

О. М. АВАКЯН

## СЕМЯВЫНОСЯЩИЙ ПРОТОК КРЫСЫ КАК ТЕСТ-ОБЪЕКТ ДЛЯ ОТБОРА СИМПАТОЛИТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Обнаружение соединений, избирательно действующих на постганглионарные симпатические нервные окончания, раскрыло новую главу в фармакологии. В настоящее время истинные симпатолитические средства—орнид (бретилий, дарентин), октадин (гуанетидин, исмелин) и др. широко применяются в медицинской практике. В США, Англии, Венгрии и др. странах ведутся интенсивные поиски все новых и новых симпатолитиков [11, 19, 25, 27, 33, 34]. Работы по созданию оригинальных, лишенных побочных свойств симпатолитиков разворачиваются также в Украинском институте экспериментальной эндокринологии, в Институте тонкой органической химии АН АрмССР и в др. исследовательских центрах Союза [1—5]. Этот широкий размах поисковой работы выдвигает на первый план разработку адекватного и простого метода для отбора (screening) активных симпатолитических соединений. Для этой цели по настоящее время основным тест-объектом во многих лабораториях служит мигательная перепонка кошки. Однако использование последней в поисках симпатолитических соединений является нецелесообразным по следующим причинам.

Проведение опыта на целом животном, тем более обнажение и раздражение шейного постганглионарного симпатического нерва требует много времени и специально подготовленного персонала; кошки малодоступные животные, они плохо размножаются в условиях питомника; для математической обработки полученных результатов, без чего немыслимо изучение связи строения с действием, требуется проверка влияния одного соединения минимум на 5 кошек, что очень удороживает проведение исследования.

Поэтому естественно и оправдано стремление фармакологов использовать для этой цели изолированный орган мелкого лабораторного животного со своим симпатическим нервом. С этой точки зрения особый интерес представляет препарат подчревный нерв — семявыносящий проток морской свинки, разработанный Хюковичем в отделе фармакологии Оксфордского университета [26]. Семявыносящий проток выгодно отличается от остальных тест-объектов тем, что лишен спонтанных подергиваний; на раздражение подчревного нерва реагирует сильным продольным сокращением, и, что не менее важно, при повторных раздражениях эта реакция в течение нескольких часов остается постоянной. Эти бесспорные преимущества препарата подчревный нерв—семявыносящий проток вскоре привлекли внимание многих исследователей. Препарат

особенно широко использовался сотрудниками отдела фармакологии Оксфордского университета с целью изучения интимных механизмов передачи возбуждения через постганглионарные симпатические нервные окончания.

Нам кажется, что предпринимаемый анализ накопленного фактического материала поможет делу внедрения семявыносящего протока в качестве тест-объекта для подбора симпатолитических соединений и правильной оценки полученных результатов.

### **Адренергическая природа двигательных волокон подчревного нерва, иннервирующих семявыносящий проток**

Первое указание о том, что симпатическая иннервация органов мочеполовой системы, в том числе и семявыносящего протока, осуществляется подчревным нервом, имеется в работах Лэнгли и Андерсон, опубликованных в 1894—1896 гг. [28, 29]. Сорок лет спустя, резюмируя вопрос автономной иннервации органов мочеполовой системы, Грабер пришел к выводу, что симпатические нервные волокна, иннервирующие семявыносящий проток, являются постганглионарными [24]. Природа двигательных волокон подчревного нерва стала предметом специальных исследований после того, как Хюкович в 1961 г. сообщил о своем препарате подчревный нерв — семявыносящий проток морской свинки.

Доказательства, утверждающие адренергическую природу двигательных волокон подчревного нерва, сводятся к следующим [42]: семявыносящий проток богат адренергическими нервными окончаниями [21], в которых обнаружены пузырьки, идентичные пузырькам, содержащим катехоламины [40]. Скорость проведения импульсов в подчревном нерве морской свинки равняется 0,9 м/сек., т. е. близка скорости проведения через симпатические С волокна [13]. В соответствующих дозах адренолитики (толазолин, эрготамин, пипероксан и др.) блокируют реакцию семявыносящего протока на раздражение подчревного нерва, в то время как холинолитики атропин и гиосциамин в концентрациях, полностью снимающих возбуждающее действие ацетилхолина, оказывают лишь незначительное симпатолитическое влияние [9, 12, 39]. Далее, кокаин значительно увеличивает амплитуду сокращений семявыносящего протока, вызванных раздражением подчревного нерва. Предварительное лечение морской свинки резерпином приводит к уменьшению реакции семявыносящего протока на раздражение нерва, которую можно восстановить норадреналином [26, 41]. Резерпин вызывает также уменьшение частоты и амплитуды как спонтанных, так и вызванных потенциалов одиночных мышечных клеток семявыносящего протока [14]. Наконец, «истинные» симпатолитики бретилий и октадин в конечных концентрациях  $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$  и  $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$  соответственно полностью блокируют реакцию семявыносящего протока на раздражение подчревного нерва [6, 7, 10, 17, 32].

Вышеприведенные факты достаточно веские для утверждения, что

двигательные волокна или большинство двигательных волокон, иннервирующих семьявыносящий проток морской свинки, имеют адренергическую природу.

### **Участие ацетилхолинового звена**

Однако имеется ряд наблюдений, указывающих на то, что в передаче импульсов от подчревного нерва на семьявыносящий проток существует ацетилхолиновое звено. Так, например, угнетение биосинтеза ацетилхолина гемихолинием приводит к постепенному уменьшению и, наконец, к полному снятию реакции семьявыносящего протока на раздражение подчревного нерва. Угнетающее действие гемихолиния снимается при добавлении в стаканчик холинхлорида [15, 39]. Аналогично гемихолинию действует и Д-ботулотоксин, который обладает способностью нарушить высвобождение ацетилхолина [45]. Далее, эзерин и прозерин в присутствии атропина увеличивают реакцию семьявыносящего протока на раздражение подчревного нерва [6, 9, 12, 18]. Подобная картина наблюдается также при испытании низких концентраций (0,1—1 мкг/мл) карбохолина [6, 7].

Итак, нарушение биосинтеза и высвобождения ацетилхолина приводит к угнетению реакции семьявыносящего протока на раздражение подчревного нерва, в то время как стабилизация ацетилхолина антихолинэстеразными препаратами оказывает противоположное влияние. Эти факты со стороны Берн, Ранд и их последователей рассматривались как блестящее подтверждение гипотезы о существовании ацетилхолинового звена в постганглионарных симпатических нервных окончаниях. Дальнейшее изучение особенностей передачи возбуждения от подчревного нерва на семьявыносящий проток морской свинки выявило ряд труднообъяснимых фактов.

### **Являются ли волокна подчревного нерва, иннервирующие семьявыносящий проток, постганглионарными?**

Несмотря на отсутствие прямых экспериментальных доказательств, этот вопрос до недавнего времени ни у кого из исследователей не вызывал сомнений. В 1962 г. Сджостранд впервые высказал предположение, что волокна, иннервирующие семьявыносящий проток морской свинки, являются не постганглионарными, а преганглионарными. Основой для такого предположения служили два факта: 1) ганглиоблокирующие препараты гексоний, тетраэтиламмоний и др. блокируют реакцию семьявыносящего протока на раздражение подчревного нерва [42]; 2) после предварительной перерезки подчревного нерва, содержание норадреналина в семьявыносящем протоке уменьшается мало, что напоминает преганглионарную денервацию органа [43].

Эти наблюдения были подтверждены другими исследователями [22, 31, 32, 36]. Так, Бирмингейм и Вильсон показали, что угнетение реакции

семявыносящего протока на раздражение подчревного нерва, помимо гексония, вызывают также ганглиолитики пентамин и мекамиламин [8]. Охлин и Стромблад установили, что через неделю после перерезки подчревного нерва уровень адреналина и норадреналина, а также холин-ацетилазы в семявыносящем протоке не понижается [36]. Интересно наблюдение ряда авторов, указывающих на точку приложения гексония: если подчревной нерв раздражается на расстоянии 2—3 см от семявыносящего протока, тогда гексоний уменьшает сокращения, а если нерв раздражается вблизи органа, гексоний не оказывает заметного влияния [7, 36, 20].

Вскоре гистологическими и гистохимическими методами исследования было показано, что в подчревном нерве непосредственно на месте входа в семявыносящий проток имеются ганглиозные клетки, в то время как в самой стенке органа ганглиозные образования полностью отсутствуют [21, 31].

Итак, в свете накопленного фактического материала можно считать установленным, что волокна подчревного нерва, иннервирующие семявыносящий проток, в каких-то ганглиозных образованиях прерываются. Пользуясь этим новым представлением, легко можно интерпретировать установленные ранее многочисленные труднообъяснимые факты. Например, то, что никотин, ацетилхолин и ДМРР в малых дозах усиливают, а в больших блокируют реакцию семявыносящего протока на раздражение подчревного нерва, хорошо согласуется с представлением о двух фазах действия никотиноподобных соединений на ганглии вегетативной нервной системы [6, 16, 44]. Другой пример. При раздражении подчревного нерва в гладкомышечных клетках семявыносящего протока появляется потенциал. При этом его появление запаздывает примерно на 10 мсек. Эта задержка легко объяснима, если принять, что на пути нервных волокон подчревного нерва, идущих к мышечным клеткам, существуют синапсы [42].

Следует отметить, что вышеотмеченный новый взгляд о передаче возбуждения от подчревного нерва на гладкомышечные элементы семявыносящего протока нанес два тяжелых удара по существующим представлениям. Во-первых, была взята под сомнение правомерность гипотезы Берн и Ранд: ацетилхолиновое звено, если его существование считать полностью доказанным, скорее может находиться в ганглионарных синапсах или в постганглионарных парасимпатических нервно-мышечных синапсах, чем в окончаниях постганглионарного симпатического нерва. Во-вторых, препарат подчревный нерв—семявыносящий проток, который до сих пор считался моделью, отвечающий схеме «постганглионарный симпатический нерв-эффектор», не может служить подходящим тест-объектом для подбора симпатолитических соединений. Для того, чтобы не отклониться от задачи настоящего сообщения, рассмотрим только второй вопрос.

### Трансмуральное раздражение

Одним из моментов, затрудняющих разработку новых тест-объектов, является обнаружение, отделение и раздражение постганглионарных симпатических нервных волокон, идущих к изучаемому органу.

С методической точки зрения работа значительно облегчается, если электрические импульсы используются не для раздражения нерва, а пропускаются через всю толщину изучаемого органа, т. е. если осуществляется так называемое трансмуральное раздражение.

Пользуясь прямоугольными электрическими импульсами различной характеристики, пропускаемыми через стенку кишечника морской свинки, Пейтон в 1955 г. показал, что можно добиться избирательно-отдельного возбуждения интрамуральных нервных окончаний и гладкомышечных элементов кишечника [38]. В 1962 г. Вильсон трансмуральным раздражением изолированного тонкого кишечника морской свинки добился избирательного возбуждения парасимпатических нервных окончаний [46, 47]. Аналогичным способом осуществляется избирательное раздражение парасимпатических нервных окончаний в отрезке предсердия кролика [30], симпатических нервных окончаний в трахее морской свинки [23], в аорте кролика [37] и т. д.

В 1963 году появились работы австралийских исследователей Бенгли и Сейбина и английских исследователей Бирмингейма и Вильсона, посвященных трансмуральному раздражению семявыносящего протока. Ими было показано, что трансмуральным раздражением семявыносящего протока прямоугольными импульсами определенного характера можно добиться избирательного возбуждения постганглионарных симпатических нервных окончаний. Проверив различные варианты трансмурального раздражения семявыносящего протока морской свинки, Бирмингейм и Вильсон показали, что самым подходящим является метод двух параллельных наружных электродов. Проведение опыта по этому методу от экспериментатора требует мало времени и минимальных навыков: следует отделить семявыносящий проток, прикрепить одним концом к крючку, другим—к регистрирующему рычажку и через каждые 2—3 мин., пропуская ток по наружным параллельным электродам, регистрировать сокращения семявыносящего протока. Если учесть также то обстоятельство, что семявыносящий проток является парным органом, становится очевидным, что этот метод трансмурального раздражения семявыносящего протока морской свинки является весьма подходящим для отбора симпатолитических соединений. Если этот метод имеет недостаток, то он заключается в том, что используется семявыносящий проток морской свинки—животного относительно труднодоступного и нежного.

Применяя методические приемы Бирмингейма и Вильсона, мы решили выяснить, можно ли добиться избирательного возбуждения постганглионарных симпатических нервных окончаний путем трансмурального раздражения семявыносящего протока белой крысы. Некоторую надеж-

ду в положительное решение вопроса всеял тот факт, что подобно морской свинке у белой крысы в семявыносящем протоке обнаруживаются нервные волокна и что ганглионарные клеточные образования имеются только в подчревном нерве, на месте входа в орган [31, 35].

### Трансмуральное раздражение семявыносящего протока белой крысы

Опыты проводились на белых крысах весом 150—300 г. Животные забивались ударом по голове. Семявыносящий проток удалялся по описанному Хюковичем способу [26] и помещался в стаканчик, наполненный раствором Кребса: NaCl—6,6 г, KCl—0,35 г, CaCl<sub>2</sub>—0,28 г, KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>—0,162 г, MgSO<sub>4</sub>—0,294 г, глюкоза—2,08 г и NaHCO<sub>3</sub>—2,1 г в 1 л дистиллированной воды. В течение всего опыта через раствор пропускались пузырьки воздуха. И использованный стаканчик имел двойные стенки, что позволяло с помощью ультратермостата поддерживать температуру 32°C. Для трансмурального раздражения были использованы параллельные наружные платиновые электроды, прикрепленные к подвижным держателям (а) из органического стекла (рис. 1). Оба держателя свободно пе-

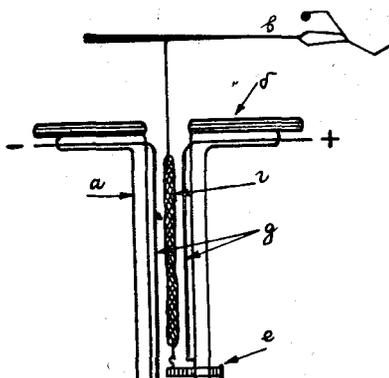


Рис. 1. Схематическое изображение электродов для трансмурального раздражения. а — параллельные наружные электроды; б — корпус электродов; в — фронтальнопишущий рычаг; г — семявыносящий проток; д — платиновая пластинка — длина 65 мм, ширина 2 мм, толщина 0,5 мм; е — подвижной крючок.

редвигались по желобкам корпуса (б) электродов, благодаря чему обеспечивалось оптимальное расстояние платиновых пластинок друг от друга.

Трансмуральное раздражение семявыносящего протока проводилось прямоугольными электрическими импульсами (30 имп/сек., 100 вольт, 0,1 мс) в течение 5 сек. через каждые 3 мин. Сокращения семявыносящего протока регистрировались фронтальнопишущим рычагом (от 1 : 6 до 1 : 10) на закопченной ленте медленно вращающегося барабана. После помещения семявыносящего протока в стаканчик, производилось трехкратное промывание жидкости стакана через каждые 5 мин. и только спустя час включалось трансмуральное раздражение.

Первые опыты, проведенные по вышеизложенной методике, пока-

зали, что на трансмуральное раздражение семявыносящий проток крысы реагирует сильным продольным сокращением. Однако при последующих раздражениях амплитуда сокращений органа резко и неуклонно уменьшалась. Изменение характеристик наносимых прямоугольных импульсов, температуры (от  $30^{\circ}$  до  $38^{\circ}\text{C}$ ), аэрации (воздух, только  $\text{O}_2$ ,  $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ ), промывания стаканчика и др. не привели к желаемому результату.

И только в условиях непрерывного обновления жидкости стакана свежим раствором Кребса, со скоростью  $5\text{--}10$  мл/мин. мы добились постоянной реакции семявыносящего протока на трансмуральное раздражение, которая практически не изменялась в течение 5 и более часов.

Последующими опытами выяснено, что: 1) ганглиолитик гексоний в концентрациях  $1 \cdot 10^{-7}$  —  $1 \cdot 10^{-5}$  не оказывает заметного влияния на сокращение семявыносящего протока. При концентрациях  $1 \cdot 10^{-4}$  и  $1 \cdot 10^{-3}$  реакция семявыносящего протока на трансмуральное раздражение не только не понижается, но и значительно повышается. В параллельных опытах гексоний в концентрации  $2 \cdot 10^{-4}$  уменьшает, а при концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  полностью снимает реакцию семявыносящего протока на раздражение подчревного нерва; 2) мускаринолитик атропин в концентрациях  $1 \cdot 10^{-7}$  —  $1 \cdot 10^{-6}$  кратковременно уменьшает амплитуду сокращений органа, вызванных трансмуральным раздражением. Однако вплоть до концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  атропин не вызывает полного угнетения реакции семявыносящего протока; 3) симпатолитик октадин (гуанетидин) в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  уменьшает, а в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  сильно угнетает реакцию семявыносящего протока на трансмуральное раздражение (рис. 2).

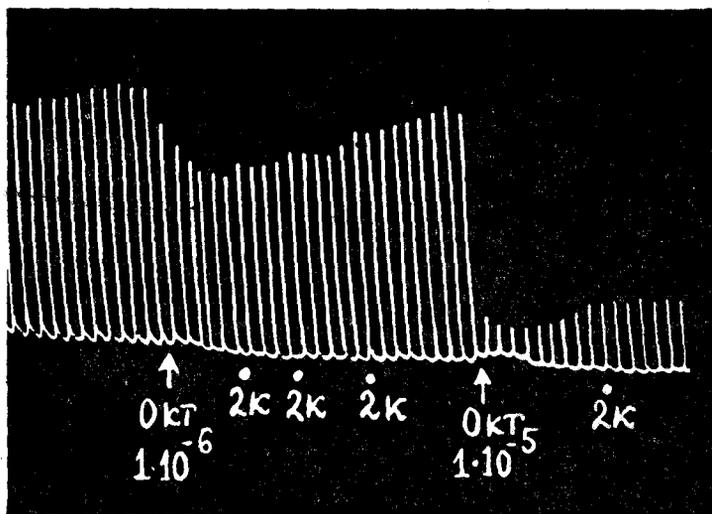


Рис. 2. Влияние октадина (окт.) в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  и  $1 \cdot 10^{-5}$  на сокращения семявыносящего протока крысы, вызванные трансмуральным раздражением. 2к — повторное промывание стакана свежим раствором Кребса.

На основании полученных результатов можно утверждать, что ганглионарные элементы, если они и имеются в семьявыносящем протоке крысы, не принимают участия в трансмуральном раздражении органа. Значительное уменьшение реакции семьявыносящего протока, наблюдаемое при введении атропина, можно объяснить как наличием парасимпатических двигательных волокон, так и другими механизмами. Для окончательного решения вопроса нами начаты экспериментальные исследования, результаты которых будут предметом отдельного сообщения. Наконец, факт полного снятия реакции семьявыносящего протока на трансмуральное раздражение, вызванное октадином в относительно небольших концентрациях, указывает на то, что двигательные волокна семьявыносящего протока крысы являются не только постганглионарными, но и, главным образом, адренергическими.

### В ы в о д ы

1. Препарат семьявыносящий проток—подчревный нерв нельзя считать моделью, отвечающей схеме «постганглионарный симпатический нерв-эффектор».

2. Семьявыносящий проток крысы при его трансмуральном раздражении является адекватным и доступным тест-объектом для отбора симпатолитических соединений.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 25.I 1967 г.

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ԱՌՆՆՏԻ ՍԵՐՄԱԾՈՐԱՆԸ ՈՐՊԵՍ ՍԻՄՊԱՏՈՒԽԻԿ  
ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅԱՆ ՕՐԳԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Օկտադինի (իսմելինի) հաջող կիրառությունը սիրտ-անոթային հիվանդությունների և հատկապես հիպերտոնիկ հիվանդության բուժման ժամանակ խթանեց նորանոր, էլ ավելի ընտրողաբար ազդող սիմպատոլիտիկ միացությունների ստեղծման ուղղությամբ տարվող աշխատանքները:

Ներկա հաղորդման մեջ, քննարկելով ծովախոզուկի սերմնածորանի ներվավորմանը նվիրված ուսումնասիրությունները, ցույց է տրվել, որ տրանսմուրալ գրգռման դեպքում այն համապատասխանում է սիմպատոլիտիկ հատկություններով օժտված քիմիական միացությունների սկզբնական ընտրության (screening) պահանջներին: Միաժամանակ օգտագործելով հայտնի ազդեցություն ունեցող դեղանյութերը, ապացուցվել է, որ հնարավոր է ընտրողաբար գրգռել նաև սերմնածորանի ետհանգույցային սիմպատիկ ներվաթելերը: Սա իրավունք է տալիս առնետի սերմնածորանն առաջարկել որպես հարմար մի օրգան սիմպատոլիտիկ միացությունների նախնական ընտրությունը կատարելիս:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян В. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 15, 10, стр. 19, 1962.
2. Авакян В. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 16, 6, стр. 11, 1963.
3. Розовская Е. С., Симон И. Б. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961.
4. Розовская Е. С., Симон И. Б., Введенский В. П., Соболева В. М. Тр. Украинского института экспериментальной эндокринологии. 19, стр. 404, 1964.
5. Халимова К. М. Фармакол. и токсикол. 26, 2, стр. 179, 1963.
6. Bentley G. A. Brit. J. Pharmacol., 19, p. 85, 1962.
7. Bentley G. A., Sabine J. R. Brit. J. Pharmacol., 21, p. 190, 1963.
8. Birminham A. T., Wilson A. B. Brit. J. Pharmacol., 21, p. 569, 1963.
9. Boyd H., Chang V., Rand M. J. Brit. J. Pharmacol., 15, p. 525, 1960.
10. Boyd H., Chang V., Rand M. J. Arch. int. Pharmacodyn., 131, 1—2 p. 10, 1961.
11. Boura A. L. A., Copp F. C., Green A. F. Nature, 195, p. 1213, 1962.
12. Burn J. H., Weetman D. F. Brit. J. Pharmacol., 20, p. 74, 1963.
13. Burnstock G., Holman M. E. J. Physiol. (Lond.), 155, p. 115, 1961.
14. Burnstock G., Holman M. E. J. Physiol. 160, p. 461, 1962.
15. Chang V., Rand M. J. Brit. J. Pharmacol. 15, p. 588, 1960.
16. Chang V. (Неопублик. данные), 1961. Цит. по Boyd, Chang и Rand., Arch. int. Pharmacodyn., 131, p. 10, 1961.
17. Day M. D., Rand M. J. Brit. J. Pharmacol. 20, p. 17, 1963.
18. Della Bella D., Benelli G., Gandini A. J. Pharm. Pharmacol. 16, p. 779, 1964.
19. Dóda M., Fehér O., György L., Nádor K. Brit. J. Pharmacol. 21, p. 10, 1963.
20. Edge N. D. Brit. J. Pharmacol., 22, p. 408, 1964.
21. Falck B. (Личное сообщение), 1962. Цит. по Sjöstrand., Acta Physiol. Scand., 56, p. 371, 1962.
22. Ferry C. B., J. Physiol. (Lond.) 166, 16P, 1963.
23. Foster R. W. J. Pharm. Pharmacol., 16, p. 125, 1964.
24. Gruber C. M. Physiol. Rev., 13, p. 497, 1933.
25. Hjelte N. S., Hermansen K. Biochem. Pharmacol. Suppl. to vol. 12, p. 87, 1963.
26. Huković S. Brit. J. Pharmacol., 16, p. 188, 1961.
27. Kärki N. T., Lahovaara S., Krieger H. Biochem. Pharmacol., Suppl. to vol. 12, p. 88, 1963.
28. Langley J. N., Anderson H. K. J. Physiol., 17, p. 177, 1894. Цит. по Burnstock и Holman, J. Physiol., 155, p. 115, 1961.
29. Langley J. N., Anderson H. K. J. Physiol., 20, p. 372, 1896. Цит. по Sjöstrand, Acta Physiol. Scand., 54, p. 306, 1962.
30. Lewartowski B. Nature, 4888, p. 76, 1963.
31. Merrillees N. C. R., Burnstock G., Hollman M. E. J. Cell. Biol. 19, p. 529, 1963. Цит. по Bentley, Sabine., Brit. J. Pharmacol. 21, p. 190, 1963.
32. Morrison A. B., Parkes M. W., J. Pharm. Pharmacol., 16, p. 647, 1964.
33. Mull R. P., Mizzoni R. H., Dapero M. R., Egbert M. E. J. Med. and Pharmaceut. Chemistry, 5, p. 944, 1962.
34. Najer H., Giudicelli R., Sette Y. Bull. Soc. Chim. France, p. 556, 1962.
35. Norberg K—A., Hamberger B. Acta Physiol. Scand. 63, Suppl. 238, 1964.
36. Ohlin P., Strömbland B. C. R. Brit. J. Pharmacol., 20, p. 299, 1963.
37. Paterson G. J. Pharm. Pharmacol. 17, p. 341, 1965.
38. Paton W. D. M. J. Physiol. (Lond.) 127, 40 P, 1955.
39. Rand M. J., Chang V. Nature, 188, p. 858, 1960.
40. Richardson K. C. J. Anat. (Lond.), 96, p. 427, 1962.

41. Schüman H. J., Grobecker H. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 246, p. 215, 1963.
42. Sjöstrand N. O. Acta Physiol. Scand., 54, p. 306, 1962.
43. Sjöstrand N. O. Acta Physiol. Scand., 56, p. 376, 1962.
44. Sjöstrand N. O. Nature, 192, p. 1190, 1961.
45. Whaler B. C. Biochem. Pharmacol., Suppl. to vol. 12, p. 261, 1963.
46. Wilson A. B. Brit. J. Pharmacol., 19, p. 1, 1962.
47. Wilson A. B. J. Pharm. Pharmacol., 14, p. 700, 1963.