

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОРЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИСТЕМНОЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр ВС»

Исследовано содержание цитокинов в плазме крови методом иммуноферментного анализа у 56 пациентов (мужчин) с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) в возрасте от 19 до 25 лет. Впервые установлены закономерности интеграции иммунной и вегетативной нервной систем (ВНС) в формировании иммунопатологического ответа, подтверждающегося зависимостью динамики уровней цитокинов от вегетативной регуляции.

Несмотря на высокую распространенность, недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) часто выпадает из сферы внимания практических врачей. Между тем, необходимость выявления нарушений со стороны органов пищеварения в случае фенотипической выраженности дисплазии соединительной ткани не вызывает сомнений [3, 4]. В этиологии и патогенезе эрозивно-язвенных заболеваний до настоящего времени остаются неясные вопросы, на которые не может ответить ни одна из существующих теорий [6]. Данные относительно участия цитокинов в молекулярных патологических механизмах генерации и развития иммунного ответа организма при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с НДСТ, практически отсутствуют. Это в значительной степени лимитирует развитие знаний в отмеченной области. Недостаточно изу-

ченным и противоречивым остается вопрос о степени изменений, а также обратимости (возможности реадaptации) дисбаланса всех звеньев вегетативной нервной системы у пациентов с язвенной болезнью. Постановка и решение этих вопросов представляется весьма актуальной, т.к. сопоставление между структурой и выраженностью степени вегетативных расстройств, функционального состояния соединительной ткани и иммунологическим контролем открывают большие перспективы для понимания весьма сложных процессов патогенеза указанных заболеваний.

Целью исследования явилось установление закономерности иммунорегуляторных свойств симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у больных эрозивно-язвенными заболеваниями, ассоциированными с системной мезенхимальной дисплазией.

Материал и методы

Было обследовано 56 больных (все мужчины) с эрозивно-язвенными заболеваниями в фазе обострения ($n=31$) и ремиссии ($n=25$) (средний возраст составил $21,3 \pm 1,2$ лет, средняя длительность заболевания – $0,9 \pm 0,16$ года). В зависимости от степени выраженности признаков дисморфогенеза соединительной ткани выделяли больных с невыраженной (легкой) формой НДСТ – 1-я группа (24 человека – 42%), с выраженной формой НДСТ – 2-я группа (14 человек – 25%), остальные составили группу контроля – без признаков дисморфогенеза (18 человек – 33%). В исследовании приняли участие 22 практических добровольца без соматической патологии.

Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) у всех обследуемых проводился в соответствии с Рекомендациями рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии на аппаратно-программном комплексе ВНС-спектр (фирма «Нейро-Софт», Иваново). Проводили частотный анализ записей интервалов R-R с расчетом: общей мощности спектра (TP; mc^2); спектральных мощностей ультранизкочастотного ($0,003 - 0,04$ Гц; VLF; mc^2), низкочастотного ($0,04 - 0,15$ Гц; LF; mc^2), высокочастотного ($0,15 - 0,4$ Гц; HF; mc^2) компонентов и их процентное соотношение; отношение мощностей LF/HF, как меры баланса симпатического и парасимпатического влияния на синусовый ритм. Для их количественной оценки проводили кардиоваскулярные тесты (КВТ) по D.Ewing (1984), где учитывали: дыхательный коэффициент, коэффициент 30:15 ($K_{30:15}$), коэффициент Вальсальвы, степень снижения систолического артериального давления во время активной ортостатической пробы, степень прироста диастолического артериального давления при проведении пробы с изометрическим напряжением. Первые два показателя оценивают парасимпатические влияния, последние два – симпатические, а коэффициент Вальсальвы характеризует усредненное влияние. О вегетативной реактивности судили при выполнении активной ортостатической пробы и по коэффициенту 30:15, как наиболее физиологически обоснованному. Уровень функционирования физиологической системы, в т.ч. общее (текущее) функциональное состояние и адаптационные резервы организма, дополнительно изучали на основе комплексной оценки показателей активности регуляторных систем в баллах, вычисленных автоматически на аппаратно-программном комплексе.

Внешние фены и стигмы дисэмбриогенеза определяли согласно рекомендациям Г.И. Лазюка и соавт. (1983), Гофмана О.М. (1987), М.Ж. Glesby et R.E. Pyeritz (1989), Е.Л. Трицветовой и А.А. Бовы (2001), Бочкова Н.П. (2002). Совокупность и тяжесть клинических проявлений на полиорганном уровне оценивали в баллах по модифицированной нами фенотипической карте, включающей 60 основных симптомов.

Продукцию интерлейкинов оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем ООО «Протеиновый Контур» и «Цитокин» г. Санкт-Петербург.

Статистическая обработка полученных данных произведена на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП «Statistica 6.0 for Windows».

Результаты и обсуждение

Клинико-физиологическая интерпретация показателей спектрального, временного анализа, кардиоваску-

лярных тестов с оценкой функционального состояния ВРС.

Исследование ВРС имеет важное прогностическое и диагностическое значение, т.к. служит индикатором истощения адаптационных резервов в регулирующих системах и предшествует гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям (2). Анализируя показатели ВРС натошак в базальных условиях у пациентов эрозивно-язвенными заболеваниями с НДСТ по сравнению с группой контроля, следует отметить отсутствие достоверного преобладания у них каких-либо влияний ВНС. Однако при дифференцированном анализе ВРС в зависимости от выраженности мезенхимальной дисплазии соединительной ткани были выявлены достоверные отличия.

Показатели спектральной мощности ВРС ($mc^2/Гц$) исследуемых групп больных отражены в таблице 1.

Из представленных данных общая спектральная мощность (TP), отражающая суммарную активность нейроморальных влияний, у больных 1-й и 2-й группы при проведении фоновой записи оказалась относительно сниженной и составила соответственно $4693,8 \pm 1462,7 mc^2$ и $4315,7 \pm 1512,9 mc^2$ против $7293,500 \pm 2231,8 mc^2$ в группе контроля.

В структуре спектральной мощности доля волн высокочастотного (HF) компонента у больных 1-й группы и группе контроля оказалась достоверно выше в сравнении со 2-й группой, составив $53,84 \pm 12,84\%$ и $60,975 \pm 8,4\%$ против $18,81 \pm 6,8\%$ соответственно. Таким образом, преобладание мощности высокочастотных колебаний сердечного ритма у данной категории больных выше 40% от суммарной мощности спектра (СМС) и может рассматриваться как показатель повышения парасимпатической активности.

Во 2-й группе преобладали среднечастотные колебания (LF), но они не превышали 40% от СМС, составив $30,9 \pm 5,4\%$. Однако с учетом сдвига индекса вагосимпатического взаимодействия в сторону симпатикотонии – $1,69 \pm 0,15$, что достоверно отличало их от сравниваемых групп ($0,44 \pm 0,18$ и $0,56 \pm 0,3$ соответственно), можно говорить об относительном усилении симпатического влияния (преобладание активности вазомоторного центра).

Доля волн медленного периода (VLF-компонента) нарастала по мере увеличения количества стигм дисэмбриогенеза и составила – $29 \pm 9,37\%$ и $51 \pm 16,24\%$ в 1-й и 2-й группе ($p < 0,05$) против $16,53 \pm 4,2\%$ группы контроля соответственно. Данная структура волнового периода может указывать на сопутствующее повышение активности гуморально-метаболических (цереберальных эрготропных) влияний, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрации катехоламинов в плазме, системы терморегуляции и переходе регуляции ВРС на более низкий метаболический уровень. Однако, в связи с тем, что анализ VLF-компонента проводился при обработке коротких записей (5 минут), интерпретация выводов в работе о генезе волн низкой частоты носит лишь предположительный характер.

Представления и оценка клинико-физиологической интерпретации показателей ВРС различных авторов нередко противоречивы. Поэтому оценку адекватности функционирования симпатического отдела ВНС, обеспечивающего адаптацию организма к изменяющимся условиям существования, проводили при выполнении функциональных проб. Это позволило минимизировать индивидуальные различия и оценить направленность изменений, а не оперировать абсолютными значениями параметров (табл. 2).

Реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении ортостатической пробы у больных 1-й группы находилась в пределах условной нормы $1,5 \pm 0,33$ (нормальной реакцией на ортостатическую пробу считали $K_{30:15}$ от 1,25 до 1,75); в группе контроля и во 2-ой группе оказалась сниженной и составила $1,08 \pm 0,04$ и $1,13 \pm 0,13$ соответственно. На ухудшение парасимпатической функции у больных 2-ой группы указывало снижение дыхательного коэффициента до 1,2 ($p < 0,05$) при проведении пробы с глубоким управляемым дыханием (в норме $K_{дых.}/мин$ более 1,3). При изучении полученных результатов у больных 2-ой группы, по сравнению с больными 1-ой группы и группы контроля, выявлено достоверное снижение степени прироста ДАД при проведении пробы с изометрическим напряжением – $10 \pm 12,6$ против $6,7 \pm 1,7$ и $5 \pm 7,63$ соответственно ($p < 0,05$). При сравнении других параметров КВТ у обследуемых групп отмечена та же тенденция к снижению и коэффициента Вальсальвы $1,24 \pm 0,16$ против $1,98 \pm 0,48$ ($p < 0,07$) и $1,52 \pm 0,14$ соответственно.

Таким образом, снижение общей спектральной мощности, коэффициента 30:15, преобладание VLF (>45%) у больных 2-ой группы, смещение отношения мощностей LF/HF в сторону симпатического преобладания с одновременным снижением показателей КВТ (дыхательного коэффициента, коэффициента Вальсальвы, степени прироста ДАД), отражают ухудшение текущего функционального состояния на фоне увеличения выраженности симпатикотонии и периферической парасимпатической недостаточности.

Сопоставления цитокиновой продукции с показателями ВРС.

В настоящее время отмечен взрывной рост новой междисциплинарной области, изучающей нейроиммунные взаимодействия, – нейроиммунологии. В литературе убедительно представлены множественные связи, которые существуют между нервной и иммунной системами, обеспечивая физиологическую иммунорегуляцию [7]. Цитокины, кооператоры межклеточного взаимодействия, обладающие многообразными плюрипотентными эффектами, способны активировать афферентные нервные окончания, локализующиеся в нейронах симпатических ганглиев и передавать импульсацию в центральную нервную систему [1]. К примеру, существуют цитокинопосредованные афферентные сигналы вагусного нерва (10,11), IL-1β может быть вовлечен в высвобождение нейротрансмиттеров (норадре-

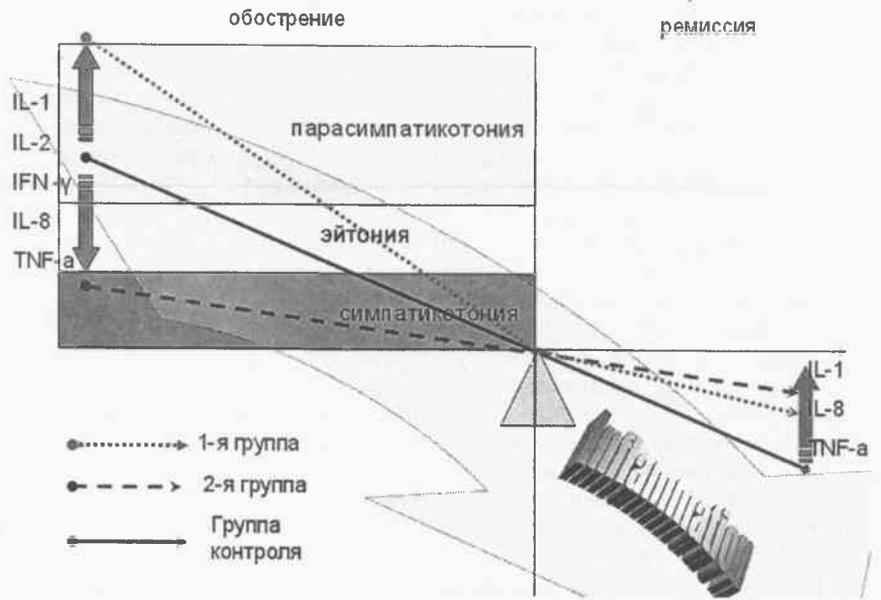


Рис. Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови в сопоставлении с вегетативной регуляцией и мезенхимальной дисплазией соединительной ткани.

Таблица 1

Показатели спектральной мощности ВРС (фоновая запись в покое).

Показатель	Группы исследуемых больных эрозивно-язвенными заболеваниями		
	Контроль (без признаков НДСТ) n = 18	С признаками НДСТ 1-я группа (легкая форма) n = 24	2-я группа (выраженная форма) n = 14
TP мс ² /Гц	7293,500 ± 2231,8	4693,8 ± 1462,7	4315,7 ± 1512,9
VLF мс ² /Гц	1235,75 ± 653,8	1283 ± 473,3	1869 ± 860,8
LF мс ² /Гц	1919,75 ± 984,4	702,4 ± 194,7	1500 ± 765,5
HF мс ² /Гц	4138,25 ± 1031,7	2672,4 ± 1401,8	946,7 ± 508,4*
LF/HF	0,44125 ± 0,18	0,5566 ± 0,26	1,69 ± 0,15*
%VLF	16,525 ± 4,21	29 ± 9,37	51 ± 16,24*
%HF	60,975 ± 8,4	53,84 ± 12,84	18,81 ± 6,8*
%LF	22,5 ± 5,6	16,2 ± 4,3	30,9 ± 5,4
Общее (текущее) функциональное состояние	14 ± 3	10 ± 2,2	4 ± 5,29

Обозначения: * – достоверность ($p < 0,05$) различий основной группы с показателями группы контроля.

– значения в баллах, вычисленных автоматически на аппаратно-программном комплексе ВНС-спектр (фирма «Нейро-Софт»).

Таблица 2

Показатели кардиоваскулярных тестов

Параметр	Группы исследуемых больных эрозивно-язвенными заболеваниями		
	Контроль (без признаков НДСТ) n = 18	С признаками НДСТ 1-я группа (легкая форма) n = 24	2-я группа (выраженная форма) n = 14
K	1,35 ± 0,05	1,42 ± 0,14	1,24 ± 0,04*
K _{дых.}	1,08 ± 0,04	1,5 ± 0,33*	1,13 ± 0,13
K _{изо}	1,52 ± 0,14	1,98 ± 0,48	1,24 ± 0,16
Снижение Ад (орто)	0 ± 5	3,3 ± 6,7	6,67 ± 6,01
Прирост Ад (изо)	5 ± 7,63	6,7 ± 1,7	-10 ± 12,6*
Общий балл*	4,66 ± 0,33	4 ± 1,53	7 ± 0,6

Примечание: * – достоверность ($p < 0,05$) различий основной группы с показателями группы контроля.

– значения в баллах, вычисленных автоматически на аппаратно-программном комплексе ВНС-спектр (фирма «Нейро-Софт»).

налина) и др. [13]. Продуцируемые фибробластами, эзофагеальными эпителиоцитами IL-1β и IL-6, являются важными медиаторами расстройств движения, способных к ослаблению сократимости эзофагеальных мышечных клеток в условиях воспаления, вызванного желудочным рефлюктом [12]. Все вышеперечисленное позволяет в на-

стоящее время выделять цитокины в новую самостоятельную систему регуляции функций организма, существующую наряду с нервной и гормональной регуляцией.

При изучении корреляционных взаимосвязей исследованных цитокинов в сыворотке крови были получены следующие результаты. Мощность в диапазоне низких частот (HF), а также процентный вклад симпатического воздействия (LF/HF) коррелировали с продукцией противовоспалительного цитокина – IL-10 (0,75; $p=0,02$ и 0,69; $p=0,04$ соответственно). Установленная связь свидетельствует о сопряженности подавления активности воспалительного процесса с преобладанием симпатических влияний. Синергичный процесс установлен и в отношении уровня IL-5, основанный на выявлении отрицательной связи данного цитокина с мощностью частотных составляющих спектра высокочастотного диапазона (-0,7; $p=0,03$). Уменьшение продукции IL-5 при преобладании парасимпатических влияний была отмечена и в период ремиссии, т.е. во все фазы заболевания (-0,5; $p=0,045$).

Таким образом, установленное раннее угнетение продукции провоспалительных цитокинов и в период клинического обострения эрозивно-язвенного процесса у больных с выраженными формами НДСТ [5], объясняется преобладанием симпатических влияний. Следовательно, изменения вегетативного баланса в виде активации симпатического звена и рассматривающиеся как неспецифический компонент адаптационных реакций в ответ на различные стрессорные воздействия [2], при избыточной симпатoadреналовой активности, отмеченной у больных 2-ой группы, угнетают иммунные реакции (рис. 1).

Установленную закономерность подтверждают накопившиеся за последнее десятилетие факты о селективном супрессивном эффекте катехоламинов на реализацию Т-хелперов 1 типа (IL2, IFN γ), и поддержке Т-хелперов 2 типа (IL-10, IL-5) ответов [9]. Выявленный характер направленности иммунного ответа подтверждают и другие установленные значимые связи показателей симпатического ответа с цитокиновой продукцией. При выполнении ортостатической пробы во 2-й группе прирост АД, расцениваемый как активация симпатического отдела нервной системы, был сопоставим со сниженным уровнем IL-2 (-0,9; $p=0,004$) и IL-6 (-0,7; $p=0,05$). Учитывая результаты работы Калининой Н.М. и соавт. (2001), о снижении продукции IL-2 клетками слизистой оболочки гастро-дуоденальной зоны при обострении эрозивно-язвенных заболеваний, можно предположить о влиянии симпатoadреналовой направленности на развитие недостаточности клеточного звена местного иммунитета.

Мощность в диапазоне высоких частот (HF) коррелировала с продукцией провоспалительных цитокинов: IL-2 (0,7; $p=0,03$), IL-6 (0,8; $p=0,01$), недостоверно с IL-8 (0,3; $p=0,06$). Установлена обратная связь концентрации IL-6 с индексом симплато-парасимпатического баланса LF/HF (-0,4; $p=0,03$). При проведении однофакторного корреляционного анализа выявлена тесная связь преобладания парасимпатических влияний с повышением уровня функционирования физиологической системы (0,7; $p=0,005$). Однако избыточный характер продукции интерлейкинов Th1-типа вел к ухудшению функционального состояния организма. Продукция IFN- γ нарастала при снижении адаптационных резервов организма (-0,47; $p=0,09$), снижении реактивности парасимпатического отдела ВНС (K_{30-15}) и ухудшении парасимпатической функции, т.е. снижении $K_{дых}$ (-0,76; $p=0,08$).

Достоверное повышение продукции IL-2 и IFN- γ у лиц с признаками дисморфогенеза в сравнении с группой контроля, указывающее на преобладание иммунного ответа Th1-типа, может усугублять повреждение гастро-дуоденальной слизистой оболочки и участвовать в язвообразовании. Известно, что продуцируемые при этом типе ответа IL-2, IFN- γ вместе с TNF- α активируют макрофаги и нейтрофилы, которые повреждают целостность слизистой оболочки, освобождая, свободные радикалы кислорода.

Таким образом, выявленная избыточная парасимпатикотония у больных 1-ой группы, сопоставимая с избыточной активацией провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , IL-8) при наличии стертых форм НДСТ в период обострения [5], в целом может потенцировать более выраженное деструктивное действие на окружающие ткани (рис. 1).

В период нестойкой клинической ремиссии уровень IL-2 и IFN- γ во 2-ой группе достоверно снижался с нарастанием степени выраженности НДСТ, т.е. имела место депрессия ответа Th1-типа. Положительные корреляционные связи IL-2 как с симпатическим, так и с парасимпатическим влиянием (0,56; $p=0,03$ и 0,32; $p=0,248$ соответственно) в фазе ремиссии, можно объяснить отсутствием преобладания какой-либо направленности симпато-вагального взаимодействия (эйтонии). Сохраняющийся в период нестойкой ремиссии высокий уровень TNF- α у больных 1-й и 2-й группы (рис. 1) был адекватно сопряжен с возрастанием LF/HF, т.е. смещением баланса отделов ВНС в сторону симпатического преобладания и оказывающего иммунодепрессивное воздействие.

Суммируя изложенное, можно заключить о неоспоримом влиянии вегетативной нервной системы на интенсивность иммунного ответа, при этом течение эрозивно-язвенного процесса характеризуется изменениями всех уровней регуляторных систем организма (нервной, гуморальной и иммунной) и является коморбидным при наличии сопутствующей НДСТ. Дальнейшее изучение особенностей нейроиммунных механизмов формирования эрозивно-язвенного процесса может способствовать формированию принципиально новой, патогенетически обоснованной, концепции лечения указанной категории больных.

Выводы

1. Снижение текущего функционального состояния, преобладание VLF-компонента, избыточная активация симпато-адреналовой системы и снижение тонуса парасимпатической системы регуляции отражают патогенетическую основу развития реакций дезадаптации у больных с выраженными формами НДСТ.

2. При выраженной НДСТ отмечается достоверное смещение вегетативного баланса в сторону преобладания активности симпатического отдела, коррелирующего с понижением провоспалительного потенциала цитокинового каскада (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8) и повышенной продукцией IL-10, что не обеспечивает каскад первичных реакций, необходимых для инициального воспаления в фазу обострения.

3. У больных со стертыми формами НДСТ вегетативный баланс достоверно смещается в сторону преобладания парасимпатических влияний с нарастанием напряжения регуляторных систем, цитокиновой продукции, что в целом может потенцировать срыв адаптации и более выраженное деструктивное воздействие на окружающие ткани.

4. Недостаточность иммунологических механизмов защиты, лежащая в основе патогенеза иммунодефицита, равно как и иммунные реакции избыточные в количественном отношении, сопровождаются формированием патологических типов иммунного реагирования, что позволяет рекомендовать проведение им иммунокорригирующей терапии.

Литература

1. Арчакова, Л.И., Денисенко, Н.П., Новаковская, С.А., Гурин, В.Н. Ультраструктурные изменения в центральных и периферических отделах вегетативной нервной системы и внутренних органах при действии в организме пирогенала / Арх. клин. и эксп. мед. – 2000. – Т.9, N 1. — С. 62-64.

2. Баевский, Р.М., Иванов, Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – N 3. – С. 108-127.

3. Беяева, Е.Л. Алгоритм диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани сердца и ассоциированная с ним патология эзофагодуоденальной зоны: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 41 с.

4. Бова, А.А. Изменения органов желудочно-кишечного тракта при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. А. Бова, Н. Н. Силивончик, Е. Л. Трисветова // 5 съезд науч. об-ва гастроэнтерологов России и XXXII сессия Центр, науч.-исслед. ин-та гастроэнтерологии: Тез. докл.-М., 2005.- С.671-672.

5. Москалев, А.В., Рудой, А.С. Обмен цитокинов и свободного оксипролина сыворотки крови у больных эрозивно-язвенны-

ми заболеваниями гастродуоденальной области с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник рос. воен.-мед. академ. – 2006. – N 2. – С. 64 – 68.

6. Пиманов, С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. – М: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.

7. Сотникова, Н.Ю., Громова, О.А., Новикова, Е.А. Нейроиммуномодулирующие свойства церебролизина. // Цитокины и воспаление. – 2004. – N 2. Т.3. – С. 34-39.

8. Трисветова, Е.Л., Бова, А.А. Наследственные дисплазии соединительной ткани. Учеб. пособие. — Минск: БГМУ, 2001. — 84 с.

9. Хадарцев, А.А. Медицинские технологии и Организмика / Organizmica. (межд. науч. журнал). – 2006. – N 1. (<http://www.organizmica.ru/archive/304/mtio.shtml>).

10. Gordon, F.J. Effect of nucleus tractus solitarius lesions on fever produced by interleukin-1 β // Autonomic Neurosci. – 2000. – Vol. 85, N 12. – P. 102-110.

11. Luheshi, G.N., Bluthé, R-M., Rushforth, D., Mulcahy, N., Kongsman, J-P, Goldbach, M., Dantzer, R. Vagotomy attenuates the behavioural but not the pyrogenic effects of interleukin-1 in rats / Autonomic Neurosci. – 2000. – Vol. 85, N 12. – P. 127-132.

12. Rieder, F., Cheng, L., Harnett, K.M., Chak, A., Cooper, G.S., Isenberg, G., Ray, M., Katz, J.A., Catanzaro, A., O'Shea, R., Post, A.B., Wong, R., Sivak, M.V., McCormick, T., Phillips, M., West, G.A., Willis, J.E., Biancani, P., Fiocchi, C. Gastroesophageal reflux disease – associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, – N 1. – P.154-165.

13. Smith, E.L.K., Hainsworth, A.H. Acute effects of interleukin-1? on noradrenaline release from the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y // Neurosci. Lett. – 1998. – Vol. 251, N 7. – P. 89-92.