*ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА*

УДК 616.438+616.155.32+547.466.3+517.15.07

# ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРГАН ИММУНОГЕНЕЗА – ТИМУС – ВОЗМОЖНЫЙ ИСТОЧНИК СИНТЕЗА ГАМК

А.В.Зильфян, Г.Г.Бакунц, Р.С.Овсепян, Л.Н.Ерицян

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

*Ключевые слова*: тимус, лимфоциты, ГАМК, синтез, собственная концепция

В настоящее время интенсивно изучаются двусторонние регуляторные связи между нейроэндокринной и иммунной системами организма на медиаторном, рецепторном и метаболическом уровнях, а также механизмы, лежащие в основе этого взаимодействия [24].

В свете представленной проблемы выяснение нейрохимических механизмов нейроиммуномодуляции является весьма актуальным. В современной литературе медиаторам иммунной системы (лимфокинам и монокинам), вырабатываемым лимфоцитами и моноцитами, придается большое значение в регуляции не только иммунологических реакций, но и процессов, происходящих в других жизненно важных системах организма. Биологически активные вещества, синтезируемые лимфоцитами спонтанно и в условиях стимуляции различными митогенами и антигенами, различаются как по составу, так и по биологической активности. Являясь гормоноподобными веществами, они участвуют в регуляции нейроэндокринной, сердечно-сосудистой систем, в адаптации организма к стрессорным воздействиям [4,9,12].

На определенном этапе изучения биологической роли лимфокинов в организме нас интересовало, могут ли гормоноподобные вещества, синтезируемые лимфоцитами тимуса, действовать на активность центральных и периферических звеньев стресс-реакции, участвовать в формировании адаптационного синдрома. Таким образом, предстояло выяснить, обладают ли выделяемые нами лимфокины – продукты жизнедеятельности лимфоцитов тимуса (ПЖЛ) стресс-модулирующим действием. В результате исследований, проведенных сотрудниками НИЦ ЕрГМУ на модели иммобилизационного стресса, обнаружено, что предварительное

внутрибрюшинное (в/бр) введение крысам ПЖЛ вызывает модуляцию активности центральных и периферических звеньев стресс-реакции, проявляющуюся через снижение содержания серотонина и повышение количества ГАМК в мозге, снижение содержания АКТГ в крови, а также кортикостерона в крови и надпочечниках [3, 6]. Выявлено также модулирующее влияние ПЖЛ на структуру и функцию центрального и периферических органов иммуногенеза, предотвращающее развитие акцидентальной инволюции тимуса и гипопластических процессов периферических органов иммуногенеза [11].

Каковы молекулярные механизмы, лежащие в основе действия ПЖЛ? В последние годы в литературе развиваются представления о синтезе клетками нервной, эндокринной и иммунной систем наряду со своими и "чужих" гормонов и медиаторов. Так, среди биологически активных веществ, синтезируемых лимфоцитами и моноцитами, найдены нейропептиды – АКТГ и β-эндорфины [32]. Опиоидные пептиды реализуют свое действие через модуляцию активности гипоталамических серотонинергических и катехоламинергических нейромедиаторных систем [29,33], определяющих уровень секреции "рилизинг"-гормонов, а следовательно, и секреции тропных гормонов гипофиза. Так, установлено, что внутривенное (в/в) введение интактным крысам β-эндорфина в концентрации 1 *мкг/г* массы через 5, 20 и 60 *мин* стимулирует секрецию, а возможно, и синтез АКТГ, соматотропного гормона и пролактина в гипофизе, а также кортикостерона и альдостерона в надпочечниках [15]. На основании собственных и литературных данных авторы приходят к заключению, что механизм действия нейропептидов в регуляции гипофизотропных функций состоит в изменении соотношения в количественном содержании моноаминов-нейромедиаторов в гипоталамусе, что подтверждается исследованиями, в которых наряду с β-эндорфином или морфином вводили блокаторы опиатных или моноаминовых рецепторов [28]. Однако не исключается непосредственное действие β-эндорфина на функциональную активность системы гипофиз–надпочечники, начиная с уровня гипофиза, где выделены опиатные рецепторы [34]. Имеются также сведения о прямом стимулирующем влиянии β-эндорфина на адреналовую ткань [30].

На основании вышеизложенного, а именно: литературных данных о синтезе лимфоцитами β-эндорфина, о механизме его действия на активность ГГНС, сопоставления их с результатами наших исследований [3,6] можно предположить, что действие ПЖЛ на активность ГГНС осуществляется через модуляцию активности моноаминергических нейрональных систем гипоталамуса (в наших опытах через модуляцию активности серотонинергической системы, индуцирующей сдвиги в ГАМК-ергической системе мозга). Однако не исключается возможность действия ПЖЛ с гипофизарного уровня, а также прямого влияния их на стероидогенез в

надпочечниках. В этом случае модулирующее влияние ПЖЛ на активность ГГНС происходит по принципу обратной связи.

Подтверждением наших воззрений служат литературные данные о наличии тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между β-эндорфином, АКТГ, глюкокортикоидами, $\alpha_1$- и $\alpha_2$-адренергическими рецепторами, расположенными в окончаниях катехоламинергических и серотонинергических нейронов гипоталамуса, ответственных за запуск и развитие стресс-реакции. Через модуляцию активности указанных рецепторов с помощью физиологически активных веществ удается изменить функциональную активность ГГНС и соответственно резистентность организма к экстремальным воздействиям [1,18].

В обсуждении молекулярных основ действия ПЖЛ приобретает важное значение факт обнаружения в выделяемых нами ПЖЛ интактных, а также облученных крыс простагландинов группы Е [13], принимающих участие в регуляции секреции кортиколиберина и АКТГ[35]. Так, в/в введение АКТГ увеличивает содержание простагландинов группы Е, которые, активируя аденилатциклазу, стимулируют образование стероидных гормонов в надпочечниках [19]. Таким образом, ПЖЛ прямо или опосредованно (через простагландины) модулируют активность центральных и периферических звеньев стресс-реакции.

Результаты наших исследований укладываются в русло концепции о дублировании одного и того же регуляторного воздействия в разных системах, что подтверждается обнаружением на клетках нейроэндокринной и иммунной систем рецепторов к молекулярным факторам другой [20,21,23]. В этом плане значительный интерес представляют сообщения о синтезе ГАМК не только в ЦНС, но и на периферии (в печени, почках, сердце, селезенке, поджелудочной железе, кишечных бактериях) [14,22,27,31]. Однако в этих немногочисленных публикациях содержится противоречивая информация относительно активности процессов биосинтеза и количественного содержания ГАМК. В свете вышеизложенного возникла идея о возможности синтеза ГАМК в вилочковой железе—центральном органе иммуногенеза. Выдвинутая гипотеза основывается на данных, указывающих на потенциальные возможности тимуса в отношении синтеза ГАМК. Установлено, что структура гормонов мозгового слоя тимуса (тимозин) характеризуется большим содержанием глутаминовой и аспарагиновой кислот, являющихся нейроактивными, а также иммуноактивными аминокислотами, метаболически связанными с системой ГАМК. Установлено также, что гормональное действие тимозина проявляется в результате его проникновения в цитоплазму лимфоцитов [10], поэтому не исключено, что в определенных условиях, в частности, при стимуляции тимозином лимфоцитов тимуса в последних осуществляется биосинтез ГАМК.

Нами проведена экспериментальная проверка выдвинутого предположения: изучены активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК)—фермента, катализирующего биосинтез ГАМК, а также содержание ГАМК в гомо-

генатах тимуса свиней, предварительно стимулированных тимозином (за сутки до забивки вводили тимозин в концентрации, составляющей в пересчете на белок 3 *мг/кг* массы животного). Содержание ГАМК определяли и в ПЖЛ, которые выделяли по разработанной нами методике с использованием современных биохимических и иммунологических методов [7]. Исследованы также активность ГДК и содержание ГАМК в надпочечниках и яичниках свиней. Активность ГДК определяли флюориметрическим методом [25]. В гомогенатах тимуса, надпочечников и семенников свиньи обнаружена ГДК-активность, составляющая соответственно 8; 9,3; 11,5 *мкМ* ГАМК на 1 *г* ткани в час. Содержание ГАМК определяли методом электрофореза [26]. Электрофоретическое исследование гомогената тимуса выявило на электрофореграмме наличие узких полос в участках, соответствующих выходу ГАМК. В ПЖЛ (супернатант инкубированных лимфоцитов—стимулированных и нестимулированных) также установлено наличие ГАМК — на электрофореграмме выявлены окрашенные нингидрином пятна в месте выхода ГАМК. Содержание ГАМК в надпочечниках составляет 0,15 *мкМ/г* ткани.

Таким образом, нами впервые получены факты, указывающие на биосинтез ГАМК в тимусе. Синтез ГАМК происходит и в других эндокринных железах — надпочечниках и семенниках, также участвующих в нейроиммуномодуляции.

С целью выяснения роли ГАМК, синтезируемой в тимусе, в иммуногенезе рассмотрим механизмы взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, ведущие к изменению иммунного ответа. По литературным данным, стимуляция иммунного ответа обусловлена снижением активности серотонинергических структур мозга и реципрокным увеличением активности дофаминергических структур и реализуется через систему гипоталамус—гипофиз—тимус. ГАМК- ергическая система мозга оказывает стимулирующее влияние на иммуногенез, и обусловлено оно не собственным влиянием, а во взаимодействии с дофаминергической и серотонинергической системами [2,8].

По нашим данным, в/бр введение перед стрессом ПЖЛ вызывает повышение содержания ГАМК и снижение серотонина в мозге, что ведет к стимуляции иммунного ответа и сопровождается повышением устойчивости организма к стрессу [3,6,17]. Рассматривая возможное участие ГАМК периферического происхождения в иммуногенезе, проанализируем работы, в которых выявлено иммуностимулирующее свойство ГАМК при ее подкожном и в/бр введении. ГАМК, как известно, плохо или вовсе не проникает через гематоэнцефалический барьер. Подкожное введение ГАМК в течение 10 суток в диапазоне концентраций от 0.7 до 5.3 *мкг/г* массы мыши повышает иммунный ответ на 4-й день иммунизации эритроцитами барана. Наиболее эффективным оказалось действие ГАМК в концентрации 1.3 *мкг/г*, увеличивающее выработку антителообразующих клеток селезенки в 2.4 раза, а титр гемагглютининов в 3.2 раза по сравнению с контролем. In vitro ГАМК аналогично иммуноактивным

аминокислотам, входящим в состав белка (девять аминокислот из двадцати, среди которых наибольшей активностью отличаются нейроактивные аминокислоты – глутаминовая и аспарагиновая), способствует экспрессии Th-I-антигена на предшественниках Т-клеток костного мозга и соответственно стимулирует тимусзависимый иммунный ответ [5].

Внутрибрюшинное введение ПЖЛ, выделенных из тимуса интактных крыс, стимулирует антителообразование в селезенке на 5 и 7-й дни иммунизации эритроцитами барана в 1.4 раза. Логарифм титра антител в периферической крови увеличивается в 1.1 раза. Введение ПЖЛ, полученных от крыс, которым предварительно в/бр вводили ГАМК в концентрации 100 *мкг/г* массы в течение 2 дней повышает антителообразование в селезенке в те же сроки иммунизации в 2.7 и 2 раза соответственно. Логарифм титра антител в крови увеличивается в 1.2–1.7 раза. Пик накопления антител смещается на 5-й день иммунизации, тогда как у контрольных крыс это происходит на 7-й день [16].

Таким образом, ГАМК – основной тормозной нейромедиатор в мозге – участвует не только в процессах нейрогормональной регуляции различных функций организма, и в частности в процессе нейроиммуномодуляции, но, как явствует из представленных работ [5,16,17], оказывает и непосредственное воздействие на рецепторный аппарат лимфоидных клеток, что способствует межклеточной кооперации и соответственно приводит к стимуляции иммунного ответа. Следовательно, можно допустить наряду с центральным механизмом существование и автономной петли регуляции, реализуемой с помощью ГАМК лимфоцитарного происхождения, функционирующей в паракринной и аутокринной регуляции локальной иммунной реакции. Согласно нашей гипотезе, прямо или косвенно ГАМК-опосредуемые эффекты на периферии обусловлены действием ГАМК именно периферического генеза. Таким образом, обе системы ГАМК (центральная и периферическая) в условиях нормального функционирования организма могут действовать достаточно автономно, включение же центральных механизмов влияния ГАМК на иммунную, эндокринную, а также сердечно-сосудистую и другие системы происходит, на наш взгляд, в экстремальных условиях. Активация адаптивных ГАМК-ергических нейрональных механизмов в мозгу может происходить и в результате функционирования "ретроградной" ГАМК- обусловленной петли, действующей через периферическую ГАМК по принципу обратной связи на нейромедиаторные процессы в ЦНС.

*Поступила 08.01.99*

# ԻՄՈՒՆՈԳԵՆԵԶԻ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՕՐԳԱՆ ԹԻՄՈՒՍԸ՝ԳԱԿԹ-Ի ՍԻՆԹԵԶԻ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ԱՂԲՅՈՒՐ

Ա.Վ.Զիլֆյան, Գ.Գ.Բակունց, Ռ.Ս.Հովսեփյան, Լ.Ն.Երիցյան

Թիմուսում ԳԱԿԹ-ի հնարավոր սինթեզի մասին գաղափարի ծագման նախադրյալ են հանդիսացել սակավաթիվ գրական տեղեկատվություններ այն մասին, որ ԳԱԿԹ-ն, որպես հիմնական արգելակող նեյրոմեդիատոր, սինթեզվում է ոչ միայն ԿՆՀ-ի նյարդային հյուսվածքում, այլև ծայրամասային որոշ էնդոկրին գեղձերի, լարդի, երիկամների, սրտի, փայծաղի էնդոկրին էլեմենտների, ինչպես նաև աղիքային բակտերիաների կողմից:

Մեր առաջադրած հիպոթեզը իմունոգենեզի կենտրոնական օրգանում ԳԱԿԹ-ի սինթեզի վերաբերյալ ներկայանում է նշանակալիորեն հիմնավորված, քանի որ ըստ գրականության տվյալների թիմոզինի (թիմուսի միջուկային շերտի հորմոն) կառուցվածքը բնութագրվում է գլուտամինաթթվի և ասպարագինաթթվի մեծ պարունակությամբ, որոնք նյութափոխանակություն տեսանկյունից կապված են ԳԱԿԹ-ի համակարգի հետ, իսկ թիմոզինի հորմոնալ ազդեցությունն իրականանում է լինֆոցիտների ցիտոպլազմա նրա ներթափանցման արդյունքում: Հետևաբար բացառված չէ, որ որոշակի պայմաններում, մասնավորապես թիմուսի լիմֆոցիտների թիմոզինով խթանման ժամանակ, վերջիններիս մեջ տեղի է ունենում ԳԱԿԹ-ի սինթեզ:

Մեր կողմից կատարվել է առաջադրված հիպոթեզի փորձնական ստուգում: Ուսումնասիրված են գլուտամատդեկարբոքսիլազի (ԳԴԿ) ակտիվությունը, ինչպես նաև ԳԱԿԹ-ի պարունակությունը այն խոզերի թիմուսում, որոնք նախապես խթանվել են թիմոզինով (մեկ օր առաջ մինչ մորթելը ներմուծվել էր թիմոզին՝ վերահաշվարկված 3մգ սպիտակուց կենդանու 1 կգ քաշին): Ըստ ֆլուորոմետրիկ քննության տվյալների, ԳԴԿ- ակտիվությունը խոզի թիմուսի, ինչպես նաև մակերիկամների և սերմնաբշտերի հոմոգենատում կազմում է համապատասխանաբար 8; 9.3; 11.5 մկՄ ԳԱԿԹ 1գ հյուսվածքին մեկ ժամում: Թիմուսի հոմոգենատի էլեկտրաֆորետիկ հետազոտման արդյունքում էլեկտրաֆորեգրամի վրա հայտնաբերվել է նեղ զոլերի առկայություն այն տեղամասերում, որոնք համապատասխանում են ԳԱԿԹ-ի ելքին:

Մեր կողմից թիմուսից անջատած լիմֆոցիտների կենսագործունեության արգասիքներում (խթանված և չխթանված ինկուբացված լիմֆոցիտների սուպերնատանտ) ևս հայտնաբերվել է ԳԱԿԹ-ի առկայություն: ԳԱԿԹ-ի պարունակությունը մակերիկամներում կազմում է 0.15մկՄ 1գ հյուսվածքին:

Այսպիսով, առաջին անգամ ստացվել են փաստեր, որոնք վկայում են ԳԱԿԹ-ի կենսասինթեզի մասին թիմուսում: Համաձայն սեփական հիպոթեզի, օրգանիզմի նորմալ կենսագործունեության պայմաններում, ուղղակի կամ անուղղակի ԳԱԿԹ-միջնորդավորված էֆեկտները ծայրամասում պայմանավորված են հենց ծայրամասային ծագման ԳԱԿԹ-ի ազդեցությամբ:

ԳԱԿԹ-ի ազդեցության կենտրոնական մեխանիզմների ներառումը իմուն և էնդոկրին հոմեոստազի մեջ, մեր կարծիքով, տեղի է ունենում էքստրեմալ պայմաններում: Ուղեղում ադապտատիվ ԳԱԿԹ էրգիկ նեյրոնալ մեխանիզմների ակտիվացումը կարող է տեղի ունենալ նաև «ռետրոգրադ» ԳԱԿԹ-ով պայմանավորված օղակի գործունեության արդյունքում, որի ներգործությունն ԿՆՀ-ի նեյրոմեդիատորային պրոցեսների վրա իրականանում է ծայրամասային ԳԱԿԹ-ի միջոցով՝ հետադարձ կապի սկզբունքով:

## THE CENTRAL ORGAN OF IMMUNOGENESIS–THYMUS, AS A SOURCE OF GABA SYNTHESIS

A.V.Zilfian, G.G.Bakunts, R.S.Hovsepian, L.N.Yeritsian

The theoretical premises for the idea of GABA synthesis possible in thymus have become a few reports in literature about synthesis of GABA – the main braking neuromediator, not only by nervous tissue, but also on the periphery by some endocrine glands, endocrine elements of liver, kidneys, heart, spleen as well as by intestinal bacteries.

The hypothesis suggested by us, concerning GABA synthesis in the central organ of immunogenesis, in our view, is quite well-founded, as according to the literature data the structure of thymosin (hormones of the cerebral layer of thymus) is characterised by a high concentration of glutaminic and aspartic acids metabolically connected with GABA system, and the hormonal effect of thymosin is realised due to its penetration into lymphocyte cytoplasma. Thus, it is not excluded that in definite conditions, particularly in thymus lymphocytes' stimulation by thymosin, GABA biosynthesis takes place in thymus.

For experimental check up of our suggestion we have studied the activity of glutamate decarboxylase (GDC) – the enzyme catalizing GABA biosynthesis, and the content of GABA in thymus of pigs preliminarily stimulated by thymosin (a day before killing thymosin was injected in concentration 3 *mg* protein per 1 *kg* of body mass. The fluorimetric analysis has shown that GDC activity in homogenates of thymus as well as adrenal glands and testis is correspondingly 8; 3,9; 11,5 *mcM* GABA per lg tissue per hour. The electrophoretic examination of thymus homogenate has revealed presence on electrophoregram of narrow stripes in areas corresponding to GABA withdrawal. In the obtained products of vital activity of thymus lymphocytes (supernatant of stimulated and non-stimulated incubated lymphocytes) GABA has been also found. The content of GABA in adrenal glands is 0,15 *mcM* per 1 *g* tissue.

Thus, for the first time we have obtained data demonstrating GABA biosynthesis in thymus.

Appropriate to our own hypothesis in case of normal function of the organism directly or indirectly the GABA-mediating effects on periphery are caused by GABA action of the peripheric genesis.

Switching on of the central mechanisms of GABA influence upon the immune and endocrine homeostasis, occurs, in our opinion, in extremal conditions.

Activation of adaptive GABAergic neuronal mechanisms in the brain may take place in result of the function of "retrograde" GABA-mediated lope, having effect on neuromediatory processes in CNS via peripheral GABA by the reverse connection principle.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Авакян О. М.* Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М., 1988.
2. *Альперина Е.Л., Идова Г.В.* Физиол. ж. СССР, 1990,76, 4, с. 453.
3. *Баблоян Р.С., Ерицян Л.Н., Арменян А.Г.* В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 77.
4. *Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С.* Ж. экспер. и клин. мед. НАН РА, 1993, XXXIV, 3-4, с. 63.
5. *Белокрылов Г.А., Молчанова И.В.* Бюл. экспер. биол. и мед., 1987,104, 9, с. 345.
6. *Зильфян А.В., Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С. и др.* ДАН РА, 1995, 4, с. 15.
7. *Зильфян А.В., Овсепян Р.С., Хачатрян В.Г. и др.* ДАН АрмССР, 1987, XXXV, 3, с.142.
8. *Идова Г.В., Белецкая И.О., Девойно Л.В.* Физиол. ж. СССР, 1988, LXXIV, 6, с. 865.
9. *Коен С., Уорд П.А., Мак-Класки Р.Т.* Механизмы иммунопатологий (пер. с англ.). М., 1983.
10. *Медуницын Н.В., Литвинов В.И., Мороз А.М.* Медиаторы клеточного иммунитета и межклеточного взаимодействия. М., 1980.
11. *Меликян М.А., Якушкина И.Я., Меликян А.Р., Гегамян Ж.К.* В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван,1993, с. 73.
12. *Михайлова А.А., Петров Р.В., Захарова Л.А. и др.* Тез.докл.XVI конф.ФЕБО. М.,1984.
13. *Паносян А.Г., Далалян М.Г., Мхитарян Г.С. и др.* В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 13.
14. *Розанов В.А.* Нейрохимия, 1982, 1, 4, с. 406.
15. *Славнов В.Н., Валуева Г.В., Лучицкий Е.В., Яковлев А.А.* Бюл. экпер. биол., 1983, XCVI, 12, с. 5.
16. *Шекоян В.А., Товмасян В.С., Мхеян Л.Д. и др.* В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 109.
17. *Шекоян В.А., Товмасян В.С., Оганесян М.С. и др.* Мед. наука Армении, 1996, XXXVI, 3-4, с. 3.
18. *Ширинян Э.А., Мартиросян О.М., Арутюнян С.А., Атаян Т.К.* Физиол. ж. СССР, 1990, 76, 9, с. 1197.
19. *Юдаев Н.А., Афиногенова С.А.* В кн.: Циклазная система и ее роль в регуляции клеточного обмена. Матер. II Всесоюз. симпоз. Ташкент, 1978, с. 8.
20. *Bateman A., Sing A., Kral T., Solomon S.* Endocrine Rev., 1989, 10, 1, p. 98.
21. *Blalock J.E., Bost K.H., Smith E.M.* J. Neuroimmunol., 1985, 10, p. 31.
22. *Burgmeier N., Lawislak R., Defeudis F.V. et al.* Eur. J.Biochem., 1985, 51, 2, p. 361.
23. *Calne D.B.* Neurology, 1979, 29, 11, p. 1517.
24. *Carr D.J., Blalock J.E.* Int. Rev. Immunol., 1989, 4, 3, p. 213.
25. *Graham L.T., Aprison M.H.* J. Neurochem., 1969, 16, p. 559.
26. *Grossman W., Haning E., Plocke M.* J. Phys. Chem., 1955, p. 258.
27. *Ergo S., Kiss B.* GABA-ergic Mechanisms in Mammalian Periphery, New York, 1986.
28. *Loon G. H. D., Kim C.* Endocrinology, 1980, 106, p.76.
29. *Meites J., Bruni J., van Vugt et al.* Life Sci., 1979, 24, p. 1325.
30. *Racz K., Glaz E., Kiss R. et. al.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1980, 97, p. 1346.
31. *Saravia F.F., Faveeuw C., Blasquez B.C. et. al.* Endocrinology, 1996, 137, 8, p. 3497.
32. *Smith E.M., Blalock J.E.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1981, 78, p.7530.
33. *van Vugt Dean A., Meites J.* Fed. Proc., 1980, 39, p. 2533.
34. *Wardlaw L., Wehrenberg W., Ferin M. et al.* Endocrinology, 1980, 107, p.1663.
35. *Watanabe T., Morimoto A., Sakata Y., Murakami N.* Experientia, 1990, 46, 5, p. 481.