



УДК 577.352.54+615.211

ВЛИЯНИЕ КЕТАМИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИНАПТОСОМ МОЗГА КРЫС

МЕРЕЖИНСКАЯ Н. В., ОКУНЬ И. М., РАКОВИЧ А. А., ЛЫСКОВА Т. И.,
АКСЕНЦЕВ С. Л., ОРЛОВ С. Н., КОНЕВ С. В.

Институт фотобиологии АН БССР, Минск

Общий анестетик кетамин (1 мМ) тормозит индуцированное Ca^{2+} выделение АХ из синаптосом мозга без их деполяризации, действуя подобно блокатору кальциевых каналов верапамилу. Подавляется также выделение медиатора, индуцированное вератрином, открывающим натриевые каналы. Судя по распределению проникающего катиона Zn^{2+} -тетрафенилфосфония, кетамин в той же концентрации предотвращает тетродотоксичную деполяризацию синаптосом, вызванную вератрином, но не 50 мМ KCl . Сделан вывод о действии кетамина на натриевые и кальциевые каналы первых окончаний. В дозах выше 2 мМ анестетик полностью деполяризует синаптосомы. На основании сравнительного анализа ингибирования кетамином и убацином Na^{+} , K^{+} -ATРазы синаптосом предполагается, что эффект высоких концентраций кетамина объясняется неспецифическим нарушением ионной проницаемости пресинаптической мембранны.

Согласно существующим представлениям, общая анестезия, то есть потеря сознания и болевой чувствительности, возникает вследствие подавления центральных синапсов [1, 2]. Блокада синаптической передачи может быть достигнута за счет прекращения распространения потенциала действия в первом окончании, торможения выделения нейромедиатора или нарушения процессов обратного его захвата, а также инактивации постсинаптического рецептора.

Кетамин—один из наиболее распространенных в клинике общих анестетиков—вызывает так называемую диссоциативную анестезию (при этом одни участки мозга возбуждаются, а другие угнетаются), воздействуя на таламо-кортикальные проводящие пути, лимбические структуры и задние рога спинного мозга [3]. Однако молекулярный механизм действия этого анестетика остается невыясненным. Из известных нейрохимических эффектов можно назвать угнетение нейронального захвата серотонина и норадреналина, изменение содержания в крови биогенных аминов и некоторых гормонов [3].

В настоящей работе на основании измерения выделения АХ и мем-

бранным потенциала показано, что кетамин в концентрациях до 1 мМ блокирует потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы синаптосом мозга крыс, не изменяя потенциал покоя. При более высоких концентрациях анестетик вызывает стойкую деполяризацию первых окончаний, по-видимому, вследствие нарушения селективной ионной проницаемости мембран синаптосом.

Материалы и методы

Синаптосомы из мозга белых крыс (150—200 г) получали по Hajos [4]. Суспензию синаптосом в 0,8 М сахарозе медленно разбавляли (20-минутное уравновешивание) равным объёмом охлаждённой на льду среды, содержащей (в мМ): NaCl —145; KCl —5; MgCl_2 —1,4; NaH_2PO_4 —2,0; глюкоза—10; трис-НЕРПЕС буфер—20; рН 7,4; (среда «А»).

Синаптосомы осаждали центрифугированием при 20000г в течение 6 мин, и осадок ресуспендировали в той же среде или в дистиллированной воде для измерения активности Na^+ , K^+ -АТРазы.

Выделение ^3H -меченых продуктов из синаптосом, нагруженных ^3H -холином, проводили по модифицированному методу Blaustein [5]. Синаптосомы (0,5—0,6 мг белка/мл) препарировали в течение 5 мин при 37°, затем вводили ^3H -холинхлорид до конечной концентрации 1 нМ и инкубацию продолжали еще 30 мин, в течение которых происходил захват меченого холина и синтез из него АХ [6]. Аликвоты по 0,7 мл (с радиоактивностью 55 нКи) разливали по пробиркам, в которые добавляли по 0,1 мл среды «А» с 20 мМ Ca^{2+} или без него; по 0,1 мл 10 мМ раствора кетамина в этой же среде и после 5-минутной инкубации в суспензию вводили по 0,1 мл вератрина (1 мг/мл) или KCl (500 мМ). Еще через 5 мин образцы быстро фильтровали под вакуумом через фильтры GF/F («Whatman», Англия) и трижды промывали 7 мл холодной инкубационной среды.

Величину выделения ^3H -меченых продуктов из синаптосом определяли по снижению активности осадков на фильтрах в присутствии вератрина или KCl . В настоящей работе химическую природу этих продуктов не идентифицировали. Известно, однако, что в сходных экспериментальных условиях около 60% захваченного холина превращается в АХ [7], а 85% радиоактивности, освобождаемой при деполяризации, принадлежит меченному АХ и лишь 15%—неметаболизированному холину [8]. Учитывая это, индуцированное деполяризацией выделение ^3H -продуктов из синаптосом интерпретировали как выделение АХ.

Для измерения мембранных потенциалов синаптосом применяли меченный проникающий лиофильный катион $[^3\text{H}]$ тетрафенилfosфоний ($[^3\text{H}]$ ТФФ $^+$). 0,85 мл суспензии синаптосом (0,5—0,6 мг белка/мл) препарировали в течение 5 мин при 37°, затем вводили 0,05 мл раствора $[^3\text{H}]$ ТФФ $^+$ в среде до конечной концентрации 0,4 нМ (50 нКи). Равнovesное распределение катиона достигалось менее чем за 3 мин. Все тестируемые соединения добавляли через 5 мин выдерживания с $[^3\text{H}]$ ТФФ $^+$, и после дополнительных 5 мин инкубации количество $[^3\text{H}]$ ТФФ $^+$ в синаптосомах определяли по радиоактивности осадка на фильтрах GF/F после вакуумной фильтрации.

Использованный нами подход для расчета потенциала, в отличие от предлагавшегося ранее [9], позволяет корректно оценить его величину на внешней мембране синаптосом с учетом вкладов со стороны митохондрий и синаптических пузырьков.

Внутреннее содержимое синаптосом состоит из трех основных компартментов: цитоплазмы (с объемом $V_1=87,5$ —93,5%), митохондрий ($V_2=5$ —11,5%) и внутри-синаптосомных пузырьков ($V_3=1,5\%$) [10]. Трансмембранные потенциалы на плазматической, митохондриальной и пузырьковой мембранах обозначим, соответственно, E_1 , E_2 и E_3 . При добавлении к синаптосомам проникающего катиона, например

[^3H]ТФФ +, он распределяется между компартментами в соответствии с их трансмембранными потенциалами [11]:

$$C_{\text{в}}/C_{\text{н}} = \exp \left(- \frac{EF}{RT} \right),$$

где $C_{\text{в}}$ и $C_{\text{н}}$ —концентрация катиона внутри и снаружи компартмента соответственно; E —потенциал на мембране, ограничивающей данный компартмент; F —число Фарда; R —универсальная газовая постоянная и T —температура по абсолютной шкале.

Содержание [^3H]ТФФ + в каждом из компартментов в состоянии равновесия равно:

$$m_1 = V_1 C_0 \exp(-E_1 F/RT) \quad (1)$$

$$m_2 = V_2 C_0 \exp[-(E_1 + E_2) F/RT] \quad (2)$$

$$m_3 = V_3 C_0 \exp[-(E_1 + E_3) F/RT], \quad (3)$$

где C_0 —концентрация [^3H]ТФФ + во внешней среде; $m=V \cdot C$ —количество [^3H]ТФФ +, находящегося в данном компартменте; индексы 1, 2 и 3 относятся, соответственно, к цитоплазме, митохондриям и внутрисинаптосомным пузырькам. Следовательно, суммарное количество [^3H]ТФФ + ($M=m_1+m_2+m_3$) (4)

В условиях деполяризации синаптосом, например вератрицином, открывающим натриевые каналы [12, 13], E_1 становится равным нулю и количество внутрисинаптосомного [^3H]ТФФ + будет определяться уравнением:

$$M' = C_0 [V_1 + V_2 \exp(-E_2 F/RT) + V_3 \exp(E_3 F/RT)]. \quad (5)$$

Разделив уравнение (4) на (5), получим:

$$M/M' = \exp(E_1 F/RT), \quad (6)$$

или

$$E_1 = -RT/F \cdot \ln(M/M'). \quad (7)$$

Таким образом, для вычисления потенциала необходимо лишь найти отношение количеств внутрисинаптосомного [^3H]ТФФ + без и в присутствии деполяризующих концентраций вератрицина и не требуется определения объемов цитоплазматического, митохондриального и пузырькового матриксов.

Активность Na + , K+ -ATРазы измеряли в синаптосомах (после их гипоосмотического шока в воде) по освобождению P_i [14]. Инкубационная среда в конечном объеме 2 мл содержала разрушенные синаптосомы (100 мкг белка/мл), MgCl_2 (3 мМ), три-НСl буфер (30 мМ, pH 7,55), NaCl (100 мМ), KCl (20 мМ). После преникубации при 37° (10 мин) реакцию начинали добавлением 0,5 мл АТР до конечной его концентрации 3 мМ. Через 20 мин реакцию останавливали смешиванием супензии с 1 мл 20%-ного раствора трихлоруксусной кислоты. Скорость гидролиза АТР получали вычитанием из суммарной активности АТРазы активности в присутствии $2 \cdot 10^{-4}$ М убадина.

Для определения радиоактивности фильтры высушивали на воздухе при 70° и помещали в сцинтилляционную жидкость PPO+POPOP (6 г/л и 0,075 г/л соответственно) в толуоле. Радиоактивность определяли на сцинтилляционном счетчике «Mark III», используя 10-ю программу для счета гетерогенных систем.

Белок определяли по Lowry и соавт. [15], используя в качестве стандарта бычий сывороточный альбумин.

Препараты. В работе использовали тетродотоксин («Sankyo Co», Япония); вератрин, действующим началом которого является вератридин («Sigma», США); [^3H]холинхлорид (78 Кн/моль) и [^3H]тетрафенилфосфония бромид (24 Кн/ммоль) («Amersham», Англия); кетамин гидрохлорид («Ketalar, Parke-Davis», Англия); АТР· Na_2 («BDH», Англия); убадин («Sigma», США); бычий сывороточный альбумин («Sigma», США); солн отечественного производства, квалификации ос. ч.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены основные характеристики системы выделения АХ из синаптосом. Деполяризация синаптосом вератрином, открывающим натриевые каналы, или 50 мМ KCl, снижающим калиевый равновесный потенциал, вызывает выделение АХ, усиливающееся в присутствии 2 мМ Ca^{2+} . Этот эффект особенно выражен при калиевой деполяризации. Из данных таблицы следует, что инкубация в присутствии одного лишь кальция (без деполяризации вератрином или KCl) также приводит к частичному спонтанному выделению АХ. Подобное действие кальция наблюдалось ранее в отношении выделения эндогенного норадреналина из синаптосом [5]. Рациональное объяснение заключается, по-видимому, в том, что какая-то часть Ca^{2+} -каналов в синаптосомах остается открытой и пропускает кальций без деполяриза-

Таблица 1
Влияние кетамина на выделение ацетилхолина (АХ) из синаптосом мозга крыс, вызванное вератриновой и калиевой деполяризацией

Деполяризующее воздействие	Добавки		Радиоактивность образцов, имп/мин.	
	Ca^{2+} (2 мМ)	Кетамин (1 мМ)	Содержание ^3H -меченых соединений в синаптосомах	Выделение радиоактивных соединений
Вератрин** (100 мкг/мл)	—	—	2579 \pm 68	
	+	—	2101 \pm 33	478 \pm 76*
	—	+	2428 \pm 60	
	+	+	2218 \pm 34	210 \pm 69*
	—	—	1943 \pm 23	696 \pm 72
	—	—	2335 \pm 48	93 \pm 77
KCl** (50 мМ)	—	—	1369 \pm 30	732 \pm 45
	—	—	2119 \pm 16	99 \pm 38
	—	—	2111 \pm 30	468 \pm 74
	—	—	1949 \pm 54	479 \pm 81
	—	—	1239 \pm 21	872 \pm 39
	—	—	1800 \pm 38	418 \pm 51

Приложение. Представлены средние значения из 5 измерений. * Выделение АХ без деполяризации рассчитывали как разность между содержанием ^3H -меченых соединений в синаптосомах без кальция и после его добавления. ** Выделение АХ в опытах с деполяризацией определяли по разности содержания ^3H -меченых соединений в синаптосомах без и в присутствии деполяризующих агентов с соответствующими добавками.

ции, или существует фракция деполяризованных синаптосом с открытыми кальциевыми каналами. Действительно, как было показано нами ранее [16], Mg^{2+} , конкурирующий с Ca^{2+} , и блокатор кальциевых каналов верапамил, но не блокатор натриевых каналов тетродотоксин, уменьшают спонтанное выделение АХ, обусловленное только кальцием. На существование в синаптосомах определенной доли открытых каналов указывают и прямые данные по входу $^{45}\text{Ca}^{2+}$ [5, 16].

Как видно из табл. 1, кетамин в концентрации 1 мМ примерно на 50% снижает выделение АХ, обусловленное Ca^{2+} без деполяризации. Тормозящее влияние кетамина оказывает и на Ca^{2+} -зависимое выделение АХ при деполяризации синаптосом вератрином или KCl. Подавление Ca^{2+} -зависимой секреции можно объяснить блокадой кетамином кальциевых каналов и/или ингибированием Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза синаптических пузырьков, содержащих медиатор. Здесь следует обратить внимание на тот факт, что кетамин снижает Ca^{2+} -зависимое выделение АХ в недеполяризующих условиях с той же эффективностью (~ 50%), что и верапамил [16]. Наблюдающееся сходство в эффективности блокады Ca^{2+} -зависимого выделения АХ верапамилом и кетамином указывает на кальциевый канал как наиболее вероятную мишень для кетамина в системе Ca^{2+} -зависимого выброса АХ.

Выделение медиатора при деполяризации вератрином или KCl наблюдалось в наших опытах и без экзогенного Ca^{2+} (табл. 1). Возможными причинами этого Ca^{2+} -независимого выделения могут быть: а) наличие в популяции синаптосом замкнутых мембранных пузырьков, транспортирующих медиатор и имеющих мембранный потенциал, но лишенных аппарата Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза [17]; б) существование в выделенных нервных окончаниях двух пулов АХ, причем высвобождение медиатора из одного пула (связанного, возможно пузырькового) зависит, а из второго (свободного, цитоплазматического)—не зависит от экзогенного Ca^{2+} [18]; в) несмотря на отсутствие Ca^{2+} в инкубационной среде, секреция АХ осуществляется по Ca^{2+} -зависимому пути, но за счет освобождения Ca^{2+} из внутрисинаптосомного депо при деполяризации [19]. В этой связи важно подчеркнуть, что Ca^{2+} -независимое выделение АХ, индуцированное деполяризацией вератрином, но не KCl, блокируется тетродотоксином [16]. Иными словами, процесс выделения медиатора при деполяризации вератрином целиком инициируется открытием натриевых каналов. Таким образом, по выделению АХ в условиях специфической (вератрин) и неспецифической (KCl) деполяризации можно оценивать состояние (открытое или закрытое) натриевых каналов в синаптосомной мембране. Из представленных в табл. 1 данных следует, что кетамин в концентрации 1 мМ существенно тормозит выделение медиатора, вызванное вератрином в бескальциевой среде, не затрагивая выделение, обусловленное калиевой деполяризацией. Такое избирательное ингибирование свидетельствует о влиянии кетамина на натриевые каналы синаптосомных мембран. Этот вывод был подтвержден при измерении потенциала на наружной мембране синаптосом. Контрольные значения мембранных потенциала, составлявшие в наших условиях 30—40 мВ (минус внутри), находятся в соответствии с данными других авторов, использовавших [^3H]ТФФ + [20]. Как видно из рис. 1, кетамин в концентрации ниже 1—2 мМ не изменяет мембранный потенциал синаптосом и эффективно предотвращает деполяризующий эффект вератрина ($C_{0,5} = 0,5$ —1 мМ). В противоположность вератриновой, калие-

вая деполяризация не чувствительна к кетамину, который в этом отношении оказался сходным с тетродотоксином, полностью устранившим только вератриновую деполяризацию [16]. Следовательно, имеется четкая корреляция между результатами, полученными по тесту выделения АХ и измерению мембранныго потенциала. Такое соответствие между ответами на кетамин у натриевых каналов холинергических синаптосом (тестируемых по вератрининдуцированному выделению АХ), и всей популяции синаптосом (анализируемых по вератрининдуцированному снижению потенциала) позволяет говорить о сходной чувствительности каналов к анестетику вне зависимости от типа (медиаторной «принадлежности») первого окончания.

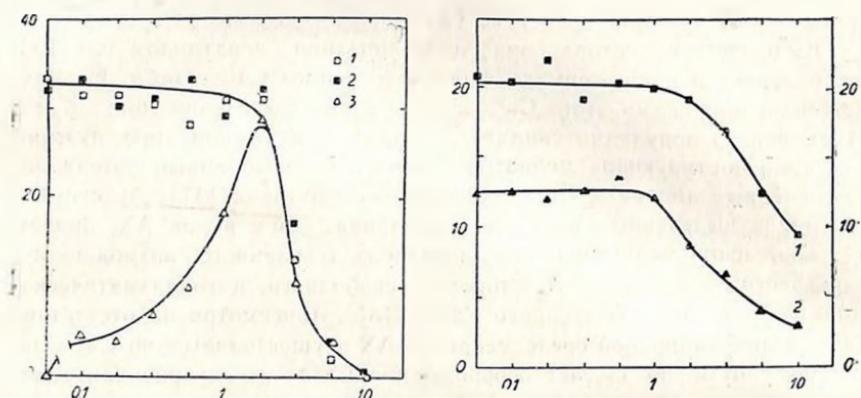


Рис. 1. Зависимость величины потенциала на плазматической мембре-не синаптосом от концентрации кетамина. Условия инкубации (37°): 1—5 мин с $[^3\text{H}]$ ТФФ + (0, 4 нМ), затем 10 мин с кетамином; 2—однопре-ременно с $[^3\text{H}]$ ТФФ + вводился тетродотоксин ($1 \cdot 10^{-7}$ М); 3—через 5 мин после добавления кетамина введен вератрин (100 мкг/мл) с последую-щим продолжением инкубации в течение 5 мин. По оси абсцисс—концентрация кетами-на, мМ; по оси ординат—величина потенциала ($-\Delta E$, мВ)

Рис. 2. Влияние кетамина на активность Na^+ , K^+ -АТРазы осмотиче-ски разрушенных синаптосом (1) и содержание $[^3\text{H}]$ ТФФ + в интактных синаптосомах, предварительно деполяризованных вератрином (2). По оси абсцисс—концентрация кетамина, мМ; по оси ординат слева—актив-ность АТРазы (мкмоль P_i /мг белка/мин); по оси ординат справа—содер-жание $[^3\text{H}]$ ТФФ + (в имп/мин · 10^{-3}).

Концентрации кетамина выше 2 мМ вызывают резкую и полную деполяризацию синаптосом. При интерпретации снижения мембранныго потенциала следует рассмотреть несколько альтернативных ме-ханизмов: 1) специфическое и стойкое открытие натриевых каналов (по аналогии с действием вератрина); 2) ингибирование натриевого насоса (Na^+ , K^+ -АТРазы) мембран за счет прямого взаимодействия с ним или вследствие исчерпания запасов эндогенного АТР из-за разоб-ществления окислительного фосфорилирования во внутрисинаптосомных митохондриях; 3) нарушение ионного баланса в синаптосомах в ре-

зультате повышения неспецифической проницаемости для ионов. Первое легко исключается тем фактом, что тетродотоксин не способен предотвращать деполяризующее влияние больших концентраций кетамина (рис. 1). В пользу второго механизма свидетельствуют, на первый взгляд, два обстоятельства — а) кетамин действительно снижает содержание $[^3\text{H}]$ ТФФ $^+$ в синаптосомах, наружные мембранны которых предварительно деполяризованы вератрином, что указывает на падение мембранныго митохондриального потенциала и, как возможное следствие, разобщение окислительного фосфорилирования; б) при тех же концентрациях кетамина ингибирует Na^+ , K^+ -АТРазу синаптосом, подвергнутых осмотическому шоку (рис. 2). Однако, как следует из табл. 2, специфический ингибитор Na^+ , K^+ -АТРазы убацин ($5 \cdot 10^{-4}$ М) снижает потенциал на плазматической мембране синаптосом лишь на 20%. В то же время кетамин (10 мМ) полностью деполяризует синаптическую мембрану, но активность Na^+ , K^+ -АТРазы при этом уменьшается не более чем на 50%. Отсюда следует, что мощное деполяризующее действие высоких концентраций кетамина нельзя целиком объяснить лишь выключением натриевого насоса. Значительный вклад в этот эффект вносит, по-видимому, неспецифическое изменение проницаемости для Na^+ и K^+ за счет структурной модификации мембран.

Таблица 2

Влияние кетамина и убацина на потенциал покоя синаптосом и Na^+ , K^+ -АТРазу синаптических мембран

Добавки	E , мВ	Na^+ , K^+ -АТРаза, (мкмоль Р ₁ /мг белка/ч)
Кетамин (10 мМ)	$-35,2 \pm 1,5$ 0	$20,5 \pm 0,4$ $9,5 \pm 0,3$
Убацин (0,5 мМ)	$-29,8 \pm 3,0$	0

Примечание. Время инкубации синаптосом с добавками — 10 мин.

Таким образом, кетамин в концентрациях до 1 мМ блокирует потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы синаптосом и не изменяет потенциал покоя. Важнейшим функциональным следствием подобных эффектов может быть торможение секреции нейромедиаторов, то есть блокада синаптической передачи. При более высоких, скопе всего токсических, концентрациях кетамина потенциал покоя падает вследствие нарушения селективности ионной проницаемости мембраны.

EFFECT OF KETAMINE THE FUNCTIONAL-STATE OF RAT BRAIN SYNAPTOSONES

MEREZHINSKAYA N. V., OKOON I. M., RAKOVICH A. A., LYSKOVA T. I.,
AKSENTSEV S. I., ORLOV S. N., KONEV S. V.
Institute of Photobiology, Acad. Sci. Belorussian SSR, Minsk

Ca^{2+} -induced release of acetylcholine from rat brain synaptosomes measured in the absence of depolarizing agents is depressed by general anesthetic ketamine (1 mM), this action being similar to that of Ca^{2+} -channel blocker verapamil. Ca^{2+} -independent transmitter release induced by veratrine-mediated opening of Na^+ -channels was also inhibited. Judged by the distribution of $^{3}\text{H}/$ tetraphenyl-phosphonium ketamine prevents the tetrodotoxin-sensitive depolarization evoked by veratrine but not by 50 mM KCl. Conclusion was made about ketamine influence on Na^+ - and Ca^{2+} -channels of nerve endings. At doses above 2 mM the anesthetic caused complete depolarization of synaptosomes. Comparative analysis of synaptosomal Na^+, K^+ -ATPase inhibition by ketamine and ouabaine shows that ketamine at high doses perturbs the presynaptic membrane nonspecifically damaging its ion permeability.

Л И Т Е Р А Т У РА

1. Roth S. H. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., v. 19, p. 159–179, 1979.
2. Seeman P. Pharmacol. Rev., v. 24, № 4, p. 583–655, 1972.
3. Беляевский А. Д., Каркищенко Н. Н., Бурумдейль Р. Ч. Анестезиология и реаниматология, т. 4, № 1, с. 67–71, 1982.
4. Hajos F. Brain Res., v. 93, № 3, p. 485–489, 1975.
5. Blaustein M. P. J. Physiol. (Gr. Brit.), v. 247, № 2, p. 617–655, 1975.
6. Marchbanks R. M., Wonnacott S., Rubio M. A. J. Neurochem., v. 36, № 2, p. 379–393, 1981.
7. Haga T., Noda H. Biochim. et biophys. acta, v. 291, № 2, p. 564–575, 1973.
8. Mulder A. H., Yamamura H. I., Kuhar M. J., Snyder S. H. Brain Res., v. 70, № 1, p. 372–376, 1974.
9. Lichtenstein D., Kaback H. R., Blume A. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, v. 76, № 2, p. 650–654, 1979.
10. Deutsch C., Drown C., Rafalowska U., Silver L. A. J. Neurochem., v. 36, № 6, p. 2063–2072, 1981.
11. Grinius L. L., Jasaitis A. A., Kadziauskas Y. P., Liberman E. A., Skulachev V. P., Topali V. P., Tsafina L. M., Vladimirova M. A. Biochim. et biophys. acta, v. 216, № 1, p. 1–12, 1970.
12. Ulbricht W. Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmacol., v. 61, № 1, p. 18–71, 1969.
13. Krueger B. K., Blaustein M. P. J. Gen. Physiol., v. 76, № 3, p. 287–313, 1980.
14. Fiske C. H., Subbarow J. J. Biol. Chem., v. 66, № 2, p. 375–380, 1925.
15. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. Chem., v. 193, № 1, p. 265–275, 1951.
16. Aksentsev S. L., Rakovitch A. A., Okoon I. M., Konev S. V., Orlov S. N., Krautsov G. M. Pflügers Arch., v. 397, № 1, p. 135–140, 1983.
17. Kanner B. I. Biochemistry, v. 19, № 4, p. 692–697, 1980.
18. Haycock J. W., Levy W. B., Denner A. L., Cotman C. W. J. Neurochem., v. 30, № 5, p. 1113–1125, 1978.
19. Kelly B. R., Deutsch J. W., Carlson S. S., Wagner J. A. Ann. Rev. Neurosci., v. 2, p. 399–446, 1979.
20. Ponciano G., Jacques Y., Frelin Ch., Chicheportiche R., Lazdunski M. FEBS Lett., v. 121, № 2, p. 265–268, 1980.