

ЗНАЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГАМК И ЛИМФОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**В.А.Шекоян**

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра микробиологии и НИЦ/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ГАМК, лимфоциты, иммунитет, стресс, раневая инфекция

Стремительное и успешное развитие иммунологии способствовало расширению научных представлений о роли иммунологических процессов в жизнедеятельности организма и патогенезе широкого круга заболеваний, что обуславливает целесообразность и своевременность изучения закономерностей регуляции иммунной системы на разных уровнях интеграции; раскрытие которых может способствовать разработке принципиально новых методов целенаправленной коррекции иммунологических процессов в норме и при патологии.

Несмотря на высшую степень автономности и саморегуляции иммунной системы, осуществляемой лимфоцитарными гормонами и медиаторами (лимфокины, монокины), сейчас уже не остается сомнений о роли нейроэндокринно-гуморальных механизмов в модуляции иммунитета [3,12-14]. Более того, в течение последних двух десятилетий сложилось представление о тесном взаимодействии иммунной и нейроэндокринной систем организма, основой которого является наличие общих рецепторов на нервных и иммунокомпетентных клетках и способность этих клеток продуцировать сходные лиганды [7,15,25-29], что позволило предположить о существовании единого иммунонейроэндокринного комплекса, участвующего в обеспечении постоянства внутренней среды организма. Существенным аспектом в разработке указанной проблемы является экспериментальный подход, включающий изучение роли нейромедиаторов в регуляции иммунитета. Имеющиеся в литературе сведения [5,6,10,11] убедительно свидетельствуют об участии холинэргической, адренэргической, моноаминэргической и опиоидной систем в регуляции иммунитета. Однако несмотря на наличие у веществ ГАМК-эргической системы многочисленных проявлений нейрохимического, нейрофизиологического, общеметаболического и стресслимитирующего действия [1,19], в литературе к моменту начала наших исследований в начале 80-х годов отсутствовали сведения о роли тормозного медиатора центральной нервной системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в модуляции иммунологических процессов в норме и при патологии. Нами [21,23], а позднее и другими исследователями [2,17] была выявлена связь между функциональным состоянием ГАМК-эргической системы и иммунными реакциями. Результаты наших исследований свидетельствуют о модулирующем влиянии ГАМК, ГОМК и глутаминовой кислоты на иммунологические процессы, которое зависит от доз, кратности, длительности, а также введения до и после иммунизации. Неоднозначное влияние нейроактивных аминокислот выражалось как стимулирующим, так и ингибирующим действием на количество АОК, РОК, титры антител в периферической крови, а также на клеточные и гуморальные показатели естественного иммунитета.

В дальнейшем было установлено [18], что антигенная стимуляция, введение адьюванта Фрейнда сопровождаются возрастанием количества ГАМК в гипоталамусе и селезенке, а при подавлении иммунного ответа происходит резкое снижение его количества. При стимуляции животных тимозином [9] синтез ГАМК определяется в надпочечниках, семенниках и продуктах жизнедеятельности тимических лимфоцитов (ПЖЛ). Выявленная корреляция позволяет предполагать о существовании зависимости функционального

состояния иммунной системы от содержания ГАМК-эргических веществ в тканях иммунокомпетентных органов, а также систем, ответственных за нейроэндокринную регуляцию иммунитета.

Учитывая вышеизложенное и основываясь на проведенных в НИЦ ЕРГМУ исследованиях, указывающих на роль лимфоцитарных медиаторов не только в иммунологических, но и физиологических и патологических процессах, нами за последние 13 лет проведено изучение влияния взаимодействия ГАМК и лимфоцитов на течение защитных реакций организма.

В настоящем сообщении приводятся данные о влиянии ПЖЛ, вырабатываемых клетками коркового слоя тимуса животных, получавших экзогенно ГАМК, на динамику первичного иммунного ответа в норме и при иммобилизационном стрессе, а также на динамику течения экспериментальной гнойной раны.

Эксперименты поставлены на 1050 белых беспородных крысах массой 150–170 г. Во всех экспериментах ГАМК вводили в/б в дозе 100 мг/кг (дважды в день). ПЖЛ тимуса получали по методу А.В. Зильфяна и соавт. [8] и вводили в/б в дозе 300 μ по белку 3 раза в день с интервалом 6 ч. Животных иммунизировали в/б 8% взвесью эритроцитов барана; количество АОК и РОК определяли на 5-, 7-й дни после иммунизации, титры гемагглютининов — на 5, 7, 10, 15-й дни.

Эксперименты выявили иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов. Так, под влиянием ПЖЛ ГАМК-обработанных животных происходит увеличение количества АОК в 2,7 и 2 раза на 5- и 7-й дни после иммунизации по сравнению с контролем (введение культуральной жидкости). Подобный результат наблюдается и при воздействии ПЖЛ интактных животных, однако менее выраженный (в 1,4 раза). Увеличивается по сравнению с контролем и количество РОК в 2,3 и 2 раза соответственно.

Аналогичная картина наблюдается с динамикой накопления гемагглютининов в периферической крови, количество которых на 5-, 7-, 10-й дни иммунизации в 1,7; 1,3 и 1,2 раза больше, чем в контроле. Более того, пик накопления антител смещается на 5-й день, тогда как в контроле это происходит на 7-й день. Под влиянием ПЖЛ интактных животных эффект менее выражен.

Поскольку изученные нами показатели иммунитета являются лишь завершающим звеном целой цепи событий, развивающихся в ответ на введение антигена, представлялось необходимым выявить наличие каких-либо изменений в макрофагальном звене иммунитета, играющем исключительно важную роль не только в естественном иммунитете, но и в индукции начальных этапов антителиобразования. С этой целью изучено влияние ПЖЛ ГАМК-обработанных животных на функциональную активность моноцитов и нейтрофильных лейкоцитов периферической крови путем определения активности кислой фосфатазы (основного маркера лизосом) и проницаемости лизосомных мембран в динамике иммунного ответа.

Эксперименты показали, что на 5-й день иммунизации активность кислой фосфатазы по сравнению с контролем (введение культуральной среды) в опытной группе повышается в моноцитах в 1,2 раза, в нейтрофилах в 1,4 раза. На 7, 10, 15-й дни исследования фосфатазная активность достоверно не отличалась от контрольных величин. Введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных сопровождалось достоверным повышением проницаемости лизосомных мембран моноцитов и нейтрофилов для токсического красителя акридинового оранжевого, приводя к резкому сокращению периода полураспада красителя на 5-й день иммунизации почти в 2 раза, составляя 20–30 минут. Но 40-й минуте в мазках крови преобладали клетки моноцитарно-фагоцитарного ряда (моноциты — $70,4 \pm 4,8$; нейтрофилы — $82,4 \pm 6,6$; в контроле соответственно — $52,3 \pm 7,5$ и $57,4 \pm 3,9$). К этому времени в результате проникновения токсического красителя в клетку в цитоплазме наблюдается диффузная и тонкозернистая красно-оранжевая флюоресценция, а в ядре — очагово-зернистая. Начиная с 10-го дня иммунизации изученные показатели не отличались от контрольных величин.

Полученные нами данные говорят за то, что иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов может быть связан с изменением функции макрофагов. Как известно, обработка антигена энзимами лизосом способствует усилению его имму-

ногенности [4,20], поэтому повышение активности кислой фосфатазы и проницаемости мембран лизосом может привести к более эффективной обработке антигена и стимулировать антителообразование.

Полученные данные отнюдь не исключают возможности изменения функций других иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации реакции на чужеродный антиген. Исследований в этом направлении не проводилось, и этот вопрос требует своего разрешения.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные не оставляют сомнения в том, что стресс оказывает существенное для формирования защитных реакций организма воздействие на функции иммунной системы [12,16], что может способствовать снижению механизмов резистентности организма к инфекциям и опухолям, возникновению аллергических заболеваний. Поэтому разработка способов предупреждения и коррекции стресс-индуцированных нарушений функций иммунной системы имеет важное значение. Среди различных подходов, предупреждающих отрицательные последствия влияния стресса на иммунитет, важное место занимает применение эндогенно-активных веществ, направленных на воспринимаящие стрессорные влияния клетки-мишени иммунной системы [9,15,22].

В этом аспекте значительный интерес представляет изучение роли ПЖЛ животных, получавших предварительно ГАМК, иммуностимулирующий эффект которых выявлен нашими исследованиями в формировании и течении иммунологических процессов при иммобилизационном стрессе, который вызывали жесткой фиксации животных на спине в течение 1,5 и 24 часов. Введение ГАМК, ПЖЛ, динамика антителообразования изучались так же, как и в вышеизложенных экспериментах.

Исследования показали, что 5- и 24-часовая иммобилизация вызывает подавление иммунного ответа (количество АОК, РОК, титры гематоглобинунов) в 1,1–2 раза. Часовая иммобилизация либо не отражается на изученных показателях, либо, наоборот, вызывает увеличение количества РОК в 1,2 раза по сравнению с контролем. На таком фоне введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных оказывает выраженный стимулирующий эффект в 2–3,5 раза независимо от длительности иммобилизации. Подобная картина наблюдается при введении ПЖЛ интактных животных и только ГАМК, однако стимулирующий эффект выражен менее интенсивно (в 1,5–1,7 раза по сравнению с контролем).

Результаты этих экспериментов свидетельствуют, что взаимодействие ГАМК и лимфоцитов способствует коррекции отрицательных последствий влияния стресса на иммунитет и открывает новые возможности для изыскания средств, лимитирующих развитие общего адаптационного синдрома.

Проблема гнойной раневой инфекции, вопросы профилактики и лечения ее продолжают оставаться одной из актуальных в современной хирургии. Несмотря на успехи в области изучения этиопатогенеза раневой инфекции, вызываемой различными аэробными и анаэробными микробами, их ассоциациями, среди которых важную роль играют неклостридиальные анаэробы, отмечается недостаточная эффективность методов лечения, что вызывает острую необходимость изыскания более действенных, патогенетически обоснованных методов. Среди них важную роль играют физиологически активные вещества, вырабатываемые в нервной и иммунной системах.

Установленный нами иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов в норме и при иммобилизационном стрессе послужил основанием к изучению влияния ПЖЛ животных, получавших экзогенно ГАМК, на течение экспериментальной раневой инфекции, вызванной аэробными и анаэробно-аэробными бактериями.

На 3–4-е сутки эксперимента рана нагнаивалась, поверхность ее покрывалась фибринозным налетом с умеренным гнойным отделяемым. На этом фоне в рану вводили 1 мл взвеси, содержащей золотистый стафилококк — 1,5 млрд микробных тел, кишечную палочку — 500 млн, пептострептококк — 500 млн, после чего изучали динамику раневого процесса на 2, 4, 6, 8-е сутки эксперимента с использованием общепринятых бактериологических методов (качественный и количественный анализ).

На 2–4-е сутки в ране животных, получавших ПЖЛ интактных (контроль) и ГАМК-обработанных (опыт) крыс наблюдался подострый воспалительный процесс, в 98% высевалась смешанная микрофлора, представленная в основном в аэробной ране золотистым

стафилококком, стрептококком, протеем, кишечной палочкой и др.; в анаэробной ране — золотистым стафилококком, протеем, синегнойной палочкой, кишечной палочкой, анаэробным пептострептококком. В дальнейшем, особенно на 8-е сутки, четко выявляется купирование инфекционного процесса как при качественном, так и количественном анализе. Так, количество микробов в аэробной ране опытной группы было в 2 раза меньше чем в контроле, а в анаэробной ране они даже не выделялись. Эти данные коррелируют с результатами морфологического анализа: в опытной группе репаративные процессы протекали более интенсивно, что выражалось более быстрыми темпами дифференциации грануляционной ткани. Более того, четко прослеживался процесс структурной упорядоченности и организации соединительнотканых и мышечных элементов, которые охватывали все участки раны.

Таким образом, исследования показали, что введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных приводит к выраженному антибактериальному действию, способствующему быстрому заживлению аэробно-анаэробных ран.

Обобщая результаты вышеизложенных экспериментальных данных, можно заключить, что взаимодействие ГАМК и лимфоцитов оказывает выраженный иммуностимулирующий эффект в норме и при патологии. Наши исследования явились новым подтверждением необходимости взаимодействия нервной и иммунной систем в регуляции защитных реакций организма, что позволяет разработать принципиально новые пути коррекции иммунитета в норме и при стрессе, а также изыскать новые, патогенетически обоснованные пути профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов с помощью эндогенно-активных соединений нервной и иммунной систем. Тем более, что как производные ГАМК (аминалон, фенибут, пантогам, пираретам и др.), так и медиаторы иммунной системы в настоящее время нашли широкое клиническое применение.

Механизм иммуностимулирующего действия ГАМК и лимфоцитарных медиаторов представляется сложным и окончательно невыясненным, что в известной степени обусловлено широкими потенциальными возможностями клеток иммунной и нервной систем, синтезирующих широкий спектр биологически активных веществ.

Один из возможных механизмов может быть обусловлен непосредственной стимуляцией ГАМК функциональной активности различных популяций лимфоцитов и макрофагов, взаимодействие которых обуславливает формирование результирующей интенсивности иммунного ответа. Следует отметить, однако, что, хотя на мембранах лимфоидных клеток открыты рецепторы ко многим нейромедиаторам и регуляторным пептидам [25,26,28,29], ГАМК-рецепторы до сих пор не обнаружены. В то же время усиленный синтез ГАМК в селезенке при антигенной стимуляции [18] и в тимусе при введении тимозина [9] указывает на возможную роль ГАМК-эргических веществ в функционировании иммунокомпетентных клеток.

С другой стороны, изменение функциональной активности лимфоидных клеток и синтез ими интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6), интерферона и др. влияют на функции ЦНС и эндокринную систему, в частности на гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную (ГПАКС) и симпатoadреналовую системы САС [15,24,30,31], которые в свою очередь регулируют пролиферативную и секреторную активность практически всех типов клеточных элементов иммунной системы. Не исключено также прямое влияние экзогенного ГАМК на ГПАКС и САС со всеми вытекающими последствиями действия на иммунную систему.

В обсуждаемом аспекте представляется важной недавно выдвинутая концепция А.В. Зильфяна [9], которая допускает существование центральных и периферических механизмов регуляции с помощью ГАМК-лимфоцитарного происхождения в условиях нормального функционирования организма, действующей достаточно автономно. Предполагается, что включение центральных механизмов влияния ГАМК на иммунную, эндокринную и другие системы организма происходит в экстремальных условиях.

Вышеизложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований, что позволит раскрыть механизмы влияния взаимодействия ГАМК и лимфоцитов на защитные реакции организма.

Поступила 24.08.00

ԳԱԿԹ-Ի ԵՎ ԼԻՄՖՈՑԻՏԵՐԻ ՓՈԽԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ՊԼԱՇՊԵՐԱԿԱՆ ՌԵԱԿՏԻՎՆԵՐԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ՄԵՋ
ՆՈՐՄԱԼՆԵՐԻ ԵՎ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՅԻՆ

Վ.Ա.Շեկոյան

Օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիաների կարգավորման մեջ ԳԱԿԹ-ի և լիմֆոցիտների փոխազդեցության դերի պարզաբանման համար հիմք հանդիսացան մի կողմից, ԳԱԿԹ-էրգիկ նյութերի կարևոր դերը ֆիզիոլոգիական և ախտաբանական պրոցեսներում, մյուս կողմից՝ գոյություն ունեցող պատկերացումները լիմֆոցիտ համակարգի ձևավորման և մեդիատորների դերի մասին ոչ միայն իմունաբանական, այլ նաև ֆիզիոլոգիական պրոցեսներում, ինչպես նաև օրգանիզմի ներքին միջավայրի մշտական կայունությունը ապահովող իմունապարզանդությունից միացյալ կոմպլեքսի առկայությունը:

Մեր կողմից ցույց է տրվում ԳԱԿԹ-էրգիկ նյութերի ինչպես խթանող, այնպես էլ արգելակող դերը հակամարմինների ձևավորման, բնական իմունիտետի բջջային և հումորալ ցուցանիշների վրա, որը կախված է ներմուծման դոզայից, բազմապարհկությունից և տևողությունից:

Էկզոգեն ճանապարհով ԳԱԿԹ ստացված (100մգ/կգ) ատեստների ուրցագեղձի կեղևային շերտի լիմֆոցիտների կենսագործունեության արգասիքները (ԼԿԱ) կեղևանիներին ներմուծման ժամանակ հայտնաբերվել է իմունախթանիչ էֆեկտ, որը դրսևորվել է հակամարմին և վարդակազոյացնող բջջանքի քանակի (2-2,7 անգամ), հեմագլյուտինների տիտրի (1,2-1,7 անգամ) ավելացումով ստուգիչ խմբի համեմատությամբ իմունիզացման 5-, 7-, 10-րդ օրերին: Միաժամանակ նկատվում է թթու ֆոսֆատազի ակտիվության ավելացում, արյան մոնոցիտներում և լեյկոցիտներում լիզոսոմալ թաղանթների թափանցելիության բարձրացում, որը խոսում է մակրոֆագային օղակի հնարավոր դերի մասին դիֆուզիվոր երևույթների մեխանիզմներում:

Ֆիմպլետով այս տվյալների վրա մեր կողմից ցույց է տրվում, որ ԳԱԿԹ-ով մշակված կենդանիների ԼԿԱ-ի ներմուծումը նպաստում է սթրեսի իմունաճնշող ազդեցության շրկմանը, ցուցաբերելով սթրես սահմանափակող ազդեցություն և բերում է արտահայտված հակաբազիլային ազդեցության, նպաստելով ախտի և ախտ-անախտ վերքերի արագ լավացմանը:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ ԳԱԿԹ-ի և լիմֆոցիտների փոխազդեցությունը ցուցաբերում է արտահայտված իմունոխթանող էֆեկտ և հնարավորություն է տալիս մշակել իմունիտետի շրկման սկզբունքներն ընդհանուր ճանապարհներ նորմալ և պաթոլոգիայում էնդոգեն ակտիվ նյութերի օգնությամբ:

Ֆիմպլետով գրականության տվյալների վրա կարելի է ենթադրել, որ հնարավոր մեխանիզմներից մեկը կարող է պայմանավորված լինել փաթեթ պոպուլյացիաների լիմֆոցիտների և մակրոֆագների ԳԱԿԹ-ի և ԼԿԱ-ի ընտրողական խթանումով, որոնց փոխազդեցությամբ է պայմանավորված իմունային պատասխանի ինտենսիվությունը: Չի բացառվում նաև այս նյութերի ուղղակի ազդեցությունը հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-ադրենալ-սպինալ և օնկոպո-ադրենալային համակարգերի վրա, որոնք իրենց հերթին կարգավորում են իմունային համակարգի գործնականորեն բոլոր տեսակի բջջանքի պրոլիֆերացիան և սեկրետոր ակտիվությունը:

INFLUENCE OF GABA AND LYMPHOCYTES INTERACTION EFFECTS ON THE REGULATION
OF PROTECTIVE REACTION OF THE ORGANISM IN NORM AND PATHOLOGY

V.A. Shekoyan

The basis for clarifying the GABA and lymphocytes interaction role on the regulation of the protective reactions of the organism has become the importance of GABA-ergic substances in the physiological and pathological processes, as well as the existing understanding of the role of hormone and mediator cells of lymphoid system, on physiological processes not only in the immunological, but also in the physiological processes, and the existence of united immuno-neuro-endocrinic complex taking part in the process of maintenance of the constant internal environment of the organism.

We have shown both the stimulating and inhibiting influences of GABA-ergic substances on the formation of antibodies, on the cellular and humoral indices of the natural immunity, which depends on the dose, multiplicity and duration of injections. While giving the animals injection of lymphocyte vital-activity products (LVP) of the cortex layer of thymus of rats receiving exogenous GABA (100mg/kg) the immune stimulating action has been revealed which has been expressed by the quantitative increase of AFC, RFC (2-2,7times), hemagglutinins titres (1,2-1,7 times) compared with the control, on the 5,7 and 10th days of immunization. At the same time an increase of acid phosphatase activity and permeability of lysosomal membranes in leukocytes and monocytes of blood has been observed which shows the possibility of the role of macrophagal link in the mechanism of the observed phenomenon. Based on these results it has been shown that injection of LVP to GABA treated refined animals promotes the correction of the negative consequences of the stress influence on immunogenesis, displaying stress-limiting

action, and leads to expressed antibacterial action, causing rapid healing of aerobic and anaerobic wounds.

Thus, we have come to the conclusion that GABA and lymphocytes interaction has a marked antibacterial effect and allows to work out principally new ways of the immune correction in norm and pathology with the help of endogenic active substances according to the data given in literature. It is supposed that one of the possible mechanisms could be determined by the elective stimulation of GABA and LVP of different populations of lymphocytes and macrophages, the interaction of which determines the intensity of the immune response. The direct effects of these substances on hypothalamo-hypophysis-adrenocortical and sympatho-adrenal systems are not excluded which in their turn regulate proliferative and secretory activity of actually all kinds of immune system cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюбян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Казань, 1977.
2. Белецкая И.О., Девойно Л.В. В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1986, с.96.
3. Галоян А.А. Мед. наука Армении, 1995, XXXV, 1-2, с.130
4. Грабар П.Н. Онтогенез, 1975, 6,2, с. 115.
5. Девойно А.В., Ильющенко Р.Ю. В кн.: Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций. Новосибирск, 1983, с.233.
6. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. М.,1980.
7. Захарова Л.А., Петров Р.В. Итоги науки и техники. Сер. иммунол. ВИНТИ,1990, 25, с.6.
8. Зильфян А.В., Овсепян Р.С., Хачатрян В.Г. и др. ДАН АрмССР,1987, XXXV, 3, с.142.
9. Зильфян А.В., Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С., Ерицян Л.Н. Мед наука Армении, 1999, XXXIX, 1, с.23.
10. Зозуля А.А., Пшеничкин С.Ф. Итоги науки и техн. Сер.иммунол. ВИНТИ, 1990,25, с.48.
11. Зозуля А.А. В кн.: Иммунофизиология. М., 1993, с.579.
12. Корнева Е.А., Шекоян В.А. Регуляция защитных функций организма. Л., 1982, с.138.
13. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Л., 1988, с. 251.
14. Корнева Е.А., Шхинек Э.К., Фролов Б.А. и др. В кн.: Иммунофизиология, Л.,1993, с.684.
15. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Int. J. on Immuno-rehabilitation, 1998, 10, с.38.
16. Крыжановский Г.Н. Вестник АМН СССР, 1985, 3, с.73.
17. Ратников В.И., Рябинина Н.Е. В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1986, с.117.
18. Соловьевская Е.Б., Лисняк И.А. Укр. биохим. журнал, 1980, 52, 1, с.434.
19. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота. Л. 1977.
20. Учитель И.Я. Ж.микробиол.,1973, 8, с.64.
21. Франгулян Л.А., Шекоян В.А., Товмасын В.С. и др. В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1986, с.93.
22. Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Int.J.on Immunorehabilitation,1999,11, с.48.
23. Шекоян В.А., Франгулян Л.А., Товмасын В.С. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1985, 6, с.556.
24. Bateman A., Sigh A., Kral Th., Solomon S. Endocrine Revs., 1989, 10, 1, p.92.
25. Besedovsky H.O., Del Rey A., Klusman I et al. J. Steroid Biochem. Molec. Biol.,1991, 40,4-6, p.613.
26. Blalock J. E. Physiol. Rev., 1989, 69,1,p.1.
27. Blalock J. E. Immunol. Today, 1994, 15, 11, p.504.
28. Geenen V. Neuroendocrin., 1990, 52, 1, p.8.
29. Merrill J.E., Jonakait G.M. FASEB J., 1995, 9, 8, p.611.
30. Rothwell N.J., Luheshi G. Advances in Pharmacology, 1994, 25, p.1.
31. Spangelo B.L., Judd A.M., Call G.B. et al. Neuroimmunomod., 1995, 2. p.299.