5 ^{xxx}
	14	2,00±0,00 ^{xxx}	3,00±0,00 ^{xxx}	96,2±3,2 ^{xxx}
	21	1,63±0,18 ^{xxx}	2,50±0,19 ^{xxx}	84,0±3,6 ^{xxx}
Группа, получавшая аналог индолицидина №7 в дозе 500,0 мкг/кг	7	1,88±0,13	2,88±0,13	90,8±3,1
	14	1,63±0,18	2,75±0,16	81,9±3,3*
	21	0,63±0,18**	1,38±0,18***	45,4±2,9***
Группа, получавшая аналог индолицидина №8 в дозе 500,0 мкг/кг	7	1,88±0,13	2,88±0,13	91,5±4,0
	14	1,75±0,16	2,75±0,16	82,3±3,3*
	21	0,38±0,18***	1,25±0,16***	43,1±2,6***
Группа, получавшая раствор линкомицина, в дозе 0,5 г/кг	7	1,63±0,18	2,50±0,19	77,4±4,0
	14	1,50±0,19***	2,63±0,18	75,9±2,7***
	21	0,38±0,18***	1,25±0,16***	41,5±3,4***

Примечание: ^{xxx} — $p < 0,001$ в сравнении с интактными животными. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ в сравнении с контрольными животными.

пробы Шиллера-Писарева в 10-12 раз ($p < 0,001$) у животных контрольной группы по сравнению с интактными. Секрция десневой жидкости увеличивалась во всем протяжении эксперимента, что подтверждается показателем роста КДЖ в 3,64-4,29 раза ($p < 0,001$) (см. табл.).

На 7 сутки после снятия нити не установлено статистически достоверного влияния аналогов индолицидина №7 и №8 на исследуемые показатели: ПИКБ, проба Шиллера-Писарева, КДЖ. Но уже на 14 сутки эксперимента исследуемые пептиды проявляли свой корректирующий эффект: КДЖ уменьшалось на 14,9% у крыс, получавших индолицидин №7, и 14,4% при введении индолицидина №8 ($p < 0,05$). Выраженное терапевтическое действие аналогов индолицидина установлено через 21 сутки после снятия нити: все исследованные показатели, характеризующие развитие воспалительных процессов в ткани десны, у крыс, которым вводили исследуемые пептиды №7 и №8, были статистически достоверно ниже по сравнению с животными контрольной группы: ПИКБ — в 2,59 и в 4,29 раза ($p < 0,001$); проба Шиллера-Писарева — в 1,81 и 2,0 раза ($p < 0,001$); КДЖ — на 46,0% и 48,7% ($p < 0,001$).

При гистологическом исследовании пораженных воспалительным процессом тканей пародонта установлены морфологические изменения, характерные для пародонтита. На 7 сутки наблюдаются признаки гнойного гингивита и периодонтита, формирование воспалительных инфильтратов преимущественно в эпителиальном слое пародонта, состоящих в основном из нейтрофилов, а также микробов. Эпителий и соединительнотканная пластинка пародонта утолщены из-за развития отека. Образование периодонтальных карманов отмечено вокруг нескольких зубов, прежде всего резцов. Установлены признаки деструкции костных балок.

На 14 сутки эксперимента явления отека тканей пародонта выражены меньше, чем на предыдущем сроке. Сохраняются воспалительные инфильтраты,

пародонтальные карманы и явления деструкции костных балок.

Через 21 сутки после снятия нити воспалительные инфильтраты представлены очаговыми изменениями. Активно развивается неоформленная соединительная ткань, которая занимает около половины среза.

У крыс с пародонтитом, получавших аналоги индолицидина №7 и №8, проявления воспаления менее выражены особенно на 14 и 21 сутки: воспалительные инфильтраты носят очаговый характер, причем размер очагов существенно меньше. В составе клеточного инфильтрата преобладают лимфоциты, особенно на 21 сутки. Площадь, занимаемая неоформленной соединительной тканью, хотя и меньше, чем в контрольной группе, однако около трети среза занимает нормальная ткань. Признаки резорбции костной ткани наблюдались у 37,5% и 18,8% крыс этих групп на 14 и 21 сутки соответственно, что статистически достоверно ниже, чем у крыс контрольной группы (81,3% и 56,3% соответственно).

Таким образом, в работе показано, что аналоги индолицидина проявляют выраженный корректирующий эффект при остром пародонтите. Этот вывод подтверждается снижением значений пародонтальных индексов, уменьшением объема воспалительных инфильтратов и отека тканей пародонта, ускорением восстановления нормальной структуры пародонта. Ранее показано, что индолицидин и его аналоги проявляют иммуномодулирующее действие и стимулируют активность макрофагов, усиливают хемотаксис и фагоцитоз, стимулируют ангиогенез и заживление ран [11-13]. Как известно, макрофаги играют ключевую роль в развитии процессов воспаления и пролиферации [5]. Другими словами, индолицидины обладают не только выраженным бактерицидным действием [6], но и вызывают выделение цитокинов, которые подавляют развитие деструктивных процессов при воспалении и стимулируют пролиферативные процессы в воспаленной ткани. Нами не установлено

существенных различий в действии индолицидинов №7 и №8, хотя последний имеет более высокий положительный заряд молекулы, который, как показано ранее, коррелирует с бактерицидной активностью [14].

Выводы

1. Синтетические аналоги индолицидина №7 и №8 при их применении внутрибрюшинно семикратно в дозе 500,0 мкг/кг оказывают корригирующее действие на развитие острого пародонтита у экспериментальных животных.

2. Не установлено статистически достоверных отличий эффектов индолицидинов №7 и №8 на развитие пародонтита в течение всего периода эксперимента.

References

1. Grudyanov A.I., Tkacheva O.N., Avraamova T.V., Hvatova N.T. Vopros vzaimosvyazi vospalitel'nykh zaboлевaniy parodonta i serdechno-sosudistoy patologii. Stomatologiya [The issue of the correlation between inflammatory diseases of the parodont and cardiovascular pathology]. Stomatologiya, 2015, no. 3, pp. 50-55.
2. Haffajee A.D., Socransky S.S. Microbiological etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontology, 2000, vol.5, no.1, pp.78-111.
3. Grudyanov A.I., Isadzhanyan K.E., Aphadze A.R., Pashkova G.C., Popova V.M. Resul'taty sravnitel'nogo izucheniya sostava mikrobnoy flory u patsientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom s ispolzovaniem razlichnykh mikrobiologicheskikh metodik (predvaritel'noe soobshchenie) [Results of comparative study of microbial flora composition in patients with chronic generalized periodontitis using various microbiological techniques (preliminary report)]. Stomatologiya, 2014, no. 5, pp. 28-31.
4. Tsepov L.M., Goleva N.A. Rol' mikroflory v vosniknivenii vospalitel'nykh zaboлевaniy parodonta [The role of microflora in the occurrence of inflammatory periodontal diseases]. Parodontologiya, 2009, no. 1, pp. 7-12.
5. Kokryakov V.N. Ocherki o vrozhdennom immunitete [Essays on innate immunity]. SPb., "Nauka" Publ., 2006. 261 p.
6. Pompilio A., Scocchi M., Pomponio S., Guida F., Di Primio A., Fiscarelli E., Gennaro R., Di Bonaventura G. Antibacterial and anti-biofilm effects of cathelicidin peptides against pathogens isolated from cystic fibrosis patients. Peptides, 2011, vol.32, no.7, pp. 1807-1814.
7. Volozhin A.I., Vinogradova S.I. Modelirovaniye i lechenie vospaleniya v parodontе [Modeling and treatment of periodontal inflammation]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya, 1990, no.6, pp.49-51.
8. Leontyev V.K., Faustov L.A., Galenko-Yaroshhevskiy P.A., Popkov V.L. Hronicheskiy generalizovannyi parodontit: klinicheskaya i eksperimental'naya farmakoterapiya metabolicheskimi korrektorami [Chronic generalized periodontitis: clinical and experimental pharmacotherapy with metabolic correctors]. Krasnodar, Prosvesheniye-Yug Publ., 2012. 403 p.
9. Lazarenko V.A., Lyashev Y.D., Shevchenko N.I. Vliyanie sinteticheskogo analoga indolicidina na protsessy perekisnogo okisleniya pri termicheskikh ozhogah [The effect of a synthetic analogue of indolicidin on the processes of lipid peroxidation in thermal burns]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2014, vol.135, no.6, pp.637-638.
10. Lazarenko V.A., Lyashev Y.D., Shevchenko N.I. Vliyanie sinteticheskogo analoga indolicidina na reparativnyuyu regeneratsiyu kozhi pri ozhogovoi travme [The effect of a synthetic analogue of indolicidin on reparative regeneration of skin in burn injury]. Journal of Experimental and Clinical Surgery, 2014, no. 4, pp. 342-349.
11. Shevchenko N.I., Lyashev Y.D., Mishustin V.N. Vliyanie antimikrobnogo peptida indolicidina na funktsionalnyuyu aktivnost' makrofagov pri termicheskikh ozhogah kozhi [Effect of antimicrobial peptide indolicidin on the functional activity of macrophages in case of thermal skin burns]. Medicinskiy akademicheskii zhurnal, 2012, vol. 12, no. 3, pp. 96-98.
12. Hancock R.E.W. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. Lancet Infectious Diseases, 2001, vol. 1, no. 1, pp. 156-164.
13. Artamonov A.Y., Shanin S.N., Orlov D.S., Shamova O.V., Kolodkin N.I., Rybakina E.G. Immunomoduliruyushaya aktivnost' antimikrobnnykh peptidov indolicidina i ego strukturnykh analogov [Immunomodulatory activity of antimicrobial peptides of indolicidin and its structural analogues]. Medical Immunology (Russia), 2009, v.11, no.1, pp.101-104.
14. Smirnova M.P., Afonin V.G., Shpen' V.M. et al. Vsaimosvyaz' struktura-funktsiya v ryadu analogov antibakterial'nogo peptida indolicidina. I. Sintez i biologicheskaya aktivnost' analogov s uvelichennoi amfipatichnostiu i povyshennym obshim polozhitel'nyim zaryadom molekuly [Structure-activity relationship in a number of analogues of the antibacterial peptide indolicidin I. Synthesis and biological activity of analogues with increased amphipathicity and increased overall positive charge of the molecule]. Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2004, vol.30, no.5, pp.458-463.
1. Грудьянов А.И., Ткачева О.Н., Авраамова Т.В., Хватова Н.Т. Вопрос взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии // Стоматология. 2015. №3. С.50-55.
2. Haffajee A.D., Socransky S.S. Microbiological etiological agents of destructive periodontal diseases // Periodontology. 2000. Vol.5. №1. P.78-111.
3. Грудьянов А.И., Исаджанян К.Е., Апахадзе А.Р. и др. Результаты сравнительного изучения состава микробной флоры у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с использованием различных микробиологических методик (предварительное сообщение) // Стоматология. 2014. №5. С.28-31.
4. Цепов Л.М., Голева Н.А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтол. 2009. №1. С.7-12.
5. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006. 261 с.
6. Pompilio A., Scocchi M., Pomponio S. et al. Antibacterial and anti-biofilm effects of cathelicidin peptides against pathogens isolated from cystic fibrosis patients // Peptides. 2011. V.32. №7. P.1807-1814.
7. Воложин А.И., Виноградова С.И. Моделирование и лечение воспаления в пародонте // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1990. №6. С.49-51.
8. Леонтьев В.К., Фаустов Л.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболитическими корректорами. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 403 с.
9. Лазаренко В.А., Ляшев Ю.Д., Шевченко Н.И. Влияние синтетического аналога индолицидина на процессы перекисного окисления липидов при термических ожогах // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2014. Т.157. №4. С.443-445.
10. Лазаренко В.А., Ляшев Ю.Д., Шевченко Н.И. Влияние синтетического аналога индолицидина на репаративную регенерацию кожи при ожоговой травме // Вест. эксперим. и клин. хир. 2014. №4. С.342-349.
11. Шевченко Н.И., Ляшев Ю.Д., Мишустин В.Н. Влияние антимикробного пептида индолицидина на функциональную активность макрофагов при термических ожогах кожи // Мед. академ. журнал. 2012. Т.12. №3. С.96-98.
12. Hancock R.E.W. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials // Lancet Infectious Diseases. 2001. Vol.1. №1. P.156-164.
13. Артамонов А.Ю., Шанин С.Н., Орлов Д.С. и др. Иммуномодулирующая активность антимикробных пептидов индолицидина и его структурных аналогов // Мед. иммунол. 2009. Т.11. №1. С.101-104.
14. Смирнова М.П., Афонин В.Г., Шпень В.М. и др. Взаимосвязь структура-активность в ряду аналогов антибактериального пептида индолицидина. I. Синтез и биологическая активность аналогов с увеличением амфипатичности и повышенным общим положительным зарядом молекулы // Биоорг. химия. 2004. Т. 30. №5. С.458-465.