

большой размер аденомы и признаки ее параселлярного роста на МРТ.

2. Маркер клеточной пролиферации Ki-67 выявлялся только в аденомах со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Эти аденомы отличались от изолированных соматотропином большим размером и параселлярным характером распространения. Ни у одного из больных с такими аденомами после операции не был нормализован уровень базального СТГ (менее 2,5 нг/мл).

3. Выявление маркеров злокачественного потенциала галектина-3 и ангиогенеза CD31 было ассоциировано с более высоким уровнем базального СТГ до операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed S., Elsheikh M., Stratton I. M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 50. — P. 561–567.
2. Asano K., Kubo O., Tajika Y. et al. // No To Shinkei. — 1996. — Vol. 48, N 6. — P. 543–549.
3. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. // Cytopathology. — 2004. — Vol. 15, N 1. — P. 25–31.
4. Barondes S. H., Cooper D. N. W., Gitt M. A., Leffler H. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, N 33. — P. 20807–20810.
5. Biermasz N. R., Dekker F. W., Pereira A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2789–2796.
6. Botelho C. H., Magalhaes A. V., Mello P. A. et al. // Arch. Neuropsychiatr. — 2006. — Vol. 64, N 1. — P. 60–66.
7. Bourdelot A., Coste J., Hazebrucq V. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 763–771.
8. Califice S., Castronovo V., Van Den Brule F. // Int. J. Oncol. — 2004. — Vol. 25, N 4. — P. 983–992.
9. Clapp C., Martial J. A., Guzman R. C. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 1292–1299.
10. Coli A., Bigotti G., Zucchetti F. et al. // Histopathology. — 2002. — Vol. 40, N 1. — P. 80–87.
11. Cottier J. P., Destrieux C., Vinikoff-Sonier C. et al. // Ann. Endocrinol. — 2001. — Vol. 61. — P. 269–274.
12. Freda P. U., Wardlaw S. L., Post K. D. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 353–358.
13. Giovanelli M. A., Motti E. D. F., Paracchi A. et al. // J. Neurosurg. — 1976. — Vol. 44. — P. 677–686.
14. Kreutzer J., Vance M. L., Lopes M. B., Laws E. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4072–4077.
15. Lynch C. C., Matrisian L. M. // Differentiation. — 2002. — Vol. 70. — P. 561–573.
16. Mastronardi L., Guiducci A., Puzzilli F. // BMC Cancer. — 2001. — Vol. 1. — P. 12.
17. McCormick D., Chong H., Hobbs C. // Histopathology. — 1993. — Vol. 22. — P. 355–360.
18. Mizoue T., Kawamoto H., Arita K. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 1997. — Bd 139, N 5. — S. 426–431.
19. Oestreicher-Kedem Y., Halpern M., Roizman P. et al. // Head Neck. — 2004. — Vol. 26, N 11. — P. 960–966.
20. Paek K. I., Kim S. H., Song S. H. et al. // Korean Med. Sci. — 2005. — Vol. 20, N 3. — P. 489–494.
21. Pan L. X., Chen Z. P., Liu Y. S., Zhao J. H. // J. Neurooncol. — 2005. — Vol. 74, N 1. — P. 71–76.
22. Railo M. // Ann. Chir. Gynaecol. — 1998. — Vol. 87, N 3. — P. 243–244.
23. Riss D., Jin L., Qian X. et al. // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63. — P. 2251–2255.
24. Ruebel K. H., Jin L., Qian X. et al. // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 1136–1140.
25. Schechter J. // Am. J. Pathol. — 1972. — Vol. 67. — P. 109–126.
26. Turner H. E., Nagy Z., Gatter K. C. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165, N 2. — P. 475–481.
27. Turner H. E., Nagy Z. S., Gatter K. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85.
28. Turner H. E., Harris A. L., Melmed S., Wass J. A. H. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 600–632.
29. Van Moerselaar R. J., Voest E. E. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2002. — Vol. 197. — P. 239–250.
30. Weidner N., Folkman J., Pozza F. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1992. — Vol. 84. — P. 1875–1887.
31. Wolfsberger S., Kitz K., Wunderer J. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 2004. — Bd 146, N 12. — S. 1323–1327.

Поступила 15.11.06

© Е. Г. ОРЛОВА, С. В. ШИРШЕВ, 2007

УДК 612.112.95.018.2:612.662.08

Е. Г. Орлова, С. В. Ширшев

РЕГУЛЯЦИЯ ЛЕПТИНОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ У ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

Изучено влияние лептина в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II–III триместрах беременности (10 и 35 нг/мл соответственно), на окислительную и фагоцитарную активность моноцитов женщин в разные фазы менструального цикла *in vitro*. Установлено, что лептин в исследуемых дозах угнетает исходный уровень продукции активных форм кислорода моноцитами и в высокой дозе (35 нг/мл) снижает активность секреторной миелопероксидазы (МПО), независимо от фазы менструального цикла. В фолликулярной фазе менструального цикла лептин в низкой дозе (10 нг/мл) угнетает фагоцитарную активность, а в высокой дозе (35 нг/мл) снижает продукцию активных форм кислорода моноцитами в индуцированном варианте люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). В лютеиновой фазе лептин оказывает стимулирующее действие на фагоцитоз моноцитов, но существенно снижает индуцированную экстрацеллюлярную продукцию активных кислородных метаболитов в ЛЗХЛ. Таким образом, лептин в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II–III триместрах беременности, разнонаправленно модулирует окислительную и фагоцитарную активность моноцитов периферической крови у фертильных женщин в зависимости от фазы менструального цикла.

Ключевые слова: лептин, беременность, активность моноцитов, фазы менструального цикла.

Leptin used in the doses comparable with the concentrations of the hormone in the first and second-third trimesters of pregnancy (10 and 35 ng/ml, respectively) was tested for effects on monocytic oxidative and phagocytic activities *in vitro* in women in different phases of a menstrual cycle. The hormone used in the test doses was found to inhibit the baseline monocytic production of active oxygen forms, when given in a high dose (35 ng/ml) it lowered the activity of secretory myeloperoxidase irrespective of the phase of a menstrual cycle. In the follicular phase of a menstrual cycle, leptin suppressed phagocytic activity when used in a low dose (10 ng/ml) and reduced the monocytic production of active oxygen forms when used in the high dose in the induced luminol-dependent chemiluminescence (LDC). In the luteal phase, Leptin (10 and 35 ng/ml) exerted a stimulating effect on monocytic phagocytosis, but substantially decreased the extracellular production of active oxygen metabolites in LDC.

Thus, leptin given in the doses comparable with the concentrations of the hormone in the first and second-third trimesters of pregnancy heterodirectionally modulates the oxidative and phagocytic activities of peripheral blood monocytes in fertile females in relation to the phase of a menstrual cycle.

Key words: *leptin, pregnancy, monocytic activity, menstrual cycle phases.*

Лептин является пептидным гормоном, который, модулируя интенсивность энергетического обмена, регулирует функционирование клеток иммунной системы и направленность развития иммунного ответа, что определяется экспрессией лептиновых рецепторов (Ob-R) на большинстве клеток иммунной системы [9, 10]. Обладая сходством в структуре и молекулярных механизмах сигнальной трансдукции с цитокинами, лептин стимулирует функциональную активность лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов, и способствует доминированию клеточно-опосредованного иммунного ответа [4, 9].

Известно, что среди лейкоцитов мононуклеарные фагоциты имеют наибольшую плотность экспрессии Ob-R [7, 20]. Неактивированные моноциты/макрофаги экспрессируют на поверхности лишь 5—25% молекул Ob-R, в то время как большая часть рецепторов составляет внутриклеточный пул [11, 17]. При активации мононуклеарных фагоцитов количество Ob-R на их мембране значительно увеличивается [8, 13]. Моноциты/макрофаги играют важную роль на всех этапах гестации, накапливаясь в децидуальной оболочке благодаря специфическому стероидному фону, и активно принимают участие в имплантации и плацентации [3]. В период гестации они и их потомки — дендритные клетки [6] — определяют вид иммунного реагирования, усиливая при особых условиях активность Т-лимфоцитов-хелперов (Th) 2-го типа [15], регулирующих трофическую функцию иммунной системы матери в отношении зародыша [19]. Кроме того, моноциты/макрофаги осуществляют клиренсную функцию, фагоцитируя патогены, клеточный детрит и апоптотические тельца [5]. Беременность сопровождается существенным изменением функциональной активности моноцитов [3], восприимчивость которых к лептину зависит от исходного гормонального фона, в частности от уровня стероидов [12]. Поскольку моноциты являются предшественниками резидентных макрофагов, в том числе и децидуальной оболочки [3], изучение регуляции лептином их функциональной активности в процессе гестации приобретает особую актуальность.

Известно, что уровень лептина значительно нарастает во время беременности, а также варьирует в зависимости от фазы менструального цикла, что обусловлено изменением концентрации половых гормонов, главным образом прогестерона [18]. Кроме того, лептин сам модулирует секрецию половых стероидов, как непосредственно при взаимодействии с Ob-R яичников, так и системно — регулируя продукцию гонадотропных гормонов на гипоталамо-гипофизарном уровне [18]. Установлено, что эстрогены и прогестины разнонаправленно воздействуют на уровень лептина и чувствитель-

ность клеток к этому гормону, модулируя экспрессию Ob-R [7, 16]. Поэтому механизмы регуляции функциональной активности моноцитов лептином в дозах, характерных для беременности, на фоне преобладающего влияния эстрадиола или прогестерона в разные фазы менструального цикла можно определенным образом экстраполировать для оценки эффектов гормона в разные триместры беременности.

Цель настоящей работы — исследовать влияние лептина в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II—III триместрах беременности, на окислительную и фагоцитарную активность моноцитов у женщин в разные фазы менструального цикла *in vitro*.

Материалы и методы

В работе использовали суспензию мононуклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (23—32 лет). Периферическую кровь забирали из кубитальной вены в фолликулярную (5—11-й день) и лютеиновую (22—27-й день) фазы менструального цикла. Мононуклеарные клетки получали центрифугированием в градиенте плотности фикол-верографина (1,077 г/см³). Полученную суспензию (1 · 10⁶ мл) после двойной отмывки раствором Хенкса инкубировали в течение часа при 37°C с лептином ("Sigma", США) в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II—III триместрах беременности, — 10 и 35 нг/мл соответственно [12].

Влияние лептина на окислительный потенциал оценивали по активности миелопероксидазы (МПО), секретируемой моноцитами, и по интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Регуляцию лептином фагоцитарной активности моноцитов определяли по поглощению частиц полистирольного латекса.

Определение активности МПО. Активность МПО в клеточных супернатантах тестировали спектрофотометрическим методом [1, 2]. Для этого 0,05 мл клеточного супернатанта помещали в лунки плоскостонного 96-луночного планшета, затем вносили 0,1 мл субстратной смеси, состоящей из 0,04% ортофенилендиамина и 0,014% H₂O₂ на фосфат-цитратном буфере (pH 5,0). Инкубировали 10 мин при комнатной температуре и добавляли 0,1 мл 10% H₂SO₄. Интенсивность оптической плотности фиксировалась в многоканальном спектрофотометре Anthos HMTL III ("Labtec Instruments", Австрия) при длине волны 492 нм. Результаты выражали в единицах оптической плотности (Е).

Оценка ЛЗХЛ. Влияние лептина на микробицидный потенциал оценивали по интенсивности ЛЗХЛ. В качестве стимулятора клеток использовали латекс (1,5 мкм; "ДиаМ", Россия). В пластиковую кювету прибора вносили 0,8 мл раствора, со-

Таблица 1

Влияние лептина на активность МПО моноцитов периферической крови женщин в разные фазы менструального цикла ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	МПО, Е	
	фолликулярная фаза ($n = 7$)	лютеиновая фаза ($n = 7$)
Контроль гормона	$0,32 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02$
Лептин (10 нг/мл)	$0,28 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$
Лептин (35 нг/мл)	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,02^*$

Примечание. Здесь и далее: * — непарный t -критерий Стьюдента, значения p представлены только для достоверных ($p < 0,05$) результатов.

державшего 110 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl, 2,5 мМ MgCl₂, 5 мМ глюкозы и $1 \cdot 10^{-4}$ М люминола (рН 7,4). После инкубации в течение 3–5 мин при 37°C и замера фонового свечения добавляли 0,1 мл клеточной суспензии ($1 \cdot 10^6$ /мл) и при непрерывном перемешивании измеряли интенсивность спонтанной ЛЗХЛ. Затем в кювету вносили 0,1 мл раствора, содержащего частицы латекса в концентрации $1 \cdot 10^7$ /мл и фиксировали интенсивность стимулированной ЛЗХЛ в течение 20 мин через каждые 5 мин. Анализ проводили на биOLUMинометре БЛМ-8703М ("Наука", Россия). Результаты выражали в имп/с/клетка.

Фагоцитарную активность моноцитов оценивали по поглощению частиц полистирольного латекса. Для этого к 0,1 мл фракционированных мононуклеаров ($1 \cdot 10^6$ /мл) добавляли 0,1 мл отмытой латексной суспензии в концентрации $1 \cdot 10^7$ /мл. Пробы инкубировали при 37°C в течение 20 мин, после чего содержимое пробирок перемешивали и готовили мазок, который фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому—Гимзе. Рассчитывали процент фагоцитоза — количество фагоцитов, захвативших объекты фагоцитоза, на 100 подсчитанных моноцитов, и фагоцитарный индекс — количество объектов фагоцитоза, которое в среднем приходится на одну фагоцитирующую клетку.

Статистический анализ результатов проводили с использованием непарного t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что биоцидное действие моноцитов, направленное на внеклеточную деструкцию патогенов, осуществляется за счет выброса активных форм кислорода, с последующей их трансформацией МПО в галогеноиды, экстрацеллюлярная окислительная активность моноцитов оценивалась как по продукции активных форм кислорода в ЛЗХЛ, так и по активности секретируемой МПО.

Установлено, что низкая доза лептина (10 нг/мл) разнонаправленно модулирует окислительный потенциал моноцитов в зависимости от фазы менструального цикла, в которую были получены клетки. В фолликулярную фазу гормон не влияет ни на активность МПО (табл. 1), ни на продукцию активных форм кислорода, фиксируемую в спонтанном и стимулированном латексом варианте ЛЗХЛ

(табл. 2), тогда как в лютеиновой фазе низкая доза лептина на окислительный потенциал моноцитов дает противоположный эффект. Гормон не влияет на активность МПО в супернатантах культур мононуклеарных фагоцитов и угнетает спонтанную и латекс-индуцированную продукцию активных форм кислорода фагоцитами на 15–20-й минуте инкубации.

Высокая доза гормона (35 нг/мл), напротив, дает однонаправленные эффекты на окислительный потенциал моноцитов, независимо от фазы цикла. Лептин угнетает активность МПО (см. табл. 1) и продукцию активных кислородных метаболитов в стимулированном латексом варианте ЛЗХЛ (см. табл. 2).

При изучении фагоцитарной активности установлено, что внесение низкой дозы лептина в культуры мононуклеарных фагоцитов, полученных от женщин в фолликулярной фазе менструального цикла, приводит к уменьшению количества фагоцитирующих клеток и угнетению их поглотительной способности (табл. 3). Высокая доза гормона не оказывает влияния на фагоцитоз моноцитов. В отношении моноцитов, полученных от женщин в лютеиновой фазе менструального цикла, установлено, что обе дозы лептина достоверно усиливают поглотительную активность моноцитов, не влияя на долю фагоцитирующих клеток.

Таким образом, в фолликулярную (эстрогендоминантную) фазу исследуемые дозы лептина разнонаправленно модулируют окислительную и фагоцитарную активность моноцитов. Низкая доза не влияет на окислительный потенциал моноцитов, при этом угнетает фагоцитарную активность клеток. Высокая доза гормона снижает активность

Таблица 2

Влияние лептина на показатели ЛЗХЛ моноцитов периферической крови женщин в разные фазы менструального цикла ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Фолликулярная фаза ($n = 7$), имп/с/клетка	Лютеиновая фаза ($n = 7$), имп/с/клетка
Спонтанный вариант		
Контроль гормона	$4,09 \pm 0,32$	$4,07 \pm 0,50$
Лептин (10 нг/мл)	$3,48 \pm 0,48$	$2,51 \pm 0,43^*$
Лептин (35 нг/мл)	$2,54 \pm 0,40^*$	$2,93 \pm 0,81$
Стимулированный вариант, через 5 мин инкубации		
Контроль гормона	$7,48 \pm 0,54$	$6,52 \pm 0,98$
Лептин (10 нг/мл)	$5,92 \pm 0,92$	$5,44 \pm 0,72$
Лептин (35 нг/мл)	$5,41 \pm 0,83^*$	$3,87 \pm 0,92$
Стимулированный вариант, через 10 мин инкубации		
Контроль гормона	$6,94 \pm 0,56$	$6,03 \pm 0,81$
Лептин (10 нг/мл)	$5,94 \pm 0,97$	$4,20 \pm 0,62$
Лептин (35 нг/мл)	$5,29 \pm 0,77$	$3,23 \pm 0,77^*$
Стимулированный вариант, через 15 мин инкубации		
Контроль гормона	$6,19 \pm 0,51$	$5,97 \pm 1,03$
Лептин (10 нг/мл)	$5,31 \pm 0,77$	$3,40 \pm 0,46^*$
Лептин (35 нг/мл)	$4,30 \pm 0,53^*$	$2,84 \pm 0,55^*$
Стимулированный вариант, через 20 мин инкубации		
Контроль гормона	$4,49 \pm 0,48$	$4,90 \pm 0,69$
Лептин (10 нг/мл)	$5,11 \pm 0,72$	$2,99 \pm 0,45^*$
Лептин (35 нг/мл)	$3,04 \pm 0,40^*$	$2,29 \pm 0,29^*$

Таблица 3

Влияние лептина на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови женщин в разные фазы менструального цикла ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Фолликулярная фаза ($n = 7$)		Лютеиновая фаза ($n = 7$)	
	процент фагоцитоза	фагоцитарный индекс	процент фагоцитоза	фагоцитарный индекс
Контроль	53,62 $\pm$ 2,65	3,36 $\pm$ 0,12	45,37 $\pm$ 2,56	2,43 $\pm$ 0,06
Лептин (10 нг/мл)	45,57 $\pm$ 0,83*	2,92 $\pm$ 0,15*	47,13 $\pm$ 1,71	2,81 $\pm$ 0,11*
Лептин (35 нг/мл)	55,73 $\pm$ 1,89	3,06 $\pm$ 0,12	51,83 $\pm$ 2,80	2,89 $\pm$ 0,07*

МПО и продукцию активных форм кислорода во внеклеточную среду, но не влияет на поглотительную функцию моноцитов. В лютеиновую (прогестерондоминантную) фазу исследуемые дозы лептина, напротив, сходным образом регулируют окислительный потенциал и фагоцитарную активность моноцитов. Гормон независимо от количества угнетает активность МПО и продукцию экстрацеллюлярных кислородных метаболитов, усиливая фагоцитоз моноцитов.

Принимая во внимание, что лептин является провоспалительным гормоном, он, теоретически, должен способствовать аборт. Однако этого не происходит, видимо, потому, что разнонаправленность эффектов изучаемых доз лептина, определяемая половыми стероидами, формирует тонкий баланс, обеспечивающий поддержание естественной резистентности организма матери и предупреждающий развитие антизиготных реакций при беременности. Стимуляция фагоцитарной активности моноцитов в лютеиновую фазу цикла может служить одним из необходимых факторов сохранения беременности, так как при помощи фагоцитоза утилизируются не только патогенные агенты, но и апоптотические клетки, избыточное накопление которых в фетоплацентарной зоне может иметь негативные последствия для плода. Усиление окислительных процессов в этот период, вероятно, связано с внутриклеточной деструкцией объектов фагоцитоза.

Лептин дифференцированно модулирует экстрацеллюлярную продукцию активных форм кислорода и фагоцитарную активность моноцитов у женщин в зависимости от того, в какую фазу цикла были получены клетки. В разные фазы менструального цикла соотношение половых стероидных гормонов и/или уровень гипофизарных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин), по-видимому, за счет модуляции уровня экспрессии Ob-R, формируют разную чувствительность моноцитов к лептину, что способствует успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки и последующей плацентации.

Выводы

1. Лептин в исследуемых дозах (10 и 35 нг/мл) угнетает продукцию активных форм кислорода интактными моноцитами женщин и в высокой дозе (35 нг/мл) снижает активность секреторной МПО

независимо от того, в какую фазу менструального цикла получены клетки.

2. В моноцитах, полученных от женщин в фолликулярной фазе менструального цикла, лептин в низкой дозе (10 нг/мл) угнетает процессы фагоцитоза, а в высокой — продукцию активных форм кислорода в индуцированном варианте ЛЗХЛ.

3. В моноцитах лютеиновой фазы лептин оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность, но существенно снижает индуцированную экстрацеллюлярную продукцию активных кислородных метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакуев М. М., Саидов М. З., Бутаков А. А. // Иммунология. — 1991. — № 1. — С. 15.
2. Практикум по иммунологии: Учебник / Кондратьева И. А., Ярилин А. А., Егорова С. Г. и др.; Под ред. И. А. Кондратьевой, А. А. Ярилина. — М., 2004.
3. Шириев С. В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999.
4. Шириев С. В., Орлова Е. Г. // Биохимия. — 2005. — Т. 70, вып. 8. — С. 1021–1029.
5. Abrahams V. M., Kim Y. M., Straszewski S. L. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2004. — Vol. 51, N 4. — P. 275–282.
6. Banchereau J., Steinman R. M. // Nature. — 1998. — Vol. 392. — P. 245–252.
7. Chan J. L., Blüher S., Yiannakouris N. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2105–2112.
8. Dixit V. D., Mielenz M., Taub D. D., Parvizi N. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 5595–5603.
9. Fantuzzi G. // J. Allergy. — 2005. — Vol. 115, N 5. — P. 911–919.
10. Flier J. S., Maratos-Flier E. // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 437–440.
11. Fong T. M., Huang R. R., Tota M. R. et al. // Mol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 53. — P. 234–240.
12. Hardie L., Trayhurn P., Abramovich D., Fowler P. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 101–106.
13. Hunt J. S., Robertson S. A. // J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 32, N 1. — P. 1–25.
14. Otero M., Gomez Reino J. J., Gualillo O. // Arthr. and Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 404–409.
15. Rissoan M. C., Soumelis V., Kadoski N. // Science. — 1999. — Vol. 283. — P. 1183–1185.
16. Rocha M., Bing C., Williams G., Puerta M. // J. Nutr. Biochem. — 2004. — Vol. 15. — P. 328–334.
17. Sarraf P., Frederick R. C., Turner E. M. et al. // J. Exp. Med. — 1997. — Vol. 185. — P. 171–175.
18. Wauters M., Considine R. V., Van Gaal L. F. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 293–311.
19. Wegmann T. G. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1987. — Vol. 15, N 2. — P. 67–70.
20. Zarkesh-Esfahani H., Pockley A. G., Metcalfe R. A. et al. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167. — P. 4593–4599.

Поступила 08.09.06