



УДК 577.113.3:576.354.46

ДЕЙСТВИЕ NAD^+ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ДОФАМИНА И СЕРОТОНИНА ИЗ СИНАПСОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

ХАЛМУРАДОВ А. Г., КУЧМЕРОВСКАЯ Т. М., ПАРХОМЕЦ П. К.

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

Изучали действие NAD^+ на высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из предварительно обогащенных ими синапсом головного мозга крыс. Показано, что NAD^+ в конечной концентрации $1,1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ стимулирует высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом наиболее выражено через 10 мин инкубации на 38 и 61% соответственно по сравнению со спонтанным процессом. По характеру модулирующего действия на синаптическую мембрану NAD^+ в обоих случаях напоминает эффект высоких концентраций KCl (90 мМ)—известного деполяризующего агента. При совместном внесении в среду инкубации стимулирующие эффекты NAD^+ и KCl на высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом не суммируются. Эффект NAD^+ на высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина носит дозозависимый характер и наиболее выражен при концентрации, равной $1,1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

Модулирующее синаптическую мембрану действие NAD^+ опосредовано наличием Ca^{2+} в среде. В бескальциевой среде, как и в присутствии верапамила, стимулирующий эффект NAD^+ на высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом не реализуется.

По-видимому, нейромодуляторное действие NAD^+ осуществляется путем деполяризации мембраны и опосредованной Ca^{2+} стимуляции высвобождения дофамина и серотонина из первичных терминалей.

На синаптических мембранах коры головного мозга крыс ранее нами была выявлена высокоспецифическая система взаимодействия NAD^+ с двумя участками связывания, характеризующимися высоким ($K_{d1} = 3,3 \cdot 10^{-6} \text{ M}$) и низким ($K_{d2} = 14,4 \cdot 10^{-6} \text{ M}$) сродством к рецептору [1]. Были приведены доказательства, что синаптический мембранный рецептор NAD^+ является сложным липопротеидным комплексом с углеводным микроокружением, локализованным на наружной стороне мембраны, и для его взаимодействия с лигандом существенное значение имеют SH-группы аминокислотных остатков белкового компонента [2].

Эти данные проливают свет на механизм выявленного в нашей лаборатории концентрационнозависимого сдвига электрических свойств гладкомышечных клеток *taenia coli* и мочевого пузыря морской свинки при аппликации никотинамидных нуклеотидов [3, 4]. Не исключена

также вероятность, что в основе благоприятного терапевтического эффекта NAD^+ и его предшественников—никотинамида и никотиновой кислоты при лечении шизофрении, эпилепсии и психозов различной этиологии [5—7] лежит взаимодействие перечисленных соединений со специфическими структурами синаптических мембран головного мозга, приводящее к реализации еще окончательно не распознанной последовательности функциональных ответов возбудимых клеток.

С целью выяснения возможного физиологического значения взаимодействия NAD^+ с синаптическими мембранами в настоящей работе мы изучили действие NAD^+ на высвобождение дофамина и серотонина из предварительно обогащенных этими нейромедиаторами синапсом головного мозга крыс.

Материалы и методы

Фракцию синапсом получали из клеток коры больших полушарий, продолговатого и промежуточного отделов головного мозга крыс-самцов линии *Wistar* массой 120—180 г по методу Abila и соавт. [8]. Чистоту и морфологическую нативность выделенных синапсом контролировали электронно-микроскопическим путем [1].

Синапсомы обогащали $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамином или $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотином («Amersham», Англия) в среде ранее описанного состава [1], содержащей $1 \cdot 10^{-5}$ М ипрониазида—ингибитора MAO. При этом в инкубационную среду (6 мл) вначале вносили белок синапсом (6 мг) и пробу преникубировали 5 мин при 37° на водяной бане при постоянном перемешивании. Затем в пробу добавляли 0,26 мкМ $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина или 1,48 мкМ $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина и продолжали инкубировать в течение 10 мин при 37° , постоянно перемешивая. По завершении инкубации пробу центрифугировали при 105000 g на препаративной ультрацентрифуге VAC 601 (ГДР) в течение 5 мин при 4° . Осадок синапсом дважды промывали 0,32 М сахарозой. Аликвоту (0,2 мл) надосадочной фракции вносили в сцинтилляционную жидкость ЖС-103 (5 мл) и измеряли не поглощенную синапсомами радиоактивность на счетчике «Intertechnique SL-30» (Франция).

При изучении характера высвобождения $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина под действием различных агентов обогащенные пробы синапсом (6 мг белка) вносили в инкубационную среду (6 мл) и тщательно перемешивали при 37° на водяной бане. После этого в пробы в зависимости от специфики эксперимента вносили NAD^+ ($1,1 \cdot 10^{-3}$ М), KCl (90 мМ), ЭГТА (3—4 мМ), верапамил ($1,7 \cdot 10^{-4}$ М) как в отдельности, так и в сочетании, проводя инкубацию в течение различных интервалов времени при 37° . После инкубации пробы центрифугировали при 105000 g в течение 5 мин при 4° . В аликвотах (0,2 мл) надосадочной жидкости измеряли высвободившуюся из синапсом радиоактивность. Высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина или $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом в описанных выше условиях выражали в % и в имп/мин/мг белка. Содержание белка определяли по Lowry и соавт. [9].

Полученные результаты обрабатывали статистически [10].

Результаты и обсуждение

Типичная динамика спонтанного высвобождения $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из предварительно нагруженных им синапсом головного мозга крыс отображена на рис. 1. Как видно из направленности кривой, начальная скорость спонтанного высвобождения указанного нейромедиатора достаточно высока. В результате этого за 5 и 10 мин инкубации

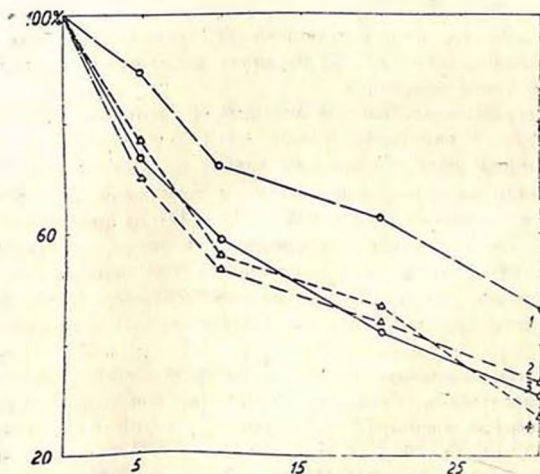


Рис. 1. Действие NAD^+ на высвобождение $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из синапсом головного мозга крыс (каждая точка соответствует средним данным из 7 опытов). По оси абсцисс — время инкубации (мин), по оси ординат — уровень накопления (%). 1 — спонтанное высвобождение; 2 — 90 мМ KCl; 3 — 1,1 мМ NAD^+ ; 4 — 1,1 мМ NAD^+ + 90 мМ KCl

синапсом высвобождают соответственно 12 и 28% заключенного в них $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина. По мере дальнейшего удлинения времени инкубации скорость процесса спонтанного высвобождения нейромедиатора из синапсом несколько замедляется, что сказывается на уровне высвобождения, который через 15, 20 и 30 мин составляет соответственно 32, 37 и 52%.

Известно, что высвобождение нейромедиаторов из синапсом индуцирует ряд факторов, вызывающих деполяризацию мембраны. К ним относят электрическую стимуляцию, повышение внеклеточной концентрации калия, воздействие вератридином или ядом скорпиона, торможение функционирования натриевого насоса оубаином или путем уменьшения внеклеточной концентрации Na^+ . Однако вызванная высокой концентрацией K^+ деполяризация признается более специфичной при изучении скорости высвобождения нейромедиаторов, чем другие факторы, включая электростимуляцию [11].

Поэтому, исходя из вышесказанного, в своих исследованиях в качестве агента, деполяризующего мембрану синапсом, мы избрали высокие концентрации KCl. Из рис. 1, 2, видно, как добавление в инкубационную среду, содержащую обогащенные $[2-^{14}\text{C}]$ дофамином синапсомы, KCl в концентрации 90 мМ вызывает резкое увеличение скорости высвобождения нейромедиатора. В результате этого через 5, 10, 15, 20 и 30 мин инкубации высвобождение составляло соответственно 25, 43, 51, 56 и 68%. Причем характерно, что, как и в случае спонтанного высвобождения, под действием KCl наиболее высокая скорость процесса высвобождения $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из синапсомы отмечается в в начальные сроки инкубации.

Мы уже упоминали, что при аппликации никотинамидных нуклеотидов на полоски гладкомышечной ткани *taenia coli* морской свинки в нашей лаборатории были установлены сдвиги их электрической активности [12]. Было сделано предположение о возможном деполяризующем эффекте определенных концентраций NAD^+ [13] на мембраны возбудимых клеток, опосредованном высвобождением некоторых нейромедиаторов в синаптическую щель. Правомочность подобного предположения проверяли, изучая действие NAD^+ на высвобождение $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из предварительно обогащенных им синапсом клеток головного мозга крыс.

Когда в инкубационную среду, содержащую обогащенные $[2-^{14}\text{C}]$ дофамином синапсомы, вносили NAD^+ в конечной концентрации $1,1 \cdot 10^{-3}$ М высвобождение $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из синапсомы явно усиливалось. За 5, 10, 15, 20 и 30 мин действия NAD^+ на высвобождение $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина составляло 27, 41, 50, 57 и 70% соответственно (рис. 1, 3). Если скорость высвобождения $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из синапсомы при действии NAD^+ сравнить с таковой, имеющей место при действии KCl, то можно убедиться в существовании параллелизма в действии этих деполяризующих факторов (рис. 1, 2, 3). Иными словами, каждый из них, вызывая деполяризацию мембраны, стимулирует практически одинаковую скорость высвобождения $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из синапсомы. Даже при условии сочетанного их действия эффекты двух этих факторов не суммируются (рис. 1, 4).

Представленные данные служат достаточным основанием для отнесения NAD^+ к числу агентов, деполяризующих мембрану синапсомы и таким путем регулирующих скорость высвобождения нейромедиаторов в синаптическую щель. Разумеется, подобный эффект NAD^+ должен носить дозозависимый характер, как на это указывают результаты электрофизиологических исследований, проведенных в нашей лаборатории [3, 4].

Сказанное подтверждается данными, приведенными на рис. 2: индуцируемое действием NAD^+ высвобождение $[2-^{14}\text{C}]$ дофамина из синапсомы наиболее выражено при концентрации никотинамидного динуклеотида, равной $1,1 \cdot 10^{-3}$ М, а при концентрации, равной $1 \cdot 10^{-10}$, $6 \cdot 10^{-6}$, $5 \cdot 10^{-5}$ М, стимулирующий высвобождение эффект отсутствует.

Вероятно, при этих концентрациях NAD^+ вместо деполяризации мембраны происходит ее гиперполяризация, в результате чего высвобождение нейромедиатора в синаптическую щель подавляется. Подобное явление имело место при аппликации высоких концентраций NAD^+ ($1.1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ М) на гладкомышечные клетки *taenia coli* и мочевого пузыря морских свинок, когда наблюдаемая при концентрациях NAD^+ , равных $1 \cdot 10^{-10}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ М, гиперполяризация мембраны сменялась существенной ее деполяризацией [3].

Полученные в настоящей работе данные наводят на мысль о том, что регулирующее высвобождение нейромедиаторов действие никотинамидного динуклеотида в клетках головного мозга крыс распространяется на дофамин и, вероятно, на другие медиаторы.

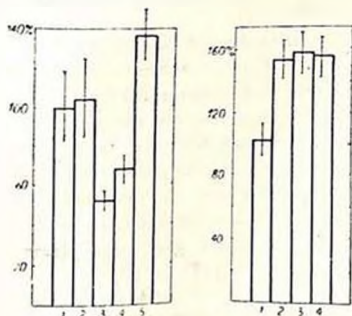


Рис. 2. Зависимость высвобождения $[2\text{-}^{13}\text{C}]$ дофамина из синапсом головного мозга крыс в % от концентрации NAD^+ в среде (каждая точка соответствует средним данным из 7 опытов). 1—спонтанное высвобождение; 2— 10^{-10} М NAD^+ ; 3— $6 \cdot 10^{-6}$ М NAD^+ ; 4— $5 \cdot 10^{-5}$ М NAD^+ ; 5— $1.1 \cdot 10^{-3}$ М NAD^+ .

Рис. 3. Действие NAD^+ на высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом головного мозга крыс (в %). 1—спонтанное высвобождение; 2—90 мМ KCl; 3—1.1 мМ NAD^+ ; 4—1.1 мМ NAD^+ + 90 мМ KCl.

В связи с этим, учитывая биогенетическую общность NAD^+ и серотонина в тканях животных, в частности в головном мозгу, нами было изучено действие NAD^+ на эффективность высвобождения $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом головного мозга крыс при соблюдении точно тех же условий опыта, что и при изучении высвобождения $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина. Принимая во внимание, что наиболее высокая скорость высвобождения $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина из синапсом под влиянием NAD^+ отмечалась через 10 мин после начала инкубации, опыты с $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонином были проведены при таком же отрезке времени.

Из данных, представленных на рис. 3, видно, что если при деполяризации мембраны синапсом посредством KCl (90 мМ) высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина увеличивается почти на 60% по сравнению со спонтанным процессом, то точно такой же эффективностью действия на высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом обладает и NAD^+ (в конечной концентрации $1.1 \cdot 10^{-3}$ М). Когда же в инкубационную среду вносили одновременно KCl (90 мМ) и NAD^+ ($1.1 \cdot 10^{-3}$ М), высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом оставалось на том же уровне (57%), что и при раздельном добавлении указанных деполяризующих агентов.

Иными словами, по характеру действия на высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина NAD^+ напоминает KCl—широко используемый деполяризующий агент. Отсюда следует, что установленное на-

ми высокоспецифическое взаимодействие NAD^+ с синаптической мембраной [1] в одинаковой мере стимулирует секрецию дофамина и серотонина, вероятно, подобно KCl вызывая деполяризацию мембраны.

Судя по тому, как действие NAD^+ на высвобождение указанных нейромедиаторов противоположно направлено эффектам ATP , ADP , AMP , аденозина и аденина, являющихся отрицательными модуляторами высвобождения АХ, катехоламинов и дофамина из пресинаптических окончаний [13—15], можно утверждать действительное наличие на синаптической мембране специфического рецептора NAD^+ [2], отличного по топографии и свойствам от известных пуриновых и аденозиновых рецепторов. Вероятно, это объясняется наличием в структуре NAD^+ , помимо аденозинового, еще и никотинамиднонуклеотидного фрагмента [16].

Известно, что в высвобождении нейромедиаторов важная роль принадлежит ионам кальция. Зависимость от Ca^{2+} — универсальная характеристика активного секреторного процесса как нейромедиаторов, так и гормонов. Фактором сопряжения деполяризации и высвобождения медиаторов является увеличение пассивного поступления Ca^{2+} внутрь нервного окончания. В опытах на гигантском аксоне кальмара с использованием внутриклеточно введенного флуоресцентного белка-маркера (экворина), реагирующего со свободным Ca^{2+} , показана хорошая корреляция между уровнем деполяризации, высвобождением медиатора и концентрацией накопленного в нервном окончании Ca^{2+} [17].

Таблица

Высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина
(имп/мин/мг белка, 10 мин) из синапсом головного мозга
крыс под действием некоторых факторов ($n=8$)

Условия опыта	Высвобождение	
	$[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина	$[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина
Спонтанное	719±61	995±99
NAD^+ (1,1 мМ)	1051±68*	1609±123*
KCl (90 мМ)	1006±63*	1589±154*
NAD^+ (1,1 мМ) + KCl (90 мМ)	1011±49*	1563±136*
NAD^+ (1,1 мМ) + ЭГТА (3—4 мМ)	140±12*	348±33*
KCl (90 мМ) + ЭГТА (3—4 мМ)	114±10*	236±21*
NAD^+ (1,1 мМ) + верапамил ($1,7 \cdot 10^{-4}$ М)	264±23*	409±36*
KCl (90 мМ) + верапамил ($1,7 \cdot 10^{-4}$ М)	644±57*	1080±64*
NAD^+ (1,1 мМ) + KCl (90 мМ) + верапамил ($1,7 \cdot 10^{-4}$ М)	337±29*	562±43*

Примечание. * различия во всех случаях по отношению к соответствующему воздействию достоверны, $0,01 > p > 0,001$.

С целью выяснения вопроса о том, насколько вызванные NAD^+ деполяризация мембраны и стимуляция высвобождения $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом имеют отношение к Ca^{2+} , мы провели серию опытов с использованием агентов, хелатирующих Ca^{2+} (ЭГТА) и препятствующих его транспорту внутрь синапсом (верапамил).

Результаты этих экспериментов суммированы в таблице, из которой видно, что в среде, свободной от Ca^{2+} , то есть, когда весь Ca^{2+} был связан внесенным в среду ЭГТА (3—4 мМ), индуцированное КСI высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина уменьшалось соответственно на 91 и 86% по сравнению с контролем (действием КСI в среде без ЭГТА). Примерно то же самое происходило и при действии NAD^+ в бескальциевой среде, когда уменьшение высвобождения $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина составляло соответственно 87 и 79% по сравнению с имеющим место при действии NAD^+ в среде без ЭГТА.

Уменьшение высвобождения обоих нейромедиаторов из синапсом было обнаружено нами и при использовании верапамила—известного антагониста Ca^{2+} . Так, при внесении в среду инкубации верапамила в концентрации $1,7 \cdot 10^{-4}$ М, высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина тормозилось на 76 и 75% соответственно в случае деполяризации мембран КСI и на 75 и 62% соответственно при внесении в среду NAD^+ в качестве деполяризующего агента. Когда же в среду одновременно вносили КСI, NAD^+ и верапамил, высвобождение $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ дофамина и $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ серотонина из синапсом составило 33 и 35% по сравнению с опытами, в которых среда содержала КСI и NAD^+ одновременно.

Таким образом, при любой постановке эксперимента модулирующее мембрану синапсом действие NAD^+ , так же как и в случае КСI, опосредовалось ионами кальция.

Совокупность представленных в настоящей работе данных позволяет заключить, что NAD^+ вызывает деполяризацию мембран синапсом, индуцируя усиление высвобождения дофамина и серотонина из нервных окончаний, и этот процесс опосредован наличием Ca^{2+} . Следовательно, физиологическое значение взаимодействия NAD^+ с синаптической мембраной заключается в его нейромодуляторных эффектах, посредством которых регулируются процессы высвобождения дофамина и серотонина из нервных окончаний.

Установленные различными авторами благоприятные терапевтические эффекты никотинамида, никотиновой кислоты и их биологически активной формы— NAD^+ при излечивании шизофрении, эпилепсии и психозов различной этиологии [5—7], вероятно, реализуются посредством изложенных в настоящем исследовании механизмов контроля за секрецией нейромедиаторов.

EFFECT OF NAD ON DOPAMINE AND 5-HYDROXYTRIPTAMINE RELEASE FROM RAT BRAIN SYNAPTOSOMES

KHALMURADOV A. G., KUCHMEROVSKAYA T. M., PARKHOMETS P. K.

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

The effect of NAD^+ on the release of $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ dopamine and $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ serotonin from preliminarily enriched by these neurotransmitters rat

brain synaptosomes has been studied. It is demonstrated that NAD^+ (10 min incubation, 1,1 mM) stimulates release from synaptosomes of $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ dopamine (for 38%) and $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ serotonin (for 61%) compared to the spontaneous release. The ability of NAD^+ to stimulate release of these neurotransmitters from synaptosomes is similar to the action of high concentration of KCl but simultaneous addition of NAD^+ and KCl in the incubation mixture does not lead to the further increase in $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ dopamine and $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ serotonin release.

Effect of NAD^+ on the release of $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ dopamine depends on the dose of NAD^+ and is much more pronounced when 1,1 mM NAD^+ is used. Modulating effect of NAD^+ on the synaptic membranes is realized only in the presence of Ca^{2+} : in calcium-free media, as well as in the presence of verapamil, the stimulating effect of NAD^+ on the release of dopamine and serotonin from synaptosomes is not observed.

The conclusion is made that neuromodulatory action of NAD^+ on Ca^{2+} -dependent dopamine and serotonin release is realized by means of synaptic membrane depolarization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халмуратов А. Г., Пархомец П. К., Кучморовская Т. М., Чичковская Г. В. Биохимия, т. 48, вып. 8, с. 1287—1292, 1983.
2. Кучморовская Т. М., Пархомец П. К., Чичковская Г. В., Халмуратов А. Г., Романская О. П. Нейрохимия, т. 4, № 4, с. 374—379, 1985.
3. Романенко А. В. Укр. биохим. журн., т. 52, № 5, с. 624—627, 1980.
4. Халмуратов А. Г., Романенко А. В., Шуба М. Д. Укр. биохим. журн., т. 53, № 1, с. 79—82, 1981.
5. Зыков Б. В.—В кн.: Неврология и психиатрия, с. 167—170, Киев, Наукова думка, 1971.
6. Крыжановский Г. Н., Шамдра А. А., Макулькин Р. Ф., Лобасюк Б. А., Годлевский Л. С. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 90, № 7, с. 37—41, 1980.
7. Пантюхова О. Н. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, № 4, с. 323—324, 1956.
8. Abita J. P., Chicheportiche R., Schweitz H., Lasdunski M. Biochemistry, v. 16, № 9, p. 1838—1864, 1971.
9. Lowry O. H., Rosebrough J. N., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. Chem., v. 193, № 1, p. 265—275, 1951.
10. Ойвин Н. А. Журн. патол. физиол. эксперим. терап., т. 4, с. 76—85, 1960.
11. Segawa T., Murakami H., Inoue A., Tanaka Y. J. Neurochem., v. 30, № 1, p. 175—180, 1978.
12. Романенко А. В. Автореферат канд. дисс., с. 21, Киев, 1981.
13. Hedvist P., Fredholm B. B. Arch. Pharm., v. 293, p. 217—223, 1976.
14. Verhaeghe R. H., Vanhoutte P. M., Shepard J. T. Circulat. Res., v. 40, p. 203—215, 1977.
15. Michaelis Mary L., Michaelis E. K., Miers S. L. Life Sci., v. 24, № 22, p. 2083—2092, 1979.
16. Халмуратов А. Г., Кучморовская Т. М., Пархомец П. К., Клименко А. П., Арутюнян А. В., Моисеян Н. О. Нейрохимия, т. 6, № 1, с. 133—138, 1987.
17. Douglas W. W., Rubin R. P. J. Physiol., v. 159, p. 40—57, 1961.

Поступила 28. VIII 1986