

ДЕЙСТВИЕ ЛИМФОЦИТАРНЫХ МЕДИАТОРОВ НА АКТИВНОСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ИНТАКТНЫХ И ПОДВЕРГНУТЫХ СТРЕССУ КРЫС

Г.Г.Бакунц, Р.С.Овсепян

*/НИЦ Ереванского государственного медицинского университета
им. М.Герацц/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: кровь, миокард, лимфоциты, катехоламины

Литературные данные последних лет свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между иммунной и нейроэндокринной системами на медиаторном, рецепторном и метаболическом уровнях. Медиаторам иммунной системы, синтезируемым лимфоцитами спонтанно и в условиях стимуляции их различными митогенами и антигенами, придается большое значение в регуляции не только иммунологических реакций, но и процессов, происходящих в других жизненно важных системах организма. Известно, что лимфоциты вырабатывают физиологически активные вещества, отличающиеся как по составу, так и по биологической активности. Являясь гормоноподобными веществами, они участвуют в регуляции нейроэндокринной, сердечно-сосудистой систем, в формировании резистентности организма к экстремальным воздействиям [12, 15, 28]. В этой связи представляло интерес изучить действие продуктов жизнедеятельности лимфоцитов (ПЖЛ), синтезируемых тимоцитами спонтанно, а также в условиях стимуляции синтеза, на формирование адаптационного синдрома.

Целью нашего исследования является изучение действия введенных в организм ПЖЛ, синтезируемых спонтанно, а также под влиянием митогена — микоплазмы (*M. fermentans*) на активность симпатoadреналовой системы (САС), о чем судили по сдвигам в содержании катехоламинов в крови и сердце интактных и подвергнутых стрессу крыс. Выбор данного вида микоплазмы — *M. fermentans* в качестве избирательного митогена обусловлен тем, что *M. fermentans* долгие годы рассматривалась в качестве сапрофита урогенитального тракта, активно участвующего в процессах конкуренции за аргинин с клетками хозяина. Исследованиями Санина, Biberfeld, Cole [18, 26, 29] с большой убедительностью показано, что данный вид микоплазм в условиях *in vitro* обладает выраженной ми-

тотической активностью и стимулирующим влиянием на Т- и В-клетки мышц и человека, одновременно конкурируя за рецепцию с таким известным митогеном как конковаин А и фитогемагглютинин. Поэтому не исключено, что *M. fermentans* в условиях ее длительной персистенции в организме может являться эндогенным источником стимуляции различных лимфоцитарных популяций. Возможно также, что указанный механизм действует не только в условиях патологии (бактериальная и(или) смешанная бактериально-микоплазменная инфекция), но и определяет одну из важных составляющих в процессе аутогенной стимуляции лимфоцитарных популяций, чем в известной степени обеспечивается иммунологический и эндокринный гомеостаз.

Материал и методы

Опыты ставились на белых крысах-самцах массой 120-150 г. В первой серии экспериментов выделяли ПЖЛ из тимуса [8] интактных крыс и вводили внутривенно (в/в) в дозе, найденной экспериментально и составляющей по белку 300 мкг на 100 г массы животного. Во второй серии экспериментов ПЖЛ выделяли из тимуса крыс на 14-е сутки после заражения микоплазмой, когда в корковом слое тимуса доминировали гиперпластические процессы, и вводили в дозе, аналогичной предыдущей. Модель стресса создавали подкожным (п/к) введением адреналина в концентрации 0,5 мг на 100 г массы крысы, вызывающей ишемию миокарда [23]. Животные были разделены на 4 группы: 1) интактные крысы; 2) в/в вводили ПЖЛ, забивали через 1 ч; 3) п/к вводили адреналин (модель ишемии миокарда), забивали через 30 мин.; 4) в/в дважды вводили ПЖЛ с промежутком в 1 ч, через 1 ч п/к вводили адреналин, забивали через 30 мин. Содержание катехоламинов в крови определяли спектрофлуориметрическим методом [24]. Содержание их в миокарде определяли спектрофлуориметрическим методом Chang [30] в модификации Когана и Нечаева [11]. Катехоламины экстрагировали из крови и сердечной мышцы кислым бутанолом, далее добавлением гептана переводили их в водную фазу. Окисление осуществляли триоксииндоловым методом. В качестве окислителя при определении катехоламинов в крови применяли $K_3Fe(CN)_6$, а в миокарде — I_2 . Флуориметрию проводили на спектрофлуориметре марки Hitachi MPF-4.

Результаты и обсуждение

Данные, представленные в табл. 1, показывают, что под действием ПЖЛ содержание адреналина в крови повышается на 152%, а норадреналина — на 69% по отношению к контролю. При этом происходит повышение уровня адреналина в миокарде на 83% и снижение норадреналина на 23,2%. Введение адреналина, вызывающее ишемию миокарда, сопровождается менее выраженным повышением в нем содержания адреналина. В крови при этом наблюдается увеличение количества адрена-

лина и норадреналина, составляющее 68 и 43% соответственно. Таким образом, ПЖЛ по сравнению с введенным адреналином вызывают более выраженную активацию САС и, следовательно, являются фактором, моделирующим стресс. В связи с обнаруженным адрено- и симпатомиметическим эффектом ПЖЛ представляло интерес изучить их действие на фоне ишемии миокарда и выявить, обладают ли ПЖЛ стресс-модулирующим действием. Опыты с предварительным введением ПЖЛ показали, что в результате действия ПЖЛ перед стрессом и последующей ишемией миокарда происходит усиление активации САС, что проявляется в более резком повышении содержания адреналина и норадреналина в крови на — 222 и 93% по отношению к контролю. На основании полученных данных можно заключить, что ПЖЛ усиливают выброс катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и периферических окончаний симпатических нервов, поскольку основным источником адреналина в крови является хромаффинная ткань надпочечников, а норадреналина — пресинаптические окончания адренергических нервов.

Таблица 1

Содержание адреналина и норадреналина в крови (мкг/л) и миокарде крыс (мкг/г ткани) при в/б введении ПЖЛ

Группа	Кровь		Миокард	
	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин
Контроль	2.237±0.162	3.560±0.053	0.163±0.019	0.573±0.009
ПЖЛ	5.635±0.568 p<0.001	6.020±0.141 p<0.001	0.298±0.014 p<0.001	0.440±0.008 p<0.001
Адреналин	3.768±0.088 p<0.001	5.100±0.124 p<0.001	0.259±0.024 p<0.025	0.385±0.011 p<0.001
Адреналин и ПЖЛ	7.198±0.614 p<0.001	6.880±0.159 p<0.001	0.355±0.033 p<0.001	0.590±0.021 p>0.05

Примечание. В каждой опытной группе использовано 6 крыс

Изучение влияния ПЖЛ на содержание катехоламинов в миокарде подверженных стрессу крыс выявило усиление адреномиметического действия по сравнению с действием на интактный миокард. Сопоставление указанных серий экспериментов показало увеличение содержания адреналина в условиях стресса на 118%, а в интактном миокарде — на 83%. Анализ сдвигов в содержании норадреналина в сердце показал, что при действии ПЖЛ в интактном миокарде оно снижается, а при ишемии остается на уровне контрольных крыс. Поскольку нормализация содержания норадреналина в миокарде подвергнутых стрессу крыс под влиянием ПЖЛ протекает при усиленном выбросе нейромедиатора в

кровь, о чем свидетельствует повышение его уровня в крови на 93%, можно сделать заключение об активирующем действии ПЖЛ на биосинтез норадреналина.

Рассматривая сдвиги в содержании катехоламинов в крови и миокарде под влиянием синтезируемых в условиях стимуляции *M. fermentans* ПЖЛ (табл. 2), отмечаем повышение содержания адреналина и норадреналина в крови интактных крыс на 140 и 84%, а в миокарде — на 47 и 32% соответственно.

Введение ПЖЛ перед стрессом вызывает достоверное увеличение содержания катехоламинов в крови, составляющее для норадреналина 144%. В миокарде содержание норадреналина повышается на 83%, а адреналина — снижается на 40% относительно контроля.

Таблица 2

Содержание адреналина и норадреналина в крови (мкг/л) и миокарде крыс (мкг/г ткани) при в/б введении ПЖЛ, синтезируемых в условиях стимуляции *M. fermentans*

Группа	Кровь		Миокард	
	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин
Контроль	2.420±0.176	3.670±0.268	0.192±0.015	0.600±0.060
ПЖЛ	5.800±0.741 p<0.005	6.750±0.740 p<0.001	0.283±0.028 p<0.025	0.790±0.032 p<0.025
Адреналин	4.100±0.429 p<0.01	5.340±0.301 p<0.005	0.268±0.026 p<0.05	0.410±0.054 p<0.05
Адреналин и ПЖЛ	3.000±0.198 p<0.05	8.950±0.688 p<0.001	0.115±0.037 p<0.05	1.100±0.084 p<0.01

Изучение различных видов стресса [3, 10, 13, 14, 21] выявило общие закономерности развития стресс-реакции и показало, что на основании сдвигов в содержании катехоламинов в крови и миокарде можно судить о степени активации САС, ее функциональном состоянии. По литературным данным, в процессе формирования первичной реакции САС на стресс развиваются две фазы, отличающиеся направлением изменения показателей в гормональном и медиаторном звеньях системы. Первая фаза характеризуется активацией адреналинового и торможением норадреналинового звена, когда при активации функции мозгового вещества надпочечников и нарастании выброса адреналина в кровь наблюдается увеличение количества адреналина в миокарде, зависящее от усиленного его захвата сердечной тканью и вытеснения норадреналина из окончаний симпатических нервов. При этом подавляется захват норадреналина из крови. Вторая фаза развития стресс-реакции представляет собой фазу синхронной активации обоих звеньев САС — гормонального и медиатор-

ного [7]. Сдвиги в содержании адреналина и норадреналина в миокарде интактных крыс при действии спонтанно синтезируемых ПЖЛ соответствуют первой стадии стресса, а изменения указанных показателей при действии тех же ПЖЛ на фоне стресса — второй стадии развития стресс-реакции, характеризующейся активацией биосинтеза катехоламинов в миокарде. Однако данные литературы свидетельствуют, что в действии различных стрессоров на активность САС, катехоламиновый баланс в органах могут быть особенности, зависящие от природы и силы стрессорного агента. Установлено, что многократно повторяющийся нейрогенный стресс, психоэмоциональное напряжение сопровождаются повышением уровня катехоламинов в крови, снижением содержания адреналина и увеличением норадреналина в миокарде. Это в свою очередь свидетельствует о значительной активации биосинтеза норадреналина и снижении активности фенилэтаноламин-*N*-метилтрансферазы (ФНМТ) — фермента, катализирующего превращение норадреналина в адреналин [17]. Аналогичные закономерности выявлены нами при изучении действия ПЖЛ, вырабатываемых в условиях стимуляции *M. fermentans*, на содержание адреналина и норадреналина в крови и миокарде подвергнутых стрессу крыс. Введение указанных ПЖЛ перед стрессом оказывает стресс-модулирующее действие, выражающееся, как показали сдвиги в содержании катехоламинов в крови и миокарде, в преимущественной активации медиаторного звена САС по сравнению с гормональным, обусловленной, по-видимому, снижением активности ФНМТ. Сравнительный анализ действия двух типов ПЖЛ показывает, что сдвиги в содержании адреналина и норадреналина в крови и миокарде, вызываемые ими в условиях стресса, различаются как по интенсивности, так и по направленности изменений. Таким образом, синтезируемые стимулированными *M. fermentans* лимфоцитами ПЖ являются более мощным фактором воздействия на активность САС, чем спонтанно синтезируемые. Можно предположить, что спонтанно вырабатываемые ПЖЛ обладают резистогенным действием, на что указывают исследования, проведенные в последние годы коллективом НИЦ и направленные на выявление адаптогенных свойств лимфоцитарных медиаторов в их влиянии на сердечно-сосудистую [16, 19, 22], нейроэндокринную [1, 2, 5] и иммунную [4, 25] системы.

Действие ПЖЛ на активность САС может осуществляться тремя механизмами: через активацию гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной (ГПАКС) и Са-регулирующей систем, через активацию стероидогенеза на гипофизарно-адренокортикальном уровне и через прямое влияние ПЖЛ на хромаффинные клетки надпочечников. В предыдущих исследованиях на модели иммобилизационного стресса нами получены данные о стресс-модулирующем действии ПЖЛ, осуществляемом через изменение количества серотонина в гипоталамусе [2], адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови, а также кортикостерона в крови и на-

надпочечниках крыс [5], что сопровождается повышением резистентности к экстремальным воздействиям. Достаточно вероятной представляется нам возможность активации стероидогенеза на аденокортикальном уровне, поскольку в последние годы среди лимфоцитарных медиаторов, вырабатываемых в тимусе, обнаружено наличие кортикотропина, опиоидных пептидов и ферментов их синтеза. Так, установлено, что лимфоциты и макрофаги синтезируют АКТГ и β -эндорфин [28]. Последний синтезируется в тимоцитах из общего с АКТГ источника и также повышает секрецию кортикостероидов корой надпочечников [32].

Действие ПЖЛ может реализовываться на уровне надпочечников и через активацию β -адренергических рецепторов хромаффинных клеток, синтезирующих адреналин. Заслуживает особого внимания обнаруженный нами факт наличия в ПЖЛ антигенных детерминант к С-концевому участку молекулы паратиреоидного гормона. Наличие паратгормона в ПЖЛ подтверждается опытами, выявившими активацию резорбционных процессов в костной ткани и усиленное поступление Ca^{2+} из кости в кровь под влиянием внутрисуставного введения ПЖЛ [9]. Действие паратгормона на клетки-мишени реализуется через стимуляцию рецепторов клеточной мембраны, активацию аденилатциклазы и повышение внутриклеточной концентрации цАМФ [27]. В литературе все больше накапливается сведений об участии паратгормона в механизмах развития стресса и о том, что паратгормон может осуществлять трансмембранное перемещение Ca^{2+} не только в клетках-мишенях — кости, хрящ, но и в других тканях — мозг, сердце и др. [6, 20]. Установлено также, что в/б введение паратгормона вызывает через 30 мин повышение содержания цАМФ в миокарде [20]. Рассматривая причины возрастания количества норадреналина в миокарде интактных крыс, вызванного введением синтезируемых в условиях микоплазменной стимуляции ПЖЛ, необходимо отметить, что оно происходит на фоне повышения уровня не только адреналина, но и норадреналина в крови, что позволяет предположить о повышении скорости биосинтеза катехоламинов в миокарде. Это связано, возможно, с прямым действием ПЖЛ на миокард и включением, как следует из приведенной литературы, механизма цАМФ-зависимой активации тирозингидроксилазы и дофамин- β -гидроксилазы [31, 33] — ключевых ферментов в биосинтезе катехоламинов.

Наши дальнейшие исследования будут направлены на изучение механизмов действия ПЖЛ на активность центральных и периферических звеньев ГТАКС, а также САС. Будет продолжена работа по идентификации биологически активных веществ, входящих в состав ПЖЛ.

Поступила 08.11.95

**ԼԻՄՖՈՑԻՏԱՐ ՄԵԴԻԱՏՈՐՆԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՏՐԵՍԻ
ԵՆԹԱՐԿՎԱԾ ԵՎ ԻՆՏԱԿՏ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՍԻՄՊԱԹՈՒ-ԱԴՐԵՆԱԼԱԾԻՆ
ՀԱՍՏԿԱՐԳԻ ԱԿՏԻՎԱՑՄԱՆ ՎՐԱ**

Գ.Գ.Բակունց, Ռ.Ա.Հովսեփյան

Ուսումնասիրվել է սպոնտան և միտոգեն՝ միկոպլազմա (M.) fermentans-ով խթանման պայմաններում սինթեզվող լիմֆոցիտների կենսագործունեության արգասիքների (ԼԿԱ) ազդեցությունը ինտակտ և ստրեսի ենթարկված առնետների արյան և սրտի կատեխոլամինների պարունակության վրա:

Սպոնտան ձեռով սինթեզվող ԼԿԱ ներդրությանը մեծապես պայմանավորված է ադրենալինի և նորադրենալինի պարունակությամբ արյան մեջ, ինչպես նաև ադրենալինի պարունակությամբ սրտամկանում ինտակտ առնետների մոտ: ԼԿԱ ներարկումը ստրեսից առաջ (ադրենալինի ենթամաշկային ներարկմամբ առաջացված սրտամկանի իշեմիայի մոդել) ակտիվացնում է սիմպաթո-ադրենալային համակարգի (ՍԱՀ) գործունեությունը: Այս դեպքում արյան մեջ ադրենալինի ու սրտամկանում նորադրենալինի պարունակության տեղաշարժերը նույնատիպ են, սակայն ավելի ցայտուն են արտահայտված քան նախորդ փորձաշարում: Տարբերություն է նկատվում սրտամկանում նորադրենալինի պարունակության մեջ, որն առաջին փորձաշարում իջնում է, իսկ երկրորդում՝ մնում ստուգիչ խմբի առնետների ցուցանիշների մակարդակում: Առնետներին միկոպլազմային ճանապարհով վարակման պայմաններում ստացված ԼԿԱ ակտիվացնում են ՍԱՀ, որի մասին վկայում է ինտակտ առնետների արյան մեջ և սրտամկանում ադրենալինի և նորադրենալինի պարունակության բարձրացումը: Նշված ԼԿԱ ներարկումը ստրեսից առաջ ցուցաբերում է ստրես-մոդուլավորող ազդեցություն, որն արտահայտվում է ՍԱՀ մեդիատորային օղակի ակտիվացմամբ հորմոնալի համեմատությամբ, կապված, հավանաբար, սրտամկանում նորադրենալինի սինթեզի ակտիվացման հետ:

Զննարկվում են ԼԿԱ ազդեցության հնարավոր մեխանիզմները ՍԱՀ ակտիվության վրա:

EFFECT OF LYMPHOCYTE MEDIATORS ON THE ACTIVITY OF SYMPATHOADRENAL SYSTEM OF INTACT AND STRESS SUBJECTED RATS

G.G.Bakounts, R.S.Hovsepien

The effect of lymphocytes vital activities products (LVAP), synthesized spontaneously and also in condition of stimulation by mitogene Mycoplasma fermentans, on the content of catecholamines in the blood and heart of intact and stress-subjected rats was investigated.

Intraperitoneal introduction of spontaneously synthesized LVAP caused an increase of epinephrine and norepinephrine content in the blood, as well as the rise of epinephrine content in the myocardium of intact rats.

Administration of LVAP before stress (a myocardium ischemia model created by subcutaneous injection of epinephrine) increased the activity of sympathoadrenal system (SAS), expressed by shifts of similar type but of deeper markedness in the content of epinephrine and norepinephrine in the blood and also of epinephrine level in the myocardium in comparison with those observed in the previous series of the experiment.

Difference was observed in the norepinephrine content in the myocardium, which in the first series was decreased, but remained at the level of control data in the second series of the experiment.

Administration of LVAP synthesized under the influence of *M. fermentans* infection caused increase of epinephrine and norepinephrine content in the blood and myocardium of intact rats.

Injection of above mentioned LVAP before the stress caused stress-modulating action, expressed mostly by activation of the mediatory link of SAS in comparison to the hormonal one, connected apparently with the increase of norepinephrine synthesis in the myocardium.

The influence of LVAP on the activity of SAS can be realized by three mechanisms: by activation of hypothalamo-hypophysis-adrenocortical system (HHACS), activation of steroid genesis at the hypophysial-adrenocortical level, and by a direct of LVAP on chromaffin cells of the adrenal gland.

The possibility of steroid genesis at the adrenocortical level seems to be rather possible, for during last years existence of corticotropic, opioid peptides and their ferments and their synthesis where found out in lymphocyte mediators produced in thymus. The LVAP action may be realized also at the level of the adrenal glands by activation of β -adrenergic receptors of chromaffin cells synthesizing epinephrine.

Our further research should be directed to revealance of the mechanisms of LVAP effect on the activity of the central and peripheral links of HHACS as well as SAS.

Researches for identification of biologically active substances in the content of LVAP will be continued by the authors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баблоян Р.С., Ерицян Л.Н., Армения А.Г. Сб. научн. труд. НИЦ ЕрМИ. Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 77.
2. Бакунц Г.Г., Оганесян Н.А. Там же, с. 71.
3. Бару А.М. Физиология и биохимия биогенных аминов. М., 1969.
4. Григорян Л.С. Сб. научн. труд. НИЦ ЕрМИ. Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 107.
5. Довлатян Р.А., Киракосян К.Г., Авакян С.А. и др. Там же, с. 68.
6. Држевецкая И.А., Мишина Н.Ф., Лиманский М.Н. Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция. М., 1981.
7. Еремина С.А., Бойченко А.Е., Белякова Е.И. и др. Тез. всесоюзн. симп.: Стресс, адаптация и функциональные нарушения. Кишинев, 1984, с. 85.
8. Зильфян А.В., Овсепян Р.С., Хачатрян В.Г. и др. ДАН АрмССР, 1987, 85, 3, с. 142.
9. Зильфян А.В. Цитокины и ревматоидный артрит. Ереван, 1994.
10. Кассиль Г.Н. Актуальные проблемы стресса. Кишинев, 1976.
11. Коган Б.М., Нечаев Н.Б. Лабор. дело, 1979, 5, с. 301.
12. Коен С., Уорд П.А., Мак-Класки Р.Т. Механизмы иммунопатологий (пер. с англ.). М., 1983.
13. Матлина Э.Ш. Успехи физиол. наук, 1972, 3, 4, с. 92.

14. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
15. Михайлова А.А., Петров Р.В., Захарова Л.А. и др. Тез. докл. XVI конф. ФЕБО. М., 1984.
16. Паносян А.Г., Далалян М.Г., Мхитарян Г.С. и др. В сб. научн. труд. НИЦ ЕрМИ. Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 13.
17. Райцес И.В. Тез. всесоюзн. симп.: Стресс, адаптация и функциональные нарушения. Кишинев, 1984, с. 187.
18. Санин А.В., Пронин А.В., Хоробрых В.В. и др. Иммунология, 1983, 4, с. 21.
19. Сисакян А.С., Григорян Г.Г. В сб. научн. труд. НИЦ ЕрМИ: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 59.
20. Слепушкин В.Д., Лишманов Ю.Б., Золотов Г.К. и др. Успехи физиол. наук, 1985, 16, 4, с. 106.
21. Утевский А.М., Расин М.С. Успехи современ. биологии, 1972, 73, 3, с. 323.
22. Хачатрян Л.Г., Григорян Г.Г. Сб. научн. труд. НИЦ ЕрМИ. Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 65.
23. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск, 1972.
24. Шаталова А.А. Вопросы мед. химии., 1969, 15, 3, с. 323.
25. Шекоян В.А., Товмасьян В.С., Мхлян Л.Д. и др. Сб. научн. труд. НИЦ ЕрМИ. Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 109.
26. Biberfeld G., Nilsson E. Infect. and Immun., 1978, 21, 1, p. 48.
27. Borle A.B. In: Calcium, Parathyroid Hormone and Calcitonins. Amsterdam, 1972, p. 484.
28. Carr D.J., Blalock J.E. Int. Rev. Immunol., 1989, 4, 3, p. 213.
29. Cole B.C., Aldridge K.S., Ward J.R. Infect. and Immun., 1977, 18, 1, p. 383.
30. Chang C.C. Intern. J. Neuropharmacol., 1964, 3, p. 643.
31. Kopin I.J. Psychiat. Res., 1974, 11, p. 335.
32. Sapin-Malcolm D., Farah J.M., Mueller G.P. Neuroendocrinol., 1986, 42, 3, p. 191.
33. Wooten G.F., Thoa N.B. et al. Molec. Pharmacol., 1973, 9, p. 178.

