

УДК 616.83-08:615.221]-092.9

ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА, АМИОДАРОНА И ВЕРАПАМИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРОВ ЦНС, СОПРЯЖЕННЫХ С ИОННЫМИ КАНАЛАМИ

¹Турова А.Ю., ¹Уваров А.В., ¹Галенко-Ярошевский П.А., ²Духанин А.С., ¹Каде А.Х.

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Краснодар, e-mail: alla_turovaya@rambler.ru;

²ГБОУ ВПО «Национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В результате изучения влияния антиаритмических препаратов II, III и IV классов (пропранолола, амиодарона и верапамила) на функциональную активность мембранных рецепторов ЦНС, сопряженных с ионными каналами, выявлено, что верапамил лимитирует повышение уровня Ca^{2+} в синапсосах вентролатерального отдела продолговатого мозга, опосредованное активацией 5-HT₃-типа рецепторов серотонина и NMDA-типа рецепторов глутамата. Амиодарон уменьшает подъем уровня Ca^{2+} и Na^{+} в синапсосах, связанный со стимуляцией NMDA типа рецепторов глутамата. Пропранолол не оказывает статистически значимого действия на исследуемые типы рецепторов. Влияние изученных препаратов на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами, может реализовываться в условиях *in vivo* преимущественно в виде купирующего центрального антиаритмического действия. Подобный эффект определяется блокадой ионных токов по каналам для ионов Ca^{2+} и Na^{+} . По результатам наших исследований такое свойство наиболее характерно для верапамила.

Ключевые слова: пропранолол, амиодарон, верапамил, центральные антиаритмические эффекты, 5-HT₃-рецепторы серотонина, ГАМК_A-рецепторы, NMDA-рецепторы глутамата, P_{2X}-пуриновые рецепторы

THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL, AMIODARONE AND VERAPAMIL ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE CNS RECEPTORS, CONJUGATED WITH ION CHANNELS

¹Turovaya A.Y., ¹Uvarov A.V., ¹Galenko-Yaroshevsky P.A., ²Dukhanin A.S., ¹Kade A.K.

¹SBEI HPE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: alla_turovaya@rambler.ru;

²SBEI HPE «National Research Medical University» named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The studying of the influence of II, III and IV classes antiarrhythmics (propranolol, amiodarone and verapamil) on the functional activity of the CNS membrane receptors, conjugated with ion channels showed, that verapamil limited Ca^{2+} level increasing in synaptosomes of medulla oblongata's ventrolateral section, induced by the 5-HT₃ type serotonin and NMDA type glutamate receptors activation. Amiodarone reduces the Ca^{2+} and Na^{+} levels increase in synaptosomes during NMDA type glutamate receptors stimulation. Propranolol does not affect the studied types of receptors. The processes described might be revealed *in vivo* mostly as cutting central antiarrhythmic effect, which is caused by Ca^{2+} and Na^{+} ion current blockade. The experiments have proved this effect to be the most typical for verapamil.

Keywords: propranolol, amiodarone, verapamil, central antiarrhythmic effects, 5-HT₃ serotonin receptors, GABA_A receptors, NMDA glutamate receptors, P_{2X} purin receptors

Проведенные ранее исследования центральных симпатогингибирующих свойств у антиаритмиков II, III и IV классов – пропранолола, амиодарона и верапамила – выявили способность данных препаратов оказывать различной степени выраженности превентивное либо купирующее действие при аритмиях, индуцированных химической и электростимуляцией симпатогингибирующего центра продолговатого мозга кошек [1,2], а также подавлять выработку возбуждающих и увеличивать содержание тормозных нейроаминокислот в этой области мозга [3, 4, 5].

Учитывая полученные данные, представляло интерес исследовать влияние вы-

шеназванных антиаритмиков на основные рецепторные системы, принимающие участие в центральных механизмах регуляции сердечного ритма. К ним относятся два различных семейства рецепторных систем, отличающихся по механизмам передачи внеклеточного сигнала с плазматической мембраны нейронов и формирования клеточного ответа. Одно из семейств мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуляторов ЦНС объединяет рецепторы, встроенные в плазматические мембраны нейронов, которые одновременно являются ионными каналами. Активацию таких рецепторов можно оценить по изменению содержания ионов кальция, натрия, хлора

в синаптосомальных везикулах, образованных плазматическими мембранами. К ним относятся 5-НТ₃-тип рецепторов серотонина и P_{2X}-пуриновые рецепторы, ГАМК_A-тип рецепторов ГАМК- и NMDA-тип рецепторов глутамата.

Активность 5-НТ₃-типа рецепторов серотонина и P_{2X}-пуриновых рецепторов опосредована открытием кальциевого канала и последующим повышением внутриклеточного/синаптосомального уровня свободных ионов кальция ([Ca²⁺]_{вн}) [6]. Активность ГАМК_A типа рецепторов ГАМК определяется током ионов хлора через ионофор, входящий в состав ГАМК-бензодиазепинового комплекса [7]. Активация NMDA-типа рецепторов глутамата сопровождается открытием катионного канала и поступлением ионов кальция и натрия из внеклеточного пространства в синаптосому [8].

Другое семейство мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуляторов ЦНС представлено рецепторами, локализованными в плазматических мембранах нейронов, работа которых сопряжена с активацией G-белков.

Целью исследования явилось сравнительное изучение влияния антиаритмиков различных классов – пропранолола (II), амиодарона (III) и верапамила (IV) – на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами (5-НТ₃-тип рецепторов серотонина, ГАМК_A-тип рецепторов ГАМК, NMDA-тип рецепторов глутамата и P_{2X}-пуриновые рецепторы).

Материалы и методы исследования

Везикулы плазматических мембран – синаптосомы – из вентролатеральных отделов продолговатого мозга (ВЛПМ) кошек получали методом дифференциального центрифугирования в градиенте перколлора [9]. Для оценки изменений внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция и натрия использовали специфические флуоресцентные индикаторы Fluo-3 и SBFI. Процедуры нагружения синаптосом флуоресцентными зондами, расчет концентрации ионов в везикулах проводили по методикам, описанным в работах [10, 11]. Конечная концентрация зондов во внутривезикулярной среде составляла 5–7 мкМ. Концентрацию везикулярного ионизированного кальция ([Ca²⁺]_{вн}) рассчитывали по формуле [12]:

$$[Ca^{2+}]_{вн} = K_d \times (F_{max} - F_{530}) / (F_{530} - F_{min}),$$

где F₅₃₀ – интенсивность флуоресценции образца при 530 нм; F_{max} – флуоресценция в условиях насыщения зонда кальцием, определяемая после внесения 30 мкМ дигитонина и 1 мМ CaCl₂; F_{min} – интенсивность флуоресценции при нулевой (в присутствии 5 мМ ЭДТА и 5 мкМ A23187) концентрации кальция; K_d – равновесная константа диссоциации комплекса Fluo-Ca, равная 0,42 мкМ. Перед измерением включения Ca²⁺ пробы преинкубировали при 37° в течение

30 мин – времени, достаточного для достижения равновесия в системе «среда-везикулы». Для вычисления количества Ca²⁺, накопленного в везикулах, в предварительных экспериментах был определен внутривезикулярный объем (V), который составил 92 мкл/мг белка.

Для перерасчета интенсивности флуоресценции зонда SBFI в [Na⁺]_{вн} выполняли процедуру калибровки как описано в работе [13]. Концентрацию ионов натрия в везикулах рассчитывали по формуле

$$[Na^+]_{вн} = K_d \times k \times (R - R_{min}) / (R_{max} - R),$$

где R – отношение флуоресценции при длинах возбуждающего света 340 нм (F₃₄₀) и 380 нм (F₃₈₀); R_{min} и R_{max} – то же при нулевой и насыщающей концентрации [Na⁺]_{вн} (150 мМ); k – отношение интенсивности флуоресценции при 380 нм для свободного и связанного зонда (2,1 ± 0,1); K_d – равновесная константа диссоциации комплекса зонд-Na, равная 20,8 ± 1,4 мМ [13].

Определение изменений содержания ионов хлора ([Cl⁻]_{вн}) в изолированных синаптосомах основано на использовании флуоресцентного индикатора Cl⁻, 6-метокси-N-этилхинолина йодида (MEQ). Условия нагружения зондом, проведения калибровочной процедуры как в работе [14]. Флуоресценция образца везикул в среде, не содержащей хлора ([Cl⁻]_о = 0 мМ), была максимальной (F_{max}). Минимальное значение флуоресценции (F_{min}) определяли после инкубации везикул в течение 10 мин в присутствии 150 мМ KSCN и 25 мкМ валиномицина. Анион KSCN⁻ вытесняет Cl⁻ из комплекса с красителем, валиномицин служит в качестве ионофора, переносящего KSCN⁻ через плазматическую мембрану в везикулы. Для определения величины константы Штерна–Волмера экспериментальные данные представляли в координатах F_о/FCl⁻; [Cl⁻], где F_о = F_{max} - F_{min}, FCl⁻ – значение флуоресценции при заданной концентрации ионов хлора в среде ([Cl⁻]). Везикулярную концентрацию хлора в опытных образцах рассчитывали на основании построенной калибровочной кривой, подставляя экспериментальное значение флуоресценции образцов.

Активацию рецепторов осуществляли путем внесения в суспензию синаптосом, выделенных из вентролатеральных отделов продолговатого мозга, селективных агонистов соответствующих типов рецепторов. Для оценки специфичности выявленных изменений в качестве контроля использовали избирательные антагонисты/ингибиторы изученных в работе рецепторных систем (табл. 1).

Расчет доверительных интервалов экспериментальных значений и оценку достоверности различий между ними проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при уровне значимости, равном 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние антиаритмических препаратов пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность 5-НТ₃-типа рецепторов серотонина оценивали по их действию на Ca-ответ синаптосом, индуцированный селективным лигандом 5-НТ₃-рецепторов хлорфенил-бигуанидом.

Добавление к суспензии синапсосом хлорфенил-бигуанида в конечной концентрации 0,1 мкМ приводило к статистически достоверному трехкратному увеличению концентрации свободных ионов кальция. Базальная $[Ca^{2+}]_{вн}$ в контрольных пробах составила 84 ± 9 нМ. Избирательный антагонист 5-HT₃-типа рецепторов серотонина ондансетрон (1,0 мкМ) полностью устранил

эффект селективного агониста хлорфенил-бигуанида. Результаты сравнительного анализа действия пропранолола, амиодарона и верапамила на Ca-ответ синапсосом приведены на рис. 1. Видно, что в этих условиях только верапамил проявил способность статистически значимо уменьшать подъем уровня кальция, опосредованный активацией 5-HT₃-типа рецепторов серотонина.

Таблица 1

Использованные в работе специфические лиганды различных типов рецепторов

Тип рецептора	Агонист	Антагонист
5-HT ₃	Хлорфенил-бигуанид	Ондансетрон
ГАМК _A	Мусцимол	Блокатор хлор-ионофора пикротоксин
NMDA	N-метил-D-аспартат	CGS 19755 (мемантин)
P _{2X}	АТФ	

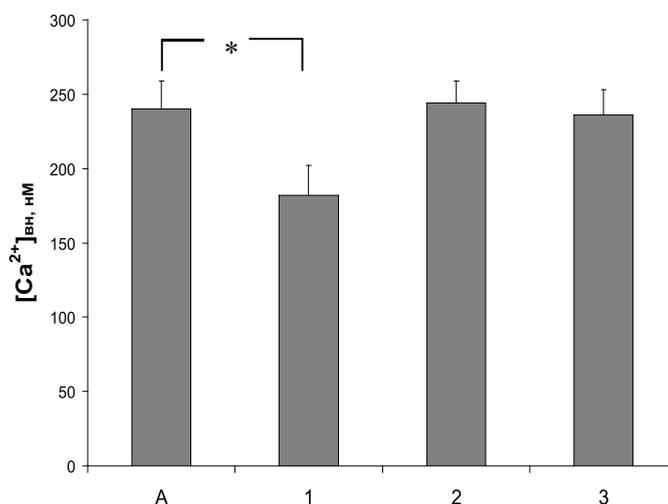


Рис. 1. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Ca-ответ, вызванный агонистом 5-HT₃ типа рецепторов серотонина хлорфенил-бигуанидом (А). * – отмечены достоверные изменения ($p < 0,05$)

Действие пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность ГАМК_A-типа рецепторов ГАМК исследовали по их влиянию на изменения концентрации Cl⁻ в синапсосах, вызванные специфическим лигандом этих рецепторов мусцимол. Внесение в суспензию синапсосом мусцимола в конечной концентрации 10 мкМ приводило к повышению концентрации свободных ионов хлора до максимального значения 36 мМ. $[Cl^-]_{вн}$ в контрольных пробах в отсутствие индуктора составляла 14 ± 4 мМ. Блокатор хлорного ионофора пикротоксин (50 мкМ) подавлял стимулирующий эффект мусцимола. При изучении действия пропранолола, ами-

одарона и верапамила на Cl-ответ синапсосом достоверных изменений отмечено не было (рис. 2).

Исследование влияния изучаемых антиаритмиков на функциональную активность NMDA типа рецепторов глутамата включало определение их действия на содержание в синапсосах свободных ионов Na⁺ и Ca²⁺. Избирательный лиганд этого типа рецепторов N-метил-D-аспартат (3 мкМ) достоверно увеличивал базальные значения концентрации катионов в 2,8 и 1,5 раза соответственно. Сравнительное изучение влияния препаратов на Ca- и Na-ответы синапсосом показали, что верапамил и амиодарон значимо уменьшают выраженность

Ca-ответа на N-метил-D-аспартат (рис. 3). Только в присутствии амиодарона достоверно снижается Na-ответ синапсом, вызван-

ный активацией NMDA типа рецепторов глутамата (рис. 4). Действие пропранолола на этой модели не зарегистрировано.

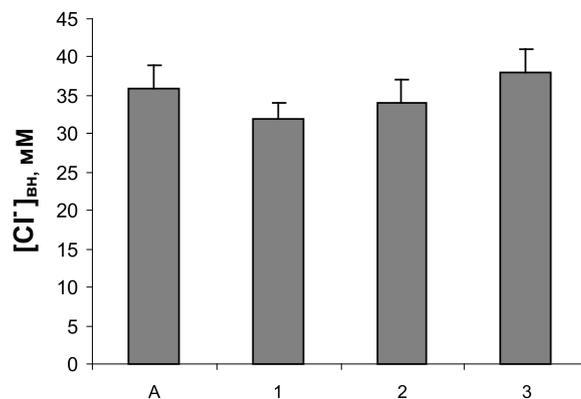


Рис. 2. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Cl-ответ, вызванный агонистом ГАМК_A-типа рецепторов ГАМК мусцимолом (A)

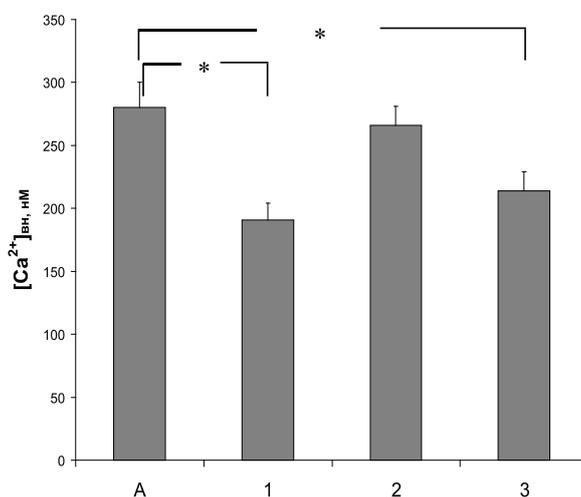


Рис. 3. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Ca-ответ, вызванный агонистом NMDA-типа рецепторов глутамата N-метил-D-аспартатом (A). * – отмечены достоверные изменения ($p < 0,05$)

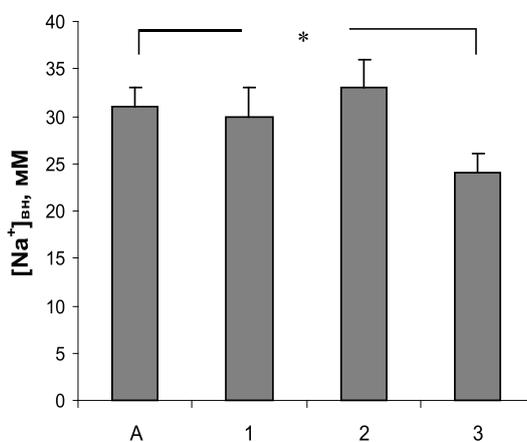


Рис. 4. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Na-ответ, вызванный агонистом NMDA-типа рецепторов глутамата N-метил-D-аспартатом (A). * – отмечены достоверные изменения ($p < 0,05$)

Эффекты пропранолола, амиодарона и верапамила в отношении функциональной активности P_{2X} пуриновых рецепторов изучали по их влиянию на изменения концентрации Ca^{2+} в синапсоммах, индуцированные 30 мкМ АТФ. Из данных, приведенных на рис. 5, видно, что

все изученные соединения достоверно не изменяли Ca -ответ синапсомом. Вероятно, этот тип рецепторов не участвует в реализации фармакологического действия указанных препаратов на активность симпатoadтивирующего центра продолговатого мозга.

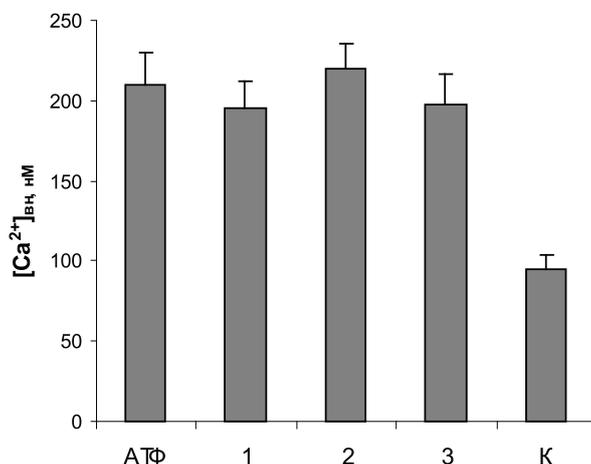


Рис. 5. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Ca -ответ, вызванный агонистом P_{2X} -пуриновых рецепторов 30 мкМ АТФ (АТФ). Базальный уровень $[Ca^{2+}]_{syn}$ в контроле (К) составлял 95 ± 9 нМ

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о вовлечении различных типов мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуля-

торов ЦНС, сопряженных с ионными каналами, в реализацию центрального действия антиаритмических препаратов амиодарона и верапамила (табл. 2).

Таблица 2

Влияние исследованных антиаритмических препаратов на функциональную активность различных типов рецепторов синапсомом ВЛПМ

Антиаритмик	Тип рецепторов, сопряженных с ионными каналами			
	5-НТ ₃	ГАМК _A	NMDA	P_{2X}
Верапамил	+		+	
Амиодарон			+	
Пропранолол				

В то же время трудно предположить, что все описанные эффекты этих препаратов обусловлены их прямым взаимодействием с узнающими сайтами рецепторов. Не обладая прямым аффинитетом к NMDA-рецепторам глутамата и 5-НТ₃-типа рецепторам серотонина, антиаритмические соединения могут оказывать на них модифицирующее/аллостерическое действие, усиливая или ослабляя их способность к связыванию [15]. В свете современных представлений о веществах нового типа, не относящихся к прямым агонистам рецепторов, механизм действия изученных антиаритмических препаратов можно пред-

ставить как эффект модулятора, аллостерически потенцирующего рецептор лиганда и активатора ионных каналов.

Можно полагать, что под влиянием антиаритмиков происходят конформационные изменения мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуляторов, сопряженных с ионными каналами.

Выводы

В результате изучения влияния антиаритмических препаратов пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами, выявлено, что

антиаритмик IV класса верапамил лимитирует повышение уровня Ca^{2+} в синапсосомах вентролатерального отдела продолговатого мозга, опосредованное активацией 5-HT₃-типа рецепторов серотонина и NMDA-типа рецепторов глутамата.

Амиодарон (III класс) уменьшает подъем уровня Ca^{2+} и Na^{+} в синапсосомах, связанный со стимуляцией NMDA-типа рецепторов глутамата.

Пропранолол (II класс) не оказывает статистически значимого действия на исследуемые типы рецепторов.

Влияние изученных антиаритмических препаратов на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами, может реализовываться в условиях *in vivo* преимущественно в виде купирующего действия. Подобный эффект определяется блокадой ионных токов по каналам для катионов (Ca^{2+} и Na^{+}). По результатам наших исследований такое свойство наиболее характерно для антиаритмического средства IV класса верапамила.

Список литературы

1. Турова А.Ю., Каде А.Х., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние некоторых антиаритмиков на центральные механизмы симпатической регуляции сердечного ритма у кошек // *Бюл. exper. биол.* – 2001. – Приложение 2. – С. 89–93.
2. Каде А.Х., Турова А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Губарева Е.А., Романова Е.И. Влияние пропранолола, амиодарона и верапамила на нарушения сердечного ритма центрального генеза // *Фундаментальные исследования.* – 2010. – № 1–С. 51–56.
3. Турова А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Каде А.Х., Уваров А.В., Кигурдзе М.И., Хвितिца Н.Г., Татулашвили Д.Р. Влияние верапамила и амиодарона на состояние симпатико-адреналовой системы и соотношение возбуждающих и тормозных аминокислот в продолговатом мозге крыс // *Бюл. exper. биол.* – 2005. – Т. 139, № 6. – С. 632–634.
4. Турова А.Ю., Кигурдзе М.И., Галенко-Ярошевский П.А., Каде А.Х., Уваров А.В., Татулашвили Д.Р., Сукоян Г.В. Состояние симпатико-адреналовой системы и соотношения нейроактивных аминокислот в продолговатом мозге крыс под влиянием неселективных β -адреноблокаторов // *Бюл. exper. биол.* – 2005. – Т. 139, № 5. – С. 525–527.
5. Галенко-Ярошевский А.П., Турова А.Ю., Гордзжая Г.Г. Влияние RU-353 на содержание биогенных аминов, ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы в миокарде и различных отделах головного мозга крыс // *Бюл. exper. биол.* – 2002. – Приложение 2. – С. 58–62.
6. Pankratov Y, Lalo U, Krishtal OA, Verkhatsky A P2X receptors and synaptic plasticity. // *Neuroscience.* 2009 Jan 12;158(1):137–48.
7. Moulton P.R. Neuronal glutamate and GABA_A receptor function in health and disease. // *Biochem Soc Trans.* 2009 Dec;37(Pt 6):1317–22.
8. Kalia L.V., Kalia S.K., Salter M.W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead // *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):742–55.
9. Dunkley P.R., Jarvie P.E., Robinson P.J. A rapid Percoll gradient procedure for preparation of synaptosomes // *Nat Protoc.* 2008;3(11):1718–28.
10. Smith T.L. Regulation of intrasynaptosomal free calcium concentrations: studies with the fluorescent indicator, fluo-3 // *Neurochem Int.* 1990;16(1):89–94.
11. Galván E., Sitges M. Characterization of the participation of sodium channels on the rise in Na^{+} induced by 4-aminopyridine (4-AP) in synaptosomes // *Neurochem Res.* – 2004 Feb;29(2):347–55.
12. Minta A., Kao J.P.Y., Tsien R.Y. // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264. – P. 8171–8178.
13. Hayashi H., Satoh H., Noda N., Terada H. et al. // *Am.J.Physiol.* – 1994. – V. 266, № 2 Pt 1. – С. 416–C422.
14. Engblom A.C., Akerman K.E. Determination of the intracellular free chloride concentration in rat brain synaptoneuroosomes using a chloride-sensitive fluorescent indicator. // *Biochim Biophys Acta.* 1993 Dec 12;1153(2):262–6.
15. Griffin H.D., Hawthorne J.N. Calcium-activated hydrolysis of phosphatidyl-myoinositol 4-phosphate and phosphatidyl-myoinositol 4,5-bisphosphate in guinea-pig synaptosomes. // *Biochem J.* 1978 Nov 15;176(2):541–52.

References

1. Turovaya A.Yu., Kade A.Kh., Galenko-Yaroshevsky P.A. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2001, no. SUPPL. 2, pp. 89–93.
2. Kade A.Kh., Turovaya A.Yu., Galenko-Yaroshevsky P.A., Uvarov A.V., Gubareva E.A., Romanova E.I. Fundamental research 2010, no. 1, pp. 51–56.
3. Turovaya A.Yu., Galenko-Yaroshevsky P.A., Kade A.Kh., Uvarov A.V., Kiguradze M.I., Khvitiya N.G., Tatulashvili D.R. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005, vol. 139, no. 6, pp. 665–667.
4. Turovaya A.Yu., Kiguradze M.I., Galenko-Yaroshevsky P.A., Kade A.Kh., Uvarov A.V., Tatulashvili D.R., Sukoyan G.V. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005, vol. 139, no. 5, pp. 569–571.
5. Galenko-Yaroshevsky A.P., Turovaya A.Yu., Gorodzha G.G. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002, no. SUPPL. 2, pp. 58–62.
6. Pankratov Y, Lalo U, Krishtal OA, Verkhatsky A. P2X receptors and synaptic plasticity. *Neuroscience.* 2009 Jan 12;158(1):137–48.
7. Moulton P.R. Neuronal glutamate and GABA_A receptor function in health and disease. *Biochem Soc Trans.* 2009 Dec;37(Pt 6):1317–22.
8. Kalia L.V., Kalia S.K., Salter M.W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):742–55.
9. Dunkley P.R., Jarvie P.E., Robinson P.J. A rapid Percoll gradient procedure for preparation of synaptosomes. *Nat Protoc.* 2008;3(11):1718–28.
10. Smith T.L. Regulation of intrasynaptosomal free calcium concentrations: studies with the fluorescent indicator, fluo-3. *Neurochem Int.* 1990;16(1):89–94.
11. Galván E., Sitges M. Characterization of the participation of sodium channels on the rise in Na^{+} induced by 4-aminopyridine (4-AP) in synaptosomes. *Neurochem Res.* 2004 Feb;29(2):347–55.
12. Minta A., Kao J.P.Y., Tsien R.Y. *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264. pp. 8171–8178.
13. Hayashi H., Satoh H., Noda N., Terada H. et al. *Am.J.Physiol.* 1994, Vol. 266, N 2 Pt 1, pp. 416–422.
14. Engblom A.C., Akerman K.E. Determination of the intracellular free chloride concentration in rat brain synaptoneuroosomes using a chloride-sensitive fluorescent indicator. *Biochim Biophys Acta.* 1993 Dec 12;1153(2):262–6.
15. Griffin H.D., Hawthorne J.N. Calcium-activated hydrolysis of phosphatidyl-myoinositol 4-phosphate and phosphatidyl-myoinositol 4,5-bisphosphate in guinea-pig synaptosomes. *Biochem J.* 1978 Nov 15;176(2):541–52.

Рецензенты:

Макляков Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Быков И.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.