

Модуляторная роль ГАМК периферического генеза в интегративной деятельности сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем

Сообщение 1. Сдвиги в содержании иммуноцитоклинов, факторов роста и оксида азота в органах иммуногенеза и сердце в условиях введения низких концентраций ГАМК экспериментальным животным

В. П. Акопян, А. В. Зильфян, Р. С. Овсепян, С. А. Авакян

Кафедра фармакологии и НИЦ ЕрГМУ им. М. Герац

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: иммуноцитоклины, фактор роста, оксид азота, ГАМК

За последние годы в нейроиммуноэндокринологии широкое развитие получают представления о синтезе клетками нервной, иммунной и эндокринной систем наряду со "своими" и "чужими" гормонами и медиаторами. Особый интерес представляет установленный нами факт биосинтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного тормозного нейромедиатора ЦНС в тимусе, надпочечниках и семенниках, а также присутствие ГАМК в продуктах жизнедеятельности стимулированных и нестимулированных лимфоцитов (ПЖЛ) тимуса [6], что открывает новые возможности для трактовки роли этих эндокринных желез в нейроиммунорегуляции, их взаимосвязи и взаиморегуляции.

На модели иммобилизационного стресса показано, что внутрибрюшинное (в/б) введение крысам ПЖЛ тимуса вызывает модуляцию активности центральных и периферических звеньев стресс-реакции, выражающуюся в снижении содержания серотонина и повышении количества ГАМК в мозге, снижении уровня АКТГ в крови, а также кортикостерона – в крови и надпочечниках [3, 4, 7]. Установлен стресс-лимитирующий эффект взаимодействия в/б вводимых ГАМК и ПЖЛ (лимфокины), приводящий к стимуляции антителообразования и повышению резистентности организма к различным стрессорным воздействиям [14, 15]. В частности, иммуностимулирующий эффект взаимодействия в/б вводимых ГАМК и лимфокинов способствует быстрому заживлению аэробно-анаэробных ран [13]. Еще раньше тимусзависимый иммуностимулирующий эффект ГАМК обнаружен и при ее

подкожном введении [5].

Все вышеизложенное, а также имеющиеся в литературе сведения о синтезе ГАМК в печени, почках, сердце, селезенке, поджелудочной железе, кишечных бактериях [11, 18, 22, 31] и общеизвестный факт плохой проницаемости гемато-энцефалического барьера для ГАМК явились основанием для допущения нами существования наряду с центральным механизмом и автономной петли регуляции различных функций организма с помощью ГАМК именно периферического генеза, в том числе и лимфоцитарного происхождения [6]. По нашей гипотезе, обе системы ГАМК (центральная и периферическая) в условиях нормального функционирования организма действуют достаточно автономно, включение же центральных механизмов влияния ГАМК на иммунную, эндокринную, сердечно-сосудистую или другие системы происходит в экстремальных условиях.

Судя по литературным данным [2, 8], стимулирующее влияние ГАМК-ергической системы мозга на иммуногенез обусловлено взаимодействием с дофаминергической и серотонинергической системами. Каков механизм действия ГАМК периферического генеза? Прямое оно или опосредованное? Ограничивается ли это действие только влиянием на иммуногенез, или существуют автономные петли регуляции и других функций организма? Ответить на эти вопросы во многом поможет изучение влияния экзогенно вводимой в низких концентрациях ГАМК на продукцию в организме интактных животных таких ключевых регуляторных фак-

торов межсистемных взаимодействий, как интерлейкины, γ -интерферон, факторы роста, пролактин и другие, чему и посвящены наши исследования.

Материал и методы

Объектом исследования служили белые беспородные мыши-самцы массой 50–60 г, которым в/бр вводился 1 мл раствора ГАМК фирмы «Sigma-Aldrich» в концентрации 20 нг/мл (соответственно уровню нейромедиатора в крови интактных животных и человека).

Следует отметить, что в вышеприведенных исследованиях [5, 13–15] применялись исключительно высокие дозы ГАМК, на несколько порядков превышающие уровень изучаемого нейромедиатора в крови человека и экспериментальных животных.

Часть подопытных мышей забивалась через 2 часа после инъекции ГАМК, а другая – через 8 часов. Материалом исследования являлись сыворотка крови и гомогенаты тимуса, селезенки и сердца, в которых методом иммуноферментного анализа определялось количество интерлейкинов -1, -2 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6), а также гамма-интерферона (γ -ИФН), пролактина и оксида азота (NO), а радиоиммунным методом – содержание в них инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1).

Гомогенаты тимуса, селезенки и сердца экстрагировали в течение 15 минут в растворе 1М уксусной кислоты при температуре 6°C, после чего смеси центрифугировали 15 минут в центрифуге с охлаждением при 15 000g. Супернатанты нейтрализовались NaOH и хранились до анализа при 40°C.

Иммуноферментный анализ (ELISA) цитокинов производился с помощью соответствующих кит-наборов производства фирмы DRG-International Inc. (США–Германия), пролактина – применением реактивов фирмы Syntroph Bioresearch Inc. (Чехословакия), а NO – фирмы Assay Design Inc. на автоматическом спектрофотометре Stat-Fax 303 plus (США) в диапазоне спектра поглощения 420–450 нм. Содержание иммуноцитоклинов выражалось в нг/мл, пролактин – в нг/мл, а NO – в ммоль/л. Радиоиммунный анализ ИФР-1 осуществлялся на радиоизотопном счетчике «Гамма-1» (Россия–Украина) при помощи кит-набора IGF-I¹²⁵ Amersham Biotech (США). Радиоизотопная активность выражалась в имп/мин, показатели которой обратно пропорциональны концентрации ИФР-1, то есть высокая активность соответствует низким концентрациям, а низкая – высоким.

Контролем в проведенных исследованиях служили интактные мыши. Экспериментальные данные подвергли статистической обработке по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования выявили существенные сдвиги в продукции цитокинов и гормонов в организме подопытных животных под влиянием физиологических доз экзогенно вводимой ГАМК. Полученные результаты свидетельствуют о несомненной модулирующей роли ГАМК в функционировании как иммунной, так и сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

О результатах сдвигов в медиаторном звене иммунной системы можно судить по материалу, приведенному в табл. 1.

Продукция иммуноцитоклинов (ИЛ-1, -2, -6, γ -ИФН) в органах иммуногенеза – тимусе и селезенке, по сравнению с контрольными мышами претерпевает значительные изменения, причем разнонаправленного характера. Уже через 2 часа после инъекции ГАМК в тимусе, как и в сыворотке крови, не определяется «ключевой медиатор» иммунной системы ИЛ-1, в то время как в селезенке количество его резко (в 5 раз) увеличивается. Однако через 8 часов в селезенке продукция ИЛ-1 также достоверно подавляется: содержание его в 3, 4 раза ниже контрольного уровня.

В тимусе под влиянием ГАМК синтез как интерлейкинов, так и γ -ИФН угнетается в течение всех 8 часов наблюдения (табл. 1). Количественные же изменения ИЛ-2 и ИЛ-6 в селезенке и сыворотке крови не коррелируют ни друг с другом, ни со сдвигами в тимусе. Если в тимусе количество ИЛ-2 через 2 часа после в/бр введения ГАМК резко снижается, то в сыворотке достоверных сдвигов не наблюдается, а в селезенке уменьшается незначительно. Через 8 часов в сыворотке уровень ИЛ-2 резко падает, в то время как в тимусе он несколько повышается (хотя все еще уступает контрольным показателям почти в 4 раза), а в селезенке не отличается от контроля.

Через 2 часа после введения ГАМК на фоне резкого понижения уровня ИЛ-6 в тимусе и селезенке, в сыворотке крови количество этого цитокина увеличивается в 4 раза, а через 8 часов нормализуется, в то время как в селезенке к этому сроку уровень ИЛ-6 в 18 раз превосходит контрольный показатель. Возможно, имеет место ответная реакция на резкое падение уровня ИЛ-1, стимулятором синтеза которого является ИЛ-6 [35].

Как видно из приведенного в табл. 1 материала, количественные изменения γ -ИФН в органах иммуногенеза под воздействием ГАМК также неодинаковы: подавление синтеза в тимусе и падение его уровня в сыворотке сопровождаются повышением количества этого цитокина в селезенке. Интересно, что изменения уровня иммуноцитоклинов в сердечной ткани под воздействием физиологических концентраций ГАМК в общем носят такой же характер, что и в тимусе: про-

Таблица 1

Сдвиги в содержании иммуноцитоккинов после в/бр введения ГАМК в дозе 20 нг/мл

БАВ	Материал	Сыворотка	Тимус	Селезенка	Сердце
ИЛ-1, нг/мл	К	2,4±0,5	131,2±14,1	83,9±7,7	281,8±21,2
	2 ч.	0	0	449,8±32,5 p<0,001	639,2±75,1 p = 0,001
	8 ч.	0	0	24,8±3,0 p<0,001	34,2±6,2 p<0,001
ИЛ-2, нг/мл	К	232,0±17,6	6543,0±507,2	682,8±69,5	1555,8±127,6
	2 ч.	296,0±38,9 0,1 < p < 0,25	296,4±40,2 p < 0,001	425,2±38,7 0,002<p<0,01	446,7±44,5 p<0,001
	8 ч.	18,6±3,9 p < 0,001	1805,0±217,7 p < 0,001	758,0±70,0 0,25<p< 0,5	1423,0±138,1 p = 0,5
ИЛ-6, нг/мл	К	1161,0±109,9	1013,0±102,8	117,4±15,5	1700,0±175,5
	2 ч.	4567,1±556,7 p < 0,001	54,5±6,9 p<0,001	41,2±4,8 p<0,001	53,4±6,8 p<0,001
	8 ч.	1484,4±155,2 0,1<p< 0,25	166,6±21,1 p < 0,001	2155,0±333,6 p < 0,001	390,9±43,6 p<0,001
γ-ИФН, нг/мл	К	6,4±0,8	16,2 ± 2,5	1,9±0,2	83,6±7,1
	2 ч.	0,8±0,07 p<0,001	2,9 ± 0,5 p<0,001	3,4±0,4 0,002<p< 0,01	6,4±0,6 p<0,001
	8 ч.	—	2,3±0,3 p<0,001	—	3,1±0,5 p<0,001

Таблица 2

Сдвиги в содержании оксида азота, инсулиноподобного фактора роста и пролактина после в/бр введения ГАМК в дозе 20 нг/мл

БАВ	Материал	Сыворотка	Тимус	Селезенка	Сердце
Пролактин, нг/мл	К	5,3±1,0	0,1±0,03	4,6±0,6	2,5±0,4
	2 ч.	18,8±2,2 p<0,001	15,9±1,7 p<0,001	1,6±0,2 p<0,001	8,9±0,9 p < 0,001
	8 ч.	2,7±0,4 0,02 <p< 0,05	24,0±3,9 p < 0,001	0	56,4±6,7 p < 0,001
ИФР-1, имп/мин	К	318,0±24,2	338,7±35,3	274,5±28,7	335,0±29,7
	2 ч.	260,5±30,2 0,1<p< 0,25	227,5±24,6 0,02<p< 0,05	207,7±27,5 0,1<p<0,25	195,8±17,4 0,002<p< 0,01
	8 ч.	408,7±38,9 0,05<p< 0,1	238,3±28,4 0,05<p< 0,1	241,2±29,2 0,25<p<0,5	271,0±29,3 0,1<p< 0,25
NO, ммоль/л	К	1,3±0,2	0,8±0,1	1,5±0,3	7,2±1,1
	2 ч.	28,1±2,7 p<0,001	66,1±8,5 p<0,001	2,4±0,4 p = 0,1	5,0±0,8 0,1<p<0,25
	8 ч.	30,5±3,0 p<0,001	4,5±0,7 p<0,001	7,1±0,9 p<0,001	0,5±0,07 p < 0,001

исходит значительное уменьшение содержания ИЛ-1, -2, -6 и γ -ИФН.

Особого внимания заслуживают полученные нами изменения содержания пролактина в иммунной и сердечно-сосудистой системе: в вилочковой железе и сердце количество его под воздействием ГАМК прогрессивно возрастает, а в селезенке уменьшается и через 8 часов вовсе не определяется (табл. 2). При этом в сыворотке крови количество пролактина после резкого возрастания (через 2 часа после введения ГАМК – в 3,5 раза) сменяется к 8-му часу наблюдения уменьшением почти в 2 раза по сравнению с контролем. Полученные сдвиги свидетельствуют, скорее всего, в пользу лимфоцитарного происхождения пролактина, избирательно вырабатываемого Т-клеточной популяцией в условиях стимуляции их ГАМК. Подтверждением данного предположения являются результаты сопоставления уровня тимусного пролактина с содержанием его в сыворотке крови и селезенке, а также полученные данные по уровню интерлейкинов, исключаящие возможность ИЛ-опосредованного синтеза пролактина в ЦНС (табл. 1 и 2).

Как и в тимусе, в сердечной мышце имеет место стимуляция синтеза пролактина под влиянием ГАМК: количество гормона через 2 часа после введения нейромедиатора превышает контрольный показатель в 3,6 раза, а через 8 часов – уже в 22,6 раза. Вырабатываемый в тимусе и кардиомиоцитах пролактин, видимо, и является источником увеличения его количества в сыворотке крови через 2 часа после в/б инъекции ГАМК. Однако в дальнейшем, хотя синтез пролактина и в сердце, и в тимусе еще больше возрастает, количество гормона в сыворотке резко уменьшается и через 8 часов становится уже вдвое ниже контрольного уровня. На наш взгляд, это расхождение можно объяснить усилением местной утилизации пролактина как в источниках его синтеза (тимус, сердце), так и в селезенке, где синтез его через 8 часов после действия ГАМК полностью подавлен, в то время как количество ИЛ-6 в 18 раз, а γ -ИФН – в 1,8 раза превышает контрольный фон (табл. 1 и 2). Основанием для данного предположения являются литературные сведения о стимулирующем влиянии пролактина как на синтез ИЛ-6 в селезенке, перитонеальных макрофагах и купферовских клетках [36], так и на синтез γ -ИФН в макрофагах и лимфоцитах [23, 30]. При некоторых патологиях также выявлена прямая связь между повышением уровня ИЛ-6 и пролактина [24, 27]. Убедиться в этом можно также, сравнив результаты количественного определения ИЛ-6 в тимусе и сердце через 2 и 8 часов после воздействия ГАМК с изменением содержания пролактина в них.

Что касается ИФР-1, то введение ГАМК в организм подопытных мышей в тех дозах, которые применяли мы, существенно не отражается на экспрессии этого цитокина как в органах иммуногенеза, так и в

сердце. Практически не меняется и его содержание в сыворотке крови (табл. 2).

Несомненный интерес представляют результаты изучения содержания NO в организме подопытных животных. Введение ГАМК приводит к существенным сдвигам в содержании NO в органах иммунной системы, причем изменения здесь носят однозначный характер: и в тимусе, и в селезенке количество NO увеличивается, только тимус реагирует быстрее и резче, чем селезенка. Уже через 2 часа после инъекции ГАМК содержание NO в тимусе возрастает в 82,6 раза, а в селезенке только через 8 часов наблюдается достоверное повышение уровня NO почти в 5 раз по сравнению с контролем. Параллельно с активацией синтеза NO в органах иммуногенеза растет и его содержание в сыворотке крови, которое превышает контрольный фон в среднем в 22 раза.

Как известно, NO является «универсальным» межклеточным посредником, действующим на многие внутриклеточные процессы [1, 12, 28, 29] вследствие своего влияния на активность металлосодействующих ферментов и образования реакционных радикальных соединений с участием кислорода [10, 21, 33]. Он вырабатывается в организме человека и животных из L-аргинина. Фермент, катализирующий этот процесс, – NO-синтаза (NOS) в некоторых тканях функционирует постоянно (эндотелий сосудов, мозг) – конститутивная форма NOS, в других образуется под действием ряда веществ – индуцибельная форма NOS [20, 34]. Индуцибельная NOS продуцируется также макрофагами и играет важную роль в защитной функции организма [29].

Результаты наших исследований свидетельствуют об активации синтеза NO в органах иммуногенеза под влиянием малых доз ГАМК. Трудно сказать, какая из форм NO-синтаз больше ответственна за эту активацию и каким путем это происходит. На данном этапе исследований несомненно одно: это не цитокин-стимулированный синтез NO, ибо физиологические концентрации ГАМК в наших экспериментах приводят к подавлению синтеза иммуноцитоклинов, таких как ИЛ-1 и γ -ИФН, которые, по литературным данным [16, 26, 32], индуцируют продукцию NO в клетках.

На наш взгляд, ГАМК в малых дозах непосредственно активирует синтез NO, как и ряд уже известных стимуляторов, таких как гистамин, ацетилхолин, тромбин, серотонин, брадикинин и другие [1, 9]. Возможно, что ГАМК-индуцированный синтез NO также может быть причиной подавления синтеза интерлейкинов и γ -ИФН в органах иммуногенеза, так как установлено, что NO обладает избирательным противовоспалительным действием: подавляет синтез и экспрессию цитокинов, снижает активность факторов роста [12, 19]. Однако этот механизм, по-видимому, не задействован в сердечной мышце. Так, в сердце, как и в

органах иммуногенеза, под влиянием ГАМК имеет место полное подавление синтеза как ИЛ-1, -2 и -6, так и γ -ИФН, но в отличие от тимуса и селезенки в сердечной ткани резко подавляется и синтез NO. В течение 8 часов наблюдений количество NO в сердце по сравнению с контрольным уровнем снижается в 14,4 раза. По-видимому, в сердце функционирует автономный особый механизм защиты от губительного действия больших доз NO, токсичность которого для кардиомиоцитов показана во многих исследованиях [12, 17, 29].

Таким образом, нами впервые установлен модулирующий эффект близких к физиологическим концентрациям ГАМК как на центральный (тимус) и периферический (селезенка) органы иммунитета, так и на главный орган сердечно-сосудистой системы – сердце. В целом констатируется ингибирующее влияние ГАМК на тимус и сердце, проявляющееся резким угнетением в них синтеза и экспрессии всех изучаемых нами иммуноцитоклинов. В селезенке модулирующий эффект ГАМК четко прослеживается лишь в отношении ИЛ-1 и ИЛ-6, причем разнонаправленного характера. Видимо, в селезенке структурная перестройка лимфоидной ткани под влиянием ГАМК сопровождается процессами направленной активации продукции одного только ИЛ-6.

Не исключено, что вышеописанный нами иммунодепрессивный эффект низких концентраций ГАМК в тимусе и сердце опосредован стимуляцией синтеза пролактина в этих органах, ибо показано [25], что гипер- и гипопролактинемия оказывают иммуносупрессивное, а физиологические его концентрации – трофическое действие на лимфоциты. Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что низкие физиологические концентрации ГАМК, помимо ингибирующего влияния на синтез и экспрессию иммуноцитоклинов, обладают способностью направленной активации, по-видимому, Т-хелперной популяции лимфоцитов в плане избирательного синтеза ими пролактина. Это предположение, безусловно, нуждается в проведении целенаправленных исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, позволяющих установить этот прямой стимулирующий эффект ГАМК на Th-1-хелперную популяцию лимфоцитов. С этой целью планируется проведение специальных исследований методами иммуноморфологического и иммуноферментного анализа на предмет определения активности различных Т-клеточных популяций лимфоцитов (в первую очередь, ее Th-1-хелперной популяции) в условиях влияния низких физиологических концентраций ГАМК.

Поступила 15.03.03

Ծայրամասային գենեզի ԳԱԿԹ-ի մոդուլյարոր դերը սիրտանոթային, խնունային եւ էնդոկրին համակարգերի ինտեգրատիվ գործունեության մեջ:

Հաղորդում I. Խնունագենեզի օրգաններում և սրտում խնունացիտոկինների, աճի գործոնների և ազոտի օքսիդի պարունակության տեղաշարժերը՝ ԳԱԿԹ-ի ցածր ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիաների ներարկման պայմաններում փորձարարական կենդանիների մոտ

Վ.Պ. Նակոբյան, Ա.Վ. Զիլֆյան, Ռ.Ս. Նովսելյան, Ս.Ա. Ավագյան

Հեղինակների կողմից ստացված և գրականության վրա հիմնված տվյալների համաձայն առաջարկվում է հիպոթեզ, ըստ որի կենտրոնական մեխանիզմի հետ մեկտեղ գոյություն ունեն օրգանիզմի տարբեր ֆունկցիաների կարգավորման ավտոնոմ օղակներ՝ ծայրամասային գենեզի ԳԱԿԹ-ի միջոցով. ըստ որում ԳԱԿԹ-ի այդ երկու համակարգերը (կենտրոնական և ծայրամասային) օրգանիզմի կանոնավոր գործունեության պայմաններում բավականաչափ ինքնուրույն են գործում: Մեր կարծիքով ԳԱԿԹ-ի կարգավորիչ ազդեցության կենտրոնական մեխանիզմների ներգրավումը

տեղի է ունենում էքստրենալ պայմաններում:

Ծայրամասային գենեզի ԳԱԿԹ-ի ազդեցության մեխանիզմների բացահայտման համար ինտակտ մկների մոտ ԳԱԿԹ-ի ցածր ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիաների (20 մգ/մգ) ներարկման պայմաններում ուսումնասիրվել են մի շարք կարևոր կարգավորիչ գործոնների (ինտերլեյկիններ - IL; γ -ինտերֆերոն - γ -IFN, ինսուլինաման աճի գործոն - IGF-1; պրոլակտին և ազոտի օքսիդ - NO) բանական փոփոխությունները:

ԳԱԿԹ-ի ներարկումից 2-8 ժամ հետո արյան շի-

նուկում, քիմուսում, փայծաղում և սրտում իմունա-
ֆերմենտային անալիզի մեթոդով որոշվել են IL-
1, 2, 6, γ -IFN-ի, պրոլակտինի, UO-ի, և ռադ-
իոիմունային մեթոդով՝ IGF-1-ի քանակությունները:

Անցկացված հետազոտությունների արդյունքում
բացահայտվել են ցիտոկինների սինթեզի և

էքսպրեսիայի զգալի տեղաշարժեր ինչպես
իմունագենների օրգաններում (քիմուս, փայծաղ),
այնպես էլ սրտում, ինչը վկայում է GABA-ի ցածր
ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիաների մոդուլատոր
դերի մասին:

The modulatory role of GABA of peripheric genesis in integrative activity of cardiovascular, immune and endocrine systems

Report I. Shifts in the contents of immunocytokines, growth factors and nitric oxide in organs of
immunogenesis and heart in administration of low physiologic
concentrations of GABA to experimental animals

V.P. Hakobyan, A.V. Zilfyan, R.S. Hovsepyan, S.A. Avakyan

Based on our own and literature data a hypothesis is
suggested according to which besides the central mecha-
nism there exist also autonomous loops of regulation of
various functions of the organism by GABA of peripheric
genesis. Moreover, both these systems (central and pe-
ripheric) in normal function of the organism act quite
autonomously. The central mechanisms of the regulatory
effect of GABA on the immune, endocrine, cardiovascular
and other systems switch on, in our view, in extremal
conditions.

The mechanisms of action of GABA of peripheric
genesis under the influence of exogenously administered
low physiologic concentrations (20 ng/ml) on such key
regulatory factors as interleukin (IL), γ -interferon (γ -IFN),
insulin-like growth factor (IGF-1), prolactin and nitric
oxide (NO) were studied. 2 and 8 hrs after intraperitoneal
injection of GABA in the blood serum, thymus, spleen

and heart by the method of immunofermentive analysis
the contents of IL-1, -2, -6, γ -IFN, prolactin and NO, and
by the radioimmune method the level of IFR were deter-
mined.

The studies revealed considerable shifts in the synthe-
sis and expression of the cytokines both in the organs of
immunogenesis (thymus, spleen) and in heart, testifying to
the modulatory role of low physiological concentrations
of GABA.

On the whole, in thymus and heart the immunodepres-
sive effect was stated, while the prolactin production in
them was stimulated.

In the organs of immunogenesis NO synthesis acutely
increased and in heart on the contrary – decreased.

The possible mechanisms of interrelation between the
observed shifts are discussed.

Լիտերատուրա

1. Այոյան Բ. Պ. Մեդ. գիտ. Արմենի, 2000, տ. 40, 3, թ. 9.
2. Ալեքսանյան Է. Լ., Իսախանյան Գ. Վ. Ֆիզիոլ. ԱՊՀ, 1990, տ. 76, 43, թ. 453.
3. Բաբոյան Բ. Ս., Երիցյան Լ. Ն., Արմենյան Գ. Գ. Բ. Վ. Կն.:
Ռոլը Լիմֆոցիտարի մեդիատորների և Կրիտիկական
օբյեկտների օրգանների համակարգում. Երևան, 1993, թ. 77.
4. Բախչյան Գ. Գ., Օսեպյան Բ. Ս. Մեդ. գիտ. Արմենի, 1996,
տ. 36, 3-4, թ. 63.
5. Բեռնարդով Գ. Գ., Մոլչանով Ի. Վ. Բյուլ. էքսպերիմ.
բիոլ. և մեդ., 1987, տ. 104, 9, թ. 345.
6. Զիլֆյան Բ. Վ., Բախչյան Գ. Գ., Օսեպյան Բ. Ս., Երիցյան Լ.
Ն. Մեդ. գիտ. Արմենի, 1999, 1, թ. 23.
7. Զիլֆյան Բ. Վ., Բախչյան Գ. Գ., Օսեպյան Բ. Ս. և ընդ. ԴԱՆ
ԲԱ, 1995, 4, թ. 15.
8. Իսախանյան Գ. Վ., Բելեցկայա Ի. Օ., Դեյվիդով Լ. Վ. Ֆիզիոլ. թ.
ԱՊՀ, 1988, տ. 74, 6, թ. 865.
9. Կուլիկով Բ. Ն., Մուշկով Գ. Ն. Բիոքիմիա, 1998, տ. 6, 1, թ.
57.
10. Բուրդակով Բ. Ն., Սոբոլև Ե. Ն., Օխոտին Բ. Ե., Կոսիցին
Ն. Ս. Կիկլիկական փոփոխություններ NO-ի օրգանիզմում
մեկուսացված. Մ., 1997.
11. Բոլոբախ Բ. Ն. Նեյրոքիմիա, 1982, տ. 1, 4, թ. 406.
12. Սոլոդկով Բ. Ն., Շերբինյան Ի. Օ., Բելեցկայա Լ. Վ. Վես-
տնիկ Վիտեբսկոյ ց. մեդ. ուն-տա., Վիտեբսկ, 2002, տ. 1,
1, թ. 19.
13. Շեյկյան Բ. Ն. Մեդ. գիտ. Արմենի, 2000, տ. XL, 3, թ.
59.
14. Շեյկյան Բ. Ն., Դեյվիդով Լ. Վ., Մեդ. Գ. Գ. և ընդ. ԴԱՆ
ԲԱ, 1995, 4, թ. 15.

- Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении
общадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 109.
15. Шехоян В.А., Товмасын В.С., Оганесян М. С. и др. Мед. наука Армении, 1996, т. 36, 3-4, с. 52.
 16. Balligant J. L., Ungureanu-Longrois D., Simmons W. W. et al. J. Biol. Chem., 1994, 269, 44, p. 27580.
 17. de Belder A. J., Radomski M. W. et al. Lancet, 1993, 371, 8837, p. 84.
 18. Burgmeier N., Zawislak R., Defeudis F. V., Bollack C., Helwig J. J. Eur. J. Biochem., 1985, 151, 2, p. 361.
 19. de Caterina R., Liddy P. et al. J. Clin. Invest., 1995, 96, p. 60.
 20. Chen L. Y. Circulation, 1996, 93, p. 1740.
 21. Davis M. G., Fulton G. Y., Hagen P. O. Brit. J. Surg., 1995, 82, p. 1598.
 22. Ergo S., Kiss B. GABA-ergic mechanisms in mammalian periphery. New York, 1986.
 23. Holstad M., Sandler S. J. Endocrinol., 1999, 163, 2, p. 229.
 24. Jara L. J., Irigoyen L., Ortiz M. J., Zazueta B., Bravo G., Espinoza L. R. Clin. Rheumatol., 1998, 17, 2, p. 110.
 25. Luca I. C. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., 1997, 101, 3-4, p. 56.
 26. Oddis C. V., Finkel M. S. Am. J. Physiol., 1996, 270, 5 Pt. 2, 1864.
 27. Picco P., Gattorno M., Buoncompagni A., Facchetti P., Rossi G., Pistoia V. J. Rheumatol., 1998, 25, 2, p. 347.
 28. Pinsky D. J., Aji W., Szabolcs M., Athan E.S., Liu Y. et al. Am. J. Physiol., 1999, 277, (3 Pt. 2), 1189.
 29. Pinsky D. J., Cai B., Yang X., Rodriguez C., Sciacca R. R., Cannon P. J. J. Clin. Invest., 1995, 95, 2, p. 677.
 30. Richards S.M., Garman R.D., Keyes L., Kavanagh B., McPherson J.M. Cell Immunol., 1998, 184, 2, p. 85.
 31. Savaria F. F., Faveeuw C., Blasquez B. C. et al. Endocrinology, 1996, 137, 8, p. 3497.
 32. Schulz R., Panas D. L., Catena R., Moncada S., Olley P. M., Lopaschuk G.D. Br. J. Pharmacol., 1995, 114, 1, p. 27.
 33. Snyder S.H. Bredt D.S. Sci. Am., 1992, 5, p. 68.
 34. Thiernemann C., Szabo C., Mitchell J. A., Vane J. R. Proc. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 1, p. 267.
 35. Thivierge M., Rola-Pleszczynski M. J. Allergy Clin. Immunol., 1992, 90, 5, p. 796.
 36. Zellweger R., Wichmann M. W., Ayala A., Chaudry I. H. J. Trauma, 1998, 4, 1, p. 70.