



УДК 577.113.3.05:612.822.2

ЗАХВАТ АДЕНОЗИНА НЕРВНЫМИ ОКОНЧАНИЯМИ  
И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

РОМАНЕНКО А. В.

Институт биохимии им. А. В. Палладина АН УССР, Киев

Обобщены современные представления о механизмах захвата аденозина нервными окончаниями. Рассмотрены способы регуляции активного захвата нуклеозида нейронами соединениями. Приведены некоторые характеристики переносчика нуклеозидов. Обсуждена роль захвата аденозина в регуляции синаптической передачи.

Аденозин и его производные как нейронами соединения стали предметом широкого интереса исследователей лишь в последние два десятилетия. Толчком к этому послужило предположение о медиаторной или модуляторной роли АТФ и аденозина в вегетативной НС [1, 2]. Установлено, что АТФ или аденозинсодержащие нуклеотиды могут имитировать действие медиатора холинэргической, неадренэргической природы в гладких мышцах, а аденозин—участвовать в регуляции высвобождения медиаторов из нервных окончаний [1—4].

В последние годы обнаружено депрессорное влияние аденозина и его производных на синаптическую передачу в ЦНС, в частности в гиппокампе, коре головного мозга, хвостом ядре, таламусе, верхнем двухолмии, обонятельной луковице, мозжечке, спинном мозгу [5—9]. Это согласуется с данными фармакологических исследований, согласно которым введение аденозина и некоторых его производных оказывает на животных седативное, антиконвульсантное действие, подавляет спонтанную двигательную активность. Снотворное, противосудорожное влияние аденозина подтверждается данными электроэнцефалографических исследований [10—12].

Аденозин или его производные высвобождаются из нервных окончаний в ответ на электрическую стимуляцию или действие деполаризующих агентов [13—16]. Вследствие этого внеклеточная концентрация аденозина, очевидно, может достигать значительной величины и составлять 5—100 мкМ [17]. Важным фактором в регуляции уровня внеклеточного аденозина и родственных соединений является наличие в синаптической области ферментных систем обмена аденозина и его

производных, а также эффективное функционирование механизмов обратного захвата нуклеозида нервными окончаниями. Анализ этого вопроса и является задачей данного обзора.

В мозгу животных обнаруживаются в основном фосфорилированные производные аденозина. По данным ряда исследователей, содержание АТФ в мозгу крысы составляет в нмоль/г сырой массы ткани 1500—3000, АДФ—243—560, АМР—39—46, сАМР—1,6—2,3, аденозина—0,5—1,9 [18—23]. Наиболее высокий уровень АТФ обнаружен в таламусе, гипоталамусе, гиппокампе, мозжечке и стволе мозга [23, 24].

Существует несколько возможных путей образования аденозина в мозгу, в частности из 5'-АМР, в реакциях, катализируемых 5'-нуклеотидазой, щелочной или кислой фосфатазой, из 2'-АМР в присутствии 2'-нуклеотидазы, однако физиологическое значение имеет только первая реакция [25—27]. Образовавшийся аденозин в аденозинкиназной реакции может превращаться в 5'-АМР [25, 27—29], в аденозиндезаминазной—в инозин [25, 27], а пуриинуклеозидфосфорилазой—в аденин [30]. Последняя из приведенных реакций не имеет существенного значения для регуляции уровня аденозина, что же касается первых двух, то они, наряду с аденозинкиназной реакцией, играют ключевую роль в регуляции содержания нуклеозида. Учитывая эти факты, коротко охарактеризуем локализацию и некоторые свойства соответствующих ферментов.

Данные кинетических исследований показали, что в мозгу крысы и мыши  $K_m$  5'-нуклеотидазы для АМР составляет в мкМ соответственно 245 и 139, аденозиндезаминазы для аденозина—34 и 16, аденозинкиназы для аденозина—1,5 и 0,7 [25]. Более низкое значение  $K_m$  для аденозина в аденозинкиназной реакции обнаруживается при очистке фермента из мозга крысы в 3900 раз [29]. Установлено, что аденозинкиназа, представляющая собой мономер с  $M_r$  около 40 кД, имеет для аденозина  $K_m$ , равную 0,2 мкМ. Максимальную активность фермент проявляет в присутствии 0,5 мкМ нуклеозида, а при более высоких концентрациях субстрата в среде инкубации она снижается.

Аденозинкиназа и аденозиндезаминаза локализованы в основном в цитоплазматической фракции [27], однако не исключено, что аденозиндезаминаза может функционировать также и как эктофермент [1]. Что же касается 5'-нуклеотидазы, то результаты биохимических, цитохимических и иммунологических исследований свидетельствуют в пользу локализации фермента в мембранах в синаптической области [31, 32]. Допускается, что 5'-нуклеотидаза может участвовать в гидролизе не только внеклеточного, но и внутриклеточного АМР [27].

При инкубации срезов неокортекса морской свинки в буфере, содержащем [ $^{14}C$ ]аденин, обнаружено значительное количество радиоактивной метки в синапсосомах, полученных из срезов, причем она находится в основном в структуре адениннуклеотидов [33]. Эти данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о высоком

уровне адениннуклеотидов в синапсосомах, где АТФ обнаружена в количестве 7,36, АДФ—3,12, АМР—6,42 нмоль/мг белка [34].

Проведенные исследования показали, что инкубация синапсом мозга с [ $^{14}\text{C}$ ] аденозином или [ $^{14}\text{C}$ ] аденином, взятых в концентрации 0,5—1,0 мкМ, сопровождается включением указанных соединений в синапсосому, а скорость этого процесса для первого из них в 4 раза выше, чем для второго. 78—88% включившегося [ $^{14}\text{C}$ ] аденозина находится в виде 5'-[ $^{14}\text{C}$ ] адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМР), причем на долю АТФ приходится около 50% включившейся радиоактивной метки, 7—18% [ $^{14}\text{C}$ ] обнаруживается в аденозине и незначительное количество—в аденине, инозине, гипоксантине и сАМР. [ $^{14}\text{C}$ ] аденин в синапсосомах менее активно превращается в адениннуклеотиды и образовавшиеся адениннуклеотиды составляют 54—78% включившегося предшественника [13, 14]. Эти результаты согласуются с данными о том, что в срезах головного мозга аденозин фосфорилируется быстрее, чем аденин [35].

Как уже отмечалось выше, фосфорилирование аденозина осуществляется в аденозинкиназной реакции. Предполагается, что аденозинкиназа облегчает захват аденозина срезами мозга путем фосфорилирования включившегося нуклеозида [28]. Эта гипотеза базируется в первую очередь на данных о сходстве величин  $K_m$  фермента для аденозина и процесса захвата нуклеозида [25, 27, 28, 36]. Кроме того, аденозинкиназная активность угнетается в присутствии 1,0 мМ 3'-деоксиаденозина, аденин-9- $\beta$ -L-рибофуранозида и аденин-9- $\beta$ -D-арабинофуранозида соответственно на 87, 80 и 47%, а включение [ $^{14}\text{C}$ ] аденозина и срезы мозга в этих же условиях уменьшается на 56, 56 и 51%.

Несмотря на привлекательность приведенной гипотезы, некоторые экспериментальные данные с нею не согласуются. В частности, ингибитор аденозинкиназы туберцидин лишь незначительно уменьшает захват аденозина как срезами коры головного мозга, так и препаратами синапсом. Не всем исследователям удается обнаружить высокий процент превращения [ $^{14}\text{C}$ ] аденозина, включившегося в синапсосому, в адениннуклеотиды [36].

При обсуждении процессов обмена аденозина и его производных в ЦНС особого внимания заслуживает вопрос о механизме захвата аденозина синапсосомами. Хотя исследования в указанном направлении ведутся лишь в течение последних лет, накопленные данные позволяют, по крайней мере в общих чертах, охарактеризовать механизм захвата аденозина нервными окончаниями.

Обнаружено 2 механизма захвата аденозина синапсосомами мозга: быстрый и медленный. В первом случае насыщение наступает в течение 1 мин инкубации, во втором—30 мин [36—39]. Медленный захват аденозина синапсосомами частично ингибируется 2,4-динитрофенолом. Это свидетельствует о том, что наряду с активным захватом нуклеозида возможен диффузионный компонент. Предполагается, что захват аденозина происходит благодаря активному транспорту при

концентрации нуклеозида в среде ниже 10 мкМ, а при более высоких концентрациях—за счет облегченной диффузии. Медленный активный захват аденозина синапсосомами включает два компонента: один с  $K_m = 1$  мкМ, а другой с  $K_m = 5$  мкМ.

Система активного захвата аденозина обнаружена и в холинергических синапсосомах, выделенных из электрического органа рыб *Torpedo magnotata* [16, 32, 40, 41]. Она, по-видимому, подобна медленному захвату нуклеозида, описанному в синапсосомах мозга.  $K_m$  захвата аденозина в холинергических синапсосомах составляет 1—3 мкМ, а  $V$ —около 30 пмоль/мин/мг белка.

Холинергические синапсосомы могут захватывать не только аденозин, но в меньшей степени и некоторые другие родственные соединения. В частности, захват аденозина происходит в 10 раз эффективнее захвата аденина. В незначительной степени захватываются синапсосомами инозин и гипоксантин. АТФ для того, чтобы включиться в синапсосомы, должна быть дефосфорилирована до аденозина. Дефосфорилирование может осуществляться экто-АТФазой и экто-5'-нуклеотидазой, обнаруженных на нервных окончаниях в электрическом органе [32, 42].

Захват аденозина холинергическими синапсосомами замедляется при уменьшении температуры инкубационной среды, коэффициент температурной активации  $Q_{10}$  рассматриваемого процесса составляет 1,8. Захват нуклеозида угнетается в присутствии ингибитора активного транспорта подоацетамида. Конкурентным ингибитором транспорта аденозина в синапсосомы являются туберцидин, 2'-деоксаденозин, для которого  $K_i$  составляет 91 мкМ [16]. Более эффективно захват аденозина холинергическими синапсосомами блокируется дипиридамолом, являющимся неконкурентным ингибитором захвата, при этом  $K_i$  составляет 40 нМ [40].

В регуляции захвата аденозина синапсосомами участвуют неорганические ионы. Захват аденозина холинергическими синапсосомами из электрического органа снижается при увеличении внутрисинапсосомного уровня  $Ca^{2+}$ , вызываемого увеличением высвобождающей концентрации кальция, калцевой деполяризацией, ингибированием  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ -обмена или ионофором A23187 [41]. Рассматриваемый механизм захвата аденозина может играть существенную роль в регуляции высвобождения медиатора при ритмическом раздражении нерва, когда в нервных окончаниях значительно повышается уровень кальция. В этом случае благодаря увеличению концентрации аденозина в синаптической щели должно усиливаться его ингибиторное влияние на высвобождение медиатора.

Описанная выше система захвата аденозина нервными окончаниями наряду с высокоаффинной системой захвата холина обеспечивает поступление в нервные окончания предшественников медиатора и комеднатора, что создает предпосылки для эффективного функционирования синаптической передачи. Отметим, что  $K_m$  захвата холина

близка к  $K_m$  захвата аденозина и составляет около 2 мкМ, а  $V$  захвата холина—величина того же порядка, что и  $V$  захвата аденозина [42, 43].

Наряду с системой медленного захвата аденозина в синапсомозге имеет место и быстрый захват нуклеозида, характеризуемый  $K_m = 0,9$  мкМ и  $V = 5,26$  пмоль/мг белка/30 с. Этот механизм обеспечивает линейный во времени захват аденозина в течение 30 с из среды инкубации, содержащей 1 мкМ нуклеозида. Быстрый захват аденозина зависит от pH среды и максимален при pH 8. Он увеличивается пропорционально росту температуры среды до 50°. Дальнейшее нагревание препаратов синапсомом ведет к уменьшению захвата нуклеозида. Коэффициент температурной активации  $Q_{10}$  рассматриваемого процесса равен 1,77. Быстрый захват аденозина зависит от ионного состава среды. Он снижается в присутствии 2 мМ NaCl и 0,1 мМ ЭГТА [36, 39].

Система быстрого захвата аденозина синапсомозгом не является специфичной по отношению к аденозину. Другие нуклеозиды, в частности цитидин, инозин, гуанозин, уридин и тимидин, являются конкурентными ингибиторами захвата аденозина. Все приводимые ниже данные по ингибированию быстрого захвата аденозина различными соединениями получены в опытах при инкубации синапсомом в присутствии 1 мкМ меченого аденозина, поэтому концентрация аденозина в инкубационной среде далее не указывается.

Величина  $K_i$  захвата синапсомозгом [ $^3H$ ]аденозина аденозином составляет 1 мкМ, а для других нуклеозидов она равна 300—400 мкМ, что свидетельствует о предпочтительности аденозина как субстрата для переносчика. Модификация пуринового кольца аденозина во втором положении несколько снижает способность молекулы конкурировать [ $^3H$ ]аденозином за систему захвата. Например,  $K_i$  захвата [ $^3H$ ]аденозина 2-азидоаденозином составляет 30 мкМ, 2-фтораденозином—43 мкМ, 2-п-метоксифениладенозином—23 мкМ. Для нитробензилтиогуанозина и нитробензилтиоинозина указанные величины равны соответственно 25 и 30 мкМ. Нуклеотиды не являются субстратом для переносчика и могут включаться в синапсомозг только после дефосфорилирования до нуклеозидов [39], что согласуется с данными по изучению захвата аденозина холинэргическими нервными окончаниями [16, 32, 40].

Во взаимодействии нуклеозида с молекулой переносчика вовлекаются, видимо, SH-группы последнего. Установлено, что п-хлормеркурибензоат и N-этилмаленимид являются конкурентными ингибиторами захвата аденозина синапсомозгом [39].

Определенные возможности для выделения и изучения молекулы переносчика открывает использование [ $^3H$ ]нитробензилтиоинозина как его лиганда. Выше уже отмечалось, что это соединение конкурирует с аденозином за систему захвата. Недавно установлено, что [ $^3H$ ]нитробензилтиоинозин специфически и необратимо связывается

с мембранами мозга, причем преимущественно с синаптическими мембранами. Выявлена гомогенная популяция лиганд связывающих участков с  $K_d$ , равной 0,15 нМ и максимальной величиной связывания 130 фмоль/мг белка. Связывание [ $^3\text{H}$ ] нитробензилтионнозина чувствительно к действию протеолитических ферментов. Ингибиторами связывания этого соединения с переносчиком являются нитробензилтионнозин, нитробензилтиогуанозин, а также дипиридамо́л и гексобендин. Величины их  $K_i$  равны соответственно 1,0, 2,1, 840 и 880 нМ [44]. Ультрафиолетовое облучение в течение 2—5 мин приводит к обратимому связыванию [ $^3\text{H}$ ]нитробензилтионнозина с переносчиком нуклеозидов, локализованным в синаптических мембранах, что позволяет использовать указанное соединение в качестве фотоаффинного зонда [45].

Нитробензилтионнозин и  $\text{N}^6$ -(*p*-азидобензил)-аденозин, также являющийся фотоаффинным зондом, ингибируют активный транспорт нуклеозидов и в эритроцитах человека. Эти соединения специфически связываются с соответствующим переносчиком нуклеозидов с  $K_d$ , равными соответственно 0,3—1,0 и 13,4 нМ. Их использование в качестве фотоаффинных зондов позволило установить, что они связываются с полипептидом, имеющим  $M_r$  120 кД и представляющим собой либо весь переносчик нуклеозидов в эритроцитах, либо его часть [46].

К числу эффективных блокаторов захвата аденозина как срезами мозга, так и препаратами синапсом относится ряд соединений, принадлежащих к группе коронарных вазодилаторов. Среди них выделяются дипиридамо́л, его производные RE 244-BS, RE 642-BS, RE 86-BS и гексобендин, лидофлазин, дилазеп [47—49]. Отметим, что если величина  $K_i$  быстрого захвата [ $^3\text{H}$ ] аденозина синапсосами мозга аденозином составляет 1 мкМ, то для дипиридамо́ла—0,92 [49]. Ингибирование захвата аденозина на 20% ( $\text{IC}_{20}$ ) наблюдается в присутствии других коронарных вазодилаторов, взятых в концентрации 1—40 нМ, а на 50% ( $\text{IC}_{50}$ )—270—1200 нМ [48].

Имеется ещё одна большая группа соединений, ингибирующих захват аденозина срезами мозга и препаратами синапсом. Она включает ряд лигандов бензодиазепиновых рецепторов. Наиболее эффективным среди бензодиазепинов в этом плане является клопазепам, для которого  $\text{IC}_{20}$  составляет 5 нМ [48, 49]. Предполагается, что эффективность бензодиазепинов может быть обусловлена их взаимодействием не с нуклеозидсвязывающим участком переносчика, а с другими структурами [44].

Отметим, что коронарные вазодилаторы конкурентно ингибируют связывание [ $^3\text{H}$ ] диазепам с синаптическими мембранами, причем обнаружена зависимость между  $K_i$  захвата аденозина коронарными вазодилаторами и  $K_i$  связывания диазепам [49]. Дипиридамо́л ингибирует связывание с синаптическими мембранами не только [ $^3\text{H}$ ] диазепам, но и других лигандов бензодиазепиновых рецепторов, в частности агониста [ $^3\text{H}$ ] (+)-3-метилклопазепам и антагониста

[<sup>3</sup>H]R<sub>0</sub>15-1788, причем во всех трех случаях величина K<sub>d</sub> близка к 200 нМ [50].

Ингибиторами связывания [<sup>3</sup>H] диазепама с синаптическими мембранами являются триазолопиридазин и зопиклон. Эти же соединения ингибируют захват аденозина синапсосомами, причем величины IC<sub>50</sub> и K<sub>i</sub> для первого и второго случаев близки [48, 51, 52]. Помимо триазолопиридазина и зопиклона, ряд других соединений, относящихся к классу небензодиазепиновых анксиолитических и седативных средств может ингибировать захват аденозина синапсосомами.

Некоторые из эффектов, вызываемых введением в организм нейролептиков, в частности их анксиолитическое и седативное действие, также, видимо, могут быть связаны с ингибированием захвата аденозина. Производные фенотиазина, тioxантена, бутирофенона, дифенилбутилпиперадина, дибензодиазепина и сульфамонлбензамида снижают захват нуклеозида синапсосомами мозга. Наиболее эффективными в этом плане являются трифтазин, спироперидол и сульприд, имеющие IC<sub>20</sub> около 1 нМ и IC<sub>50</sub> около 1 мкМ [48]. С данными об ингибирующем действии нейролептиков на захват аденозина синапсосомами согласуются сведения о снижении содержания АТФ во фракции синапсосом мозга крыс, выделенной после внутривенного введения животным трифтазина [53].

Недавно установлено, что нейролептики в концентрации 1 мкМ связываются с кальмодулином. Показано, что соединения указанного класса могут, в частности, ингибировать стимулирующее действие кальмодулина на сGMP-фосфодиэстеразу хвостатого ядра мозга крысы и Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-АТФазу эритроцитов крысы [54]. Сопоставление эффективности отдельных нейролептиков как регуляторов действия кальмодулина с их эффективностью в качестве блокаторов захвата аденозина синапсосомами обнаруживает корреляцию. Это дает основание допускать, что захват аденозина синапсосомами мозга может регулироваться кальмодулином.

В литературе имеются сведения о возможности ингибирования захвата аденозина целым рядом нейроактивных агентов, в частности антиконвульсантами, антидепрессантами, метилксантинами, простагландинами, стероидами, нестероидными противовоспалительными средствами [48, 55]. Эффективность этих веществ в целом ниже, чем у рассмотренных ранее соединений.

По данным электрофизиологических исследований вещества, ингибирующие захват аденозина нервными окончаниями, потенцируют действие нуклеозида, угнетают спонтанную электрическую активность нейронов и амплитуду вызванных постсинаптических потенциалов. Наиболее детально в этом плане изучено действие дипиридамола, гексобендина, папаверина, 2-гидрокси-5-нитробензилтиогуанозина и диазепама [6, 11]. Указанные соединения оказывают депрессорное влияние на неселективные нейроны не только при ионофоретической аппликации, но и при внутривенном введении, что согласуется с возможностью

их применения в медицинской практике. Угнетение ингибиторами захвата аденозина нейрональной активности свидетельствует, что механизм захвата нуклеозида нервными окончаниями эффективно функционирует в физиологических условиях и является важным фактором в регуляции синаптической передачи.

Захват аденозина нервными окончаниями, с одной стороны, прерывает его действие на мембранные структуры, локализованные в синаптической области, а с другой—обеспечивает поступление нуклеозида внутрь нервных окончаний, где тот может вторично включаться в синаптические везикулы. Достигнутые уже успехи в изучении механизма захвата аденозина нервными окончаниями и его регуляции биологически активными соединениями раскрывают возможности для целенаправленного воздействия на этот процесс фармакологическими агентами. Вместе с тем в настоящее время выяснены ещё не все детали механизма захвата аденозина нервными окончаниями. В этой связи представляется перспективным использование фотоаффинных лигандов молекулы переносчика нуклеозидов для выделения молекулы переносчика и изучения её организации.

## ADENOSINE UPTAKE BY NERVE ENDINGS AND ITS REGULATION

ROMANENKO A. V.

A. V. Palladin Institute of Biochemistry, Ukrainian SSR  
Academy of Science, Kiev

The paper deals with modern ideas on mechanisms of adenosine uptake. The paths of regulation of active uptake of adenosine by neuroactive drugs are discussed. The role of adenosine uptake in the regulation of synaptic transmission is discussed.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Burnstock G. *Pharmacol. Rev.*, v. 24, p. 509--581, 1972.
2. Shuba M. F., Vladimirova I. A. *Neuroscience*, v. 5, p. 853-859, 1980.
3. Ribeiro J. A. *Life Sci.*, v. 22, p. 1373-1380, 1978.
4. Романенко А. В. Действие витаминов B<sub>1</sub>, PP и их производных на электрофизиологические свойства гладких мышц. Автореф. канд. дис., К., 1981.
5. Артеменко Д. П., Герасимов В. Д. *Нейрофизиология*, т. 15, с. 639-646, 1983.
6. Dunwiddie T. V., Hoffer B. J. *Brit. J. Pharmacol.*, v. 69, p. 59-68, 1980.
7. Kostopoulos G. K., Limacher J. J., Phillis J. W. *Brain Res.*, v. 88, p. 162-165, 1975.
8. Okada Y., Ozawa S. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 68, p. 488-492, 1980.
9. Phillis J. W., Edstrom J. P., Kostopoulos G. K., Kirkpatrick J. R. *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, v. 57, p. 1298-1312, 1979.
10. Bhattacharya I. C., Goldstein L., Pfeiffer C. C. *Res. Commun. Chem. Path. Pharm.*, v. 1, p. 99-108, 1970.
11. Haulica I., Ababel L., Brantsteanu D., Topoligeanu F. *J. Neurochem.*, v. 21, p. 1019-1020, 1973.

12. Marley E., Nistico G. Brit. J. Pharmacol., v. 46, p. 619-636, 1972.
13. Daval J.-L., Barberis C. Biochem. Pharmacol., v. 30, p. 2559-2567, 1981.
14. Kuroda Y., McIlwain H. J. Neurochem., v. 22, p. 691-699, 1974.
15. Potter P., White T. D. Neuroscience, v.5, p. 1351-1356, 1980.
16. Zimmermann H., Dowdal M. J., Lane D. A. Neuroscience, v. 4, p. 979-983, 1979.
17. Rubio R., Berne R. M., Winn H. R.—In: Cerebral vascular smooth muscle and its control (Ciba Found. Symp.), p. 355-378, Amsterdam Elsevier, 1978
18. Newman M., McIlwain H. Biochem. J., v. 164, p. 131-137, 1977.
19. Nordstrom C.—H., Rencrona S., Siesjö B. K., Westerberg E. Acta Physiol. Scand., v. 101, p. 63-71, 1977.
20. Rencrona S., Siesjö B. K., Westerberg E. Acta physiol. scand., v. 104, p. 453-463, 1978.
21. Veech R. L., Harris R. L., Veloso D., Veech E. H. J. Neurochem., v. 20, p. 183-188, 1973.
22. Winn H. R., Welch J. E., Rubio R., Berne R. M. Circ. Res., v. 47, p. 568-577, 1980.
23. Wu P. H., Phillis J. W. Neurochem. Res., v. 3, p. 563-571, 1978.
24. Wu P. H., Moore K. C., Phillis J. W. Experientia, v. 35, p. 881-883, 1979.
25. Arch J. R. S., Newsholme E. A. Biochem. J., v. 174, p. 965-977, 1978.
26. Nacamura S., Yamao S., Kameyama M. Biochim. et biophys. acta, v. 568, p. 30-38, 1979.
27. Phillips E., Newsholme E. A. J. Neurochem., v. 33, p. 553-558, 1979.
28. Shimizu H., Tanaka S., Kodama T. J. Neurochem., v. 19, p. 687-698, 1972.
29. Yamada Y., Goto H., Ogasawara N. Biochim. et biophys. acta. v. 616, p. 199-207, 1980.
30. Murray A. W., Elliot D. C., Atkinson M. R. Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., v. 10, p. 87-119, 1970.
31. Bernstein H.—G., Weib J., Luppia H. Histochemistry, v. 55, p. 261-267, 1978.
32. Dowdal M. J. J. Physiol. (France), v. 74, p. 497-501, 1978.
33. Kuroda Y., McIlwain H. J. Neurochem., v. 21, p. 889-900, 1973.
34. Barberis C., McIlwain H. J. Neurochem., v. 26, p. 1015-1021, 1976.
35. Wong P. C. L., Henderson J. F. Biochem. J., v. 129, p. 1085-1094, 1972.
36. Eender A. S., Wu P. H., Phillis J. W. J. Neurochem., v. 36, p. 651-650, 1981.
37. Barberis C., Minn A., Gayet J. J. Neurochem., v. 36, p. 347-354, 1981.
38. Bender A. S., Wu P. H., Phillis J. W. J. Neurochem., v. 35, p. 629-640, 1981.
39. Bender A. S., Wu P. H., Phillis J. W. J. Neurochem., v. 37, p. 1289, 1981.
40. Meunier F. M., Morel N. J. Neurochem., v. 31, p. 845-851, 1978.
41. Tomas J., Marsal J., Esquerda J. E., Solsona C. Neurochem. Int., v. 4, p. 513-521, 1982.
42. Dowdal M. J., Zimmermann H. Neuroscience, v. 2, p. 405-421, 1977.
43. Morel N., Israël M., Manaranche R., Mastour-Franchon P. J. Cell. Biol., v. 75, p. 43-55, 1977.
44. Patel J., Marangos P. J., Skolnick P., Paul S. M., Martino A. M. Neurosci. Lett., v. 29, p. 79-82, 1982.
45. Marangos P. L., Clark-Iosenberg R., Patel J. Eur. J. Pharmacol., v. 85, p. 359-360, 1982
46. Young J. D., Jarvis S. M., Robins M. J., Paterson A. R. P. J. Biol. Chem., v. 258, p. 2202-2208, 1983.
47. Huang M., Daly J. W. Life Sci., v. 14, p. 469-503, 1974.
48. Phillis J. W., Wu P. H. Comp. Biochem. and Physiol., v. 72C, p. 179-187, 1982.
49. Wu P. H., Phillis J. W., Bender A. S. Life Sci., v. 28, p. 1023-1031, 1981.
50. Skerrit J. H., Chow S. C., Johnston A. R., Davies L. P. Neurosci. Lett., v. 34, p. 63-68, 1982.
51. Blanchard J. C., Eoircan A., Garret C., Jralou L. Life Sci., v. 24, p. 2417-2420, 1979.

52. *Lippa A. S., Critchett D., Sano M. C., Klepner C. A., Greenblatt E. N., Cucet J., Beer B.* Pharm. Biochem. and Behav., v. 10, p. 831—843, 1979.
53. *Доведова Е. Л., Порфирьева Р. П.* Фармакология и токсикология, т. 37, № 1, с. 14—18, 1974.
54. *Lewin R. M., Welss B.* Neuropharmacology, v. 19, p. 169—174, 1980.
55. *Bender A. S., Wu P. H., Phillips J. W.* Pharmacol. Res. Commun, v. 14, p. 409—416, 1982.

Поступила 8. I 1985