

Т. М. Мишуніна, О. В. Калініченко

## Специфічне зв'язування ГАМК у надниркових залозах і вміст катехоламінів у крові та надниркових залозах при стресуванні щурів за умов гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи

*Принудительное плавание intactных крыс сопровождалось активацией гормонального звена симпат-адреналовой системы и снижением уровня специфического связывания 14C-ГАМК плазматическими мембранами надпочечников; первое предотвращалось введением перед стрессом ГАМК-ергических препаратов (баклофен, ГАМК-таурин). При торможении функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вследствие многократного введения гидрокортизона и на фоне развивающихся при этом нарушений обмена и секреции катехоламинов надпочечники реагировали на стресс снижением секреции адреналина, норадреналина и дофамина без изменения интенсивности связывания ГАМК. Введение ГАМК-ергических препаратов перед стрессированием крыс частично или полностью препятствовало развитию вызванных стрессом нарушений секреции норадреналина и дофамина, а введение тиосульфата натрия резко повышало специфическое связывание ГАМК плазматическими мембранами надпочечников одновременно с предотвращением накопления норадреналина в надпочечниках и снижением уровня ДОФА в крови.*

### ВСТУП

Нині приділяється все більше уваги вивченню периферичних медіаторних та модуляторних ГАМК-ергічних механізмів. Показано, що біохімічні процеси та рецепторні структури, які забезпечують функцію цієї системи, наявні в багатьох нейрональних тканинах, зокрема в ендокринних залозах [20]. Зважаючи на участь ГАМК у нейроендокринних механізмах регуляції їх діяльності [21], особливий інтерес становить вивчення модуляторної ролі амінокислоти на рівні власне секреторної клітини. Відомо, що ГАМК у відповідних залозах має певне значення для секреції глюкагону [12], чоловічих статевих гормонів [11] і гормонів плаценти [15], постулюється її участь у модуляції секреції кортикостероїдів [5].

Найбільше досліджено роль ГАМК у регуляції функції хромафінних клітин надниркових залоз. Зокрема, встановлена сумісна клітинна локалізація ГАМК з адреналіном і норадреналіном [10], можливість зміни інтенсивності вивільнення катехоламінів під впливом ГАМК та її міметиків [16]. Досліджуються, з одного боку, механізми кальцій-залежного та кальційнезалежного вивільнення ГАМК у хромафінній тканині [13], а з іншого - опосередкованого ГАМК-рецепторами транспорту  $Ca^{2+}$  [17] у процесах секреції гормонів мозкового шару надниркових залоз. Стан ГАМК-рецепторів за умов фізіологічної та фармакологічної модуляції секреції катехоламінів на цей час невідомий, а питання про участь різних типів рецепторів ГАМК залишається дискусійним: деякі дослідники

вважають, що як ГАМК<sub>A</sub>-, так і ГАМК<sub>B</sub>-рецептори задіяні у регуляції секреції у хромафінних клітинах [9], інші - роль ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів заперечують [8].

Метою нашої роботи було вивчення впливу стресу на специфічне зв'язування ГАМК плазматичними мембранами надниркових залоз та вмісту катехоламінів у крові та надниркових залозах інтактних щурів і щурів, яким з метою гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС) багаторазово вводили гідрокортизон. Крім того, досліджено дію деяких препаратів, що впливають на функцію кори і мозочкового шару надниркових залоз, а також на активність ГАМК-ергічної системи: агоніста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів баклофену, нового дипептиду, що містить ГАМК, ГАМК-таурину [3] та тіосульфату натрію [2]. Важливість проведення дос-

лідів на тваринах із пригніченою функцією ГГАС зумовлена можливістю зміни характеру стресової відповіді надниркових залоз за таких умов.

## МЕТОДИКА

Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 160 - 200 г. З метою гальмування функції ГГАС щурам раз на добу (вранці) впродовж 10 діб внутрішньом'язово вводили гідрокортизон (фірми «Gedeon Richter», Угорщина) у дозі 35 мг/кг. Тварин декапітували на 7-му добу після відміни ін'єкцій. Стрес у таких щурів, а також у інтактних щурів моделювали, примушуючи тварин плавати протягом 30 хв у теплій воді (32±2 °С). За 30 хв до початку плавання частині з дослідних щурів внутрішньоочеревинно вводили

**Таблиця 1. Вплив стресу та попереднього йому введення фармакологічних препаратів на концентрацію катехоламінів (нмоль/л) у крові щурів з різним функціональним станом гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (M±m)**

Група тварин	Адреналін	Норадреналін	Дофамін	ДОФА
Інтактні тварини (контроль, n=11)	13,30±1,09	13,90±1,66	49,10±4,39	34,90±4,76
Стресовані тварини (n=12)	20,60±1,97*	13,40±1,41	49,30±4,34	28,20±3,54
Тварини, яким до стресування вводили баклофен (n=5)	13,30±0,87***	9,80±2,47	30,80±7,78***	17,00±2,83***
Тварини, яким до стресування вводили ГАМК-таурин (n=12)	11,60±1,91***	14,90±1,52	52,80±5,66	27,90±1,52
Тварини, яким до стресування вводили тіосульфат (n=6)	22,20±4,48	16,60±0,69	39,40±5,61	32,50±1,82
Тварини, яким вводили фізіологічний розчин (контроль, n=7)	10,70±0,82	14,90±1,57	49,70±5,45	52,00±2,99
Тварини, яким вводили гідрокортизон (n=7)	15,00±1,64*	12,70±1,50	32,00±2,86*	54,90±4,76
Тварини, стресовані на фоні введення гідрокортизону (n=9)	10,40±1,14**	7,30±0,55**	24,60±1,22**	58,90±4,76
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону, вводили баклофен (n=8)	12,00±1,86	9,90±1,27***	37,00±5,13***	70,00±9,42
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону, вводили ГАМК-таурин (n=7)	9,80±1,58	17,40±1,73***	54,80±7,72***	60,30±4,56
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону, вводили тіосульфат (n=6)	12,50±1,09	6,20±0,69	27,60±5,08	42,50±4,30***

Примітка. Тут і в табл. 2 \* P<0,05 порівняно з відповідним контролем; \*\* P<0,05 порівняно зі значеннями тварин, яким вводили гідрокортизон; \*\*\* P<0,05 порівняно зі значеннями у стресованих тварин.

ли один з препаратів: баклофен (фірми «Pofa», Польща), ГАМК-таурин (Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України) у дозі 10 мг/кг або тіосульфат натрію у дозі 1 г/кг. Щурів декапітували відразу ж по закінченні плавання. Контролем були інтактні щури та група тварин, яким за аналогічних умов введення гідрокортизону вводили фізіологічний розчин.

Одержання синаптичних мембран і визначення специфічного натрійнезалежного зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК проводили, як описано раніше [4]. Концентрацію катехоламінів у крові та надниркових залозах визначали флюориметричним методом [14]. Одержані результати опрацьовано статистично з використанням критерію *t* Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Плавання інтактних щурів протягом 30 хв призводило до підвищення активності гормо-

нальної ланки симпато-адреналової системи, про що свідчить збільшення концентрації у крові адреналіну (табл. 1). Вміст норадреналіну, дофаміну та ДОФА за цих умов не змінювався. У надниркових залозах щурів концентрація адреналіну була значно зменшеною, а норадреналіну та дофаміну залишалася без істотних змін щодо контролю (табл. 2).

Введення перед стресуванням інтактних щурів агоніста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів баклофену попереджувало розвиток стресорних змін концентрації адреналіну у крові (див. табл. 1). Це відбувалося на тлі зниження вмісту ДОФА, дофаміну та, меншою мірою, норадреналіну. Слід зазначити, що раніше при вивченні впливу ГАМК *in vitro* на функцію хромафінних клітин бика був показаний гальмівний ефект баклофену як на базальне, так і на стимульоване КСІ або нікотинном вивільнення катехоламінів [9]. Водночас, в інших дослідженнях виявлено, що додавання цього

**Таблиця 2. Вплив стресу та попереднього йому введення фармакологічних препаратів на концентрацію катехоламінів у надниркових залозах щурів з різним функціональним станом гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Адреналін, мкмоль/г	Норадреналін, мкмоль/г	Дофамін, нмоль/г
Інтактні тварини (контроль, n=6)	12,90±0,77	1,54±0,10	67,9±5,40
Стресовані тварини (n=6)	7,76±0,60*	1,58±0,20	78,1±9,21
Тварини, яким до стресування вводили ГАМК-таурин (n=8)	8,52±0,38	1,29±0,09	84,60±10,2
Тварини, яким до стресування вводили тіосульфат (n=7)	8,85±0,44	1,26±0,11	87,60±7,99
Тварини, яким вводили фізіологічний розчин (контроль, n=6)	—	1,73±0,21	50,00±13,40
Тварини, яким вводили гідрокортизон (n=5)	—	3,07±0,21*	113,10±21,50*
Тварини, стресовані на фоні введення гідрокортизону (n=6)	—	4,02±0,58	161,60±27,60
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону вводили ГАМК-таурин (n=6)	—	2,42±0,18***	91,40±9,95**
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону, вводили тіосульфат (n=6)	—	2,86±0,18***	118,60±14,00

агоніста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів або самої ГАМК до хромафінних клітин викликало підвищення секреції катехоламінів у середовище інкубації [18, 19]. Зважаючи на неузгодженість даних різних досліджень, ми визначили вплив баклофену *in vivo* на вміст катехоламінів у крові інтактних щурів у стані спокою. Через 1 год після введення препарату концентрація дофаміну, норадреналіну та адреналіну у крові значно підвищувалася:  $7,92 \pm 0,53$  (контроль),  $16,90 \pm 3,00$  (дослід),  $4,11 \pm 0,32$  (контроль),  $7,68 \pm 1,14$  (дослід),  $2,77 \pm 0,12$  (контроль),  $4,46$  нмоль/л  $\pm 0,43$  нмоль/л (дослід) відповідно ( $P < 0,05$ ). Отже, ефект активації ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів перед початком стресування був протилежний такому за умов введення баклофену інтактним тваринам, які не підлягали впливу стресового фактора.

Інший ГАМК-ергічний препарат - ГАМК-таурин, який вводили до початку плавання, попереджував, як і баклофен, збільшення концентрації адреналіну у крові у разі стресу, проте не впливав на вміст інших катехоламінів і ДОФА у крові та надниркових залозах інтактних щурів (див. табл. 1, 2). Не змінював секрецію катехоламінів за умов стресу і тіосульфат натрію, який, як було показано раніше [2], істотно впливає на вміст адреналіну у надниркових залозах інтактних кролів у стані спокою. Таким чином, досліджені ГАМК-ергічні препарати (баклофен і ГАМК-таурин) спроможні попереджувати зміни за умов стресу концентрації адреналіну у крові інтактних щурів. На тлі перорального введення ГАМК емоційно-больовий стрес не викликав характерного для нього зниження вмісту катехоламінів у надниркових залозах щурів [6].

Через 6 діб після відміни гідрокортизону у разі 10-добового його введення спостерігається гальмування функції ГГАС, на що вказує зниження відносної маси надниркових залоз та концентрації 11-оксикортикостероїдів у плазмі крові щурів [5]. Раніше існувала думка, що за таких умов поряд із блокуванням усієї системи утворення глюкокортикоїдів функція мозкового шару надниркових

залоз залишається практично незайманою [7]. Проте багаторазове введення гідрокортизону підвищувало концентрацію адреналіну та зменшувало вміст дофаміну у крові (див. табл. 1). Концентрація норадреналіну та ДОФА за цих умов не змінювалася.

Таким чином, функція мозкового шару надниркових залоз щурів за умов пригнічення функції ГГАС також змінена. Це підтверджують результати про вміст норадреналіну та дофаміну у тканині надниркових залоз: концентрація цих катехоламінів була значно вищою, ніж у контролі (див. табл. 2), що може свідчити, певно, як про активацію їх синтезу, так і про гальмування вивільнення цих амінів у кров щурів зі зниженою внаслідок введення гідрокортизону активністю ГГАС. Раніше було показано, що тривале введення гідрокортизону зменшувало у надниркових залозах вміст адреналіну та підвищувало - норадреналіну [1].

Стресування щурів із пригніченою активністю ГГАС не викликало характерного для інтактних тварин підвищення концентрації адреналіну у крові, навпаки, його вміст зменшувався поряд із істотним зниженням концентрації норадреналіну та дофаміну у крові (див. табл. 1) та деяким подальшим накопиченням останніх у надниркових залозах (див. табл. 2). Ці результати можуть вказувати на зменшення за умов стресу секреції катехоламінів клітинами мозкового шару надниркових залоз щурів, яким багаторазово вводили гідрокортизон, тобто реакція на стресовий подразник з боку хромафінних клітин у таких тварин значно відрізнялася від тієї, яка спостерігалась у інтактних щурів.

Введення ГАМК-ергічних препаратів до початку плавання щурів із пригніченою у разі введення гормонів ГГАС частково або повністю попереджувало виникнення змін концентрації норадреналіну та дофаміну у крові у разі стресу (див. табл. 1). У надниркових залозах введення ГАМК-таурину запобігало накопиченню катехоламінів, викликаному стресуванням (див. табл. 2). Менш виразною виявилася дія тіосульфату натрію: пре-

вентивний його ефект спостерігали лише для концентрації норадреналіну у надниркових залозах (див. табл. 2), а вміст катехоламінів у крові у разі введення тіосульфату натрію залишався без змін. Концентрація ДОФА за цих умов була меншою, ніж у щурів зі зміненою активністю ГГАС, які підлягали дії лише стресового чинника.

Отже, у щурів, у яких багаторазове введення гідрокортизону викликало гальмування ГГАС [5] та зміни секреторної функції мозкового шару надниркових залоз (див. табл. 1, 2), вплив баклофену, ГАМК-таурину та тіосульфату натрію на вміст катехоламінів у крові і надниркових залозах істотно відрізнявся від дії препаратів у інтактних стресованих тварин. Наведені результати щодо певної однотипової за характером дії баклофену та ГАМК-таурину можуть свідчити про залучення у механізми регуляції вивільнення катехоламінів ГАМК<sub>A</sub>- і ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів.

Дослідження специфічного зв'язування <sup>14</sup>C-ГАМК плазматичними мембранами надниркових залоз щурів показали, що стресування інтактних щурів призводило до зменшення інтенсивності цього процесу ( $P < 0,05$ ):

Інтактні тварини (контроль, n=5)	22,00±3,22
Стресовані тварини (n=7)	13,50±1,76
Тварини, яким до стресування вводили ГАМК-таурин (n=5)	12,90±1,38
Тварини, яким до стресування вводили тіосульфат (n=5)	17,60±2,74
Тварини, яким вводили фізіологічний розчин (контроль, n=7)	22,90±3,70
Тварини, яким вводили гідрокортизон (n=7)	72,30±13,40
Тварини, стресовані на фоні введення гідрокортизону (n=9)	70,50±6,36
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону вводили баклофен (n=8)	54,30±6,66
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону вводили ГАМК-таурин (n=7)	85,60±6,44
Тварини, яким до стресування на фоні введення гідрокортизону вводили тіосульфат (n=6)	145,80±22,60

У щурів через 6 діб після останньої ін'єкції гідрокортизону було підвищене зв'язування ГАМК плазматичними мембранами надниркових залоз ( $P < 0,05$ ), що збігається з даними, одержаними нами раніше [5]. Стрес у таких тварин не викликав змін у

зв'язуванні амінокислоти. Введення баклофену і ГАМК-таурину інтактним щурам і ГАМК-таурину щурам, яким багаторазово вводили гідрокортизон, не впливало на рівень зв'язування ГАМК у надниркових залозах. Водночас, введення останнім перед початком плавання баклофену дещо зменшувало ( $0,1 > P > 0,05$ ), а тіосульфату натрію підвищувало зв'язування ГАМК плазматичними мембранами надниркових залоз щурів удвічі відносно рівня у тварин за умов гальмування ГГАС та майже у 7 разів щодо контрольних ( $P < 0,05$ ).

Аналіз результатів про зміни специфічного зв'язування ГАМК плазматичними мембранами та вмісту катехоламінів у крові і надниркових залозах щурів у разі дії фармакологічних препаратів дозволяє відмітити, що суттєвого зв'язку між цими показниками не зафіксовано. Слід зазначити лише одночасний превентивний ефект баклофену на секрецію катехоламінів та зв'язування ГАМК у надниркових залозах щурів із пригніченою активністю ГГНС. Потребує також подальших досліджень з'ясування причин різкого збільшення рівня специфічного зв'язування

ГАМК під впливом передуючої стресу ін'єкції тіосульфату натрію поряд із одночасним зменшенням концентрації ДОФА у крові та попередженням накопичення норадреналіну у надниркових залозах щурів зі зміненою функцією ГГНС.

Отже, результати нашої роботи свідчать про існування певного зв'язку між процесами секреції катехоламінів у разі дії стресового чинника та ГАМК-ергічною системою надниркових залоз, зміна базального стану якої за умов багаторазового введення гідрокортизону суттєво впливає на перебіг гормональної відповіді хромафінних клітин на стрес.

**T.M. Mishunina, O.V Kalinichenko**

**SPECIFIC GABA BINDING IN THE ADRENALS, AND BLOOD AND ADRENAL CONTENT OF CATECHOLAMINES UNDER STRESS IN INTACT RATS AND RATS WITH INHIBITION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENOCORTICAL AXIS**

Forced swimming of intact rats was accompanied by an activation of the hormonal link in sympatho-adrenal system and by a decrease in the level of specific binding of <sup>14</sup>C-GABA by adrenal plasma membranes; the former was prevented with the administration of GABAergic preparations (baclofen, GABA-aurine) before stress. Under inhibition of the function of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis following multiple hydrocortisone administration and, in presence of developing metabolic disorders and adrenal secretion of catecholamines, the latter reacted to stress by a decrease in adrenalin, noradrenaline and dopamine secretion without changing the intensity of specific binding of GABA. Administration of GABAergic preparations before stress prevented the development of stress disorders of noradrenaline and dopamine secretion partially or completely, and sodium thiosulphate administration increased acutely specific binding of GABA with adrenal plasma membranes simultaneously preventing the accumulation of adrenal noradrenaline and the decrease in blood DOPA level.

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, Kiev*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Давиденко Л.М. Характеристика некоторых показателей обмена катехоламинов при различной обеспеченности организма кортикостероидами: Автореф. дисс... канд. биол. наук – К., 1973. - 21 с.
2. Кононенко В.Я. Метаболические эффекты тиосульфата натрия и их значение в эксперимен-

тальной терапии некоторых патологических изменений сердца и сосудов: Автореф. ... д-ра мед. наук. - К., 1974. - 32 с.

3. Кононенко В.Я., Шилин В.В., Мишунина Т.М. и др. Влияние гамма-1-аминобутирилтаурина на обмен медиаторов в структурах мозга и уровень кортикостероидов в плазме крови крыс // Доп. НАН України. - 1999. - N 9. - С. 160-164.
4. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я., Мікоша О.С., Тронько М.Д. Деякі параметри ГАМК-ергічної системи кори надниркових залоз тварин у нормі та за умов стимуляції стероїдогенезу // Фізіол. журн. - 1994. - 40, N 3-4. - С. 9-15.
5. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я., Робаков С.Й. ГАМК-ергічна система кори надниркових залоз хворих із синдромом та хворобою Іценка-Кушинга і щурів за умов гіперкортицизму // Ендокринологія. - 2000. - 5, N 1. - С. 16-21.
6. Павлова В.И., Манухин Б.Н., Волина Е.В. и др. Влияние ГАМК на содержание катехоламинов в различных тканях организма при эмоционально-болевым стрессе – В кн.: Сб. науч. тр. Ин-та общ. патол. и патол. физиол. - 1981. - N 3. - С. 22-25.
7. Тайц М.Ю. Нейрогуморальные механизмы рефлекторных реакций.- Минск: Наука и техника, 1967. - 157 с.
8. Busik J., Nakamura M., Abe Y. et al. Effect of GABA on spontaneous [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> dynamics and electrical properties of rat adrenal chromaffin cells // Brain Res. - 1996. - 739, N 1-2. - P. 97-103.
9. Castro E., Oset-Gasque M., Gonzales M. GABAA and GABAB receptors are functionally active in the regulation of catecholamine secretion by bovine chromaffin cells // J. Neurosci. Res. - 1989. - 23, N 3. - P. 290-296.
10. Franzoni M., Sapei M., Beltramo M., Calas A. Co-localization of multiple neurotransmitters in the medullary cells of the mouse // Neuroendocrinology. - 1990. - 52, Suppl. N 1. - P. 51.
11. Frungieri M., Gonzalezcalvar S., Calandra R. Influence of photoinhibition on GABA and glutamic acid levels, and on glutamate decarboxylase activity in the testis and epididymis of the golden hamster // Int. J. Andrology. - 1996. - 19, N 3. - P. 171-178.
12. Gilon P., Bertrand G., Loubatieres-mariani M. et al. The influence of γ-aminobutyric acid on hormone release by the mouse and rat endocrine pancreas // Endocrinology. - 1991. - 129, N 5. - P. 2521- 2529.
13. Gonzales M., Oset-Gasque M., Castro E. et al. Mechanism through which GABAA receptor modulates catecholamine secretion from bovine chromaffin cells // Neuroscience. - 1992. - 47, N 2. - P. 487- 494.

14. Jacobowitz D., Richardson J. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region // Pharmacol. Biochem. Behaviour. - 1979. - 8, N 5. - P. 515- 519.
15. Kaplan L., Lopez Costa J.J., Carbone S.E. et al. Neurotransmitters in human term placenta: Biochemistry and immunochemistry // Placenta. - 1989. - 10, N 5. - P. 502-503.
16. Kataoka Y., Ohara I., Ueki S., Kumakura K. Stimulatory action of  $\gamma$ -aminobutyric acid on catecholamine secretion from bovine adrenal chromaffin cells measured by a real-time monitoring system // J. Neurochem. - 1988. - 50, N 6. - P. 1765-1768.
17. Kitayama S., Morita K., Dohi T. et al. GABAA-receptor-mediated increase of cytosolic  $Ca^{++}$  in isolated bovine adrenal chromaffin cells // Biochem. Biophys. Acta. Moll. Cell Res. - 1990. - 1053, N 2-3. - P. 189 - 194.
18. Parramon M., Gonzales M., Herrero M., Oset-Gasque M. GABAB receptors increase intracellular calcium concentration in chromaffin cells through two different pathways: Their role in catecholamine secretion // J. Neurosci. Res. - 1995. - 41, N 1. - P. 65-72.
19. Sangiah S., Borowitz J., Yim G. Actions of GABA, picrotoxin and bicuculline on adrenal medulla // Eur. J. Pharm. - 1974. - 27, N 1. - P. 130-135.
20. Tillakaratne N., Medina-Kauwe L., Gibson R. Gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues // Compar. Biochem. and Physiol. - 1995. - 112, N 2. - P. 247- 263.
21. Tuomisto L., Mannisto P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones // Pharmacol. Rev. - 1985. - 37, N 3. - P.249332.

*Ін-т ендокринології та обміну речовин ім.  
В.П. Комісаренка АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов  
до редакції 23.03.2001*