

УДК 615.216.2:577.3:612.822.3

ББК 52-51:52.81

В-53

Вислобоков Анатолий Иванович, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии НИИ фармакологии им. акад. А.В. Вальдмана при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации тел. (812) 499-71-02, e-mail: vislobokov@yandex.ru;

Богус Саида Казбековна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городская больница № 2 Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения, т.: 79184686026, E-mail: Sayda_777@mail.ru;

Игнатов Юрий Дмитриевич, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (812) 346-34-10, e-mail: vislobokov@yandex.ru;

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т. 79284292122, E-mail: kybfarma@rambler.ru;

Мельников Константин Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: 79112120843, e-mail: vislobokov@yandex.ru.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МЕМБРАНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 И АМИОДАРОНА НА НЕЙРОНАХ МОЛЛЮСКОВ (рецензирована)

Проведено сравнительное исследование влияния нового производного индола SS-68 и амиодарона на Na^+ -, Ca^{2+} - и K^+ -токи и внутриклеточные потенциалы изолированных нейронов моллюсков.

Установлено, что соединение SS-68 в большей степени подавляет Na^+ -, Ca^{2+} - и K^+ -токи, чем амиодарон, оказывает более длительное последствие, т.е. прочнее связывается с ионными каналами и не эффективно при внутриклеточном приложении.

Ключевые слова: амиодарон, производное индола SS-68, нейроны, ионные токи, внутриклеточные потенциалы.

Vislobokov Anatoly Ivanovich, Doctor of Biological Sciences, senior researcher of the Department of Neuropharmacology, Institute of Pharmacology named after acad. A.V. Waldman of the State budget educational institution of higher professional education "St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P.Pavlov", Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (812) 499-71-02, e-mail: vislobokov@yandex.ru;

Bogus Saida Kazbekovna, Candidate of Medicine, a cardiologist of Municipal budget health care institution city hospital № 2 of the Krasnodar Municipal Medical Diagnostic Association, tel.: 79184686026, e-mail: Sayda_777@mail.ru;

Ignatov Yuri Dmitrievich, academician of RAMS, MD, professor, head of Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology Course of the State Budget Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov", Ministry of Health and Social Development of the RF, tel: (812) 346-34-10, e-mail: vislobokov@yandex.ru;

Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Melnikov Konstantin Nicholaevich, Candidate of Medicine, assistant professor of the Department of Pharmacology with the course of the clinical pharmacology of the State Budget Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State Medical University named after acad. I.P.

**COMPARATIVE MEMBRANOTROPIC ACTIVITY OF INDOLE DERIVATIVE SS-68
AND AMIODARONE ON THE NEURONS OF SHELL-FISH**
(Reviewed)

A comparative study of the effect of a new indole derivative SS-68 and amiodarone on Na⁺, Ca²⁺ and K⁺-currents and intracellular potentials of isolated neurons of shell-fish has been conducted. It has been found that the compound SS-68 suppresses Na⁺, Ca²⁺ and K⁺-currents to a greater extent than amiodarone, has a more prolonged aftereffect, that is closely binds to ion channels and is not effective for intracellular application.

Keywords: amiodarone, indole derivative SS-68, neurons, ionic currents, intracellular potentials.

Влияние противоаритмических средств на возбудимые мембраны объясняется их способностью изменять мембранный потенциал и блокировать ионные каналы. Противоаритмический эффект амиодарона обусловлен преимущественным подавлением выходящих калиевых токов электровозбудимых мембран и удлинением фазы реполяризации потенциала действия (ПД) кардиомиоцитов. Действие этого препарата на натриевые и кальциевые каналы изучено в меньшей степени, хотя имеются отрывочные данные о влиянии его на кальциевые и калиевые ионные каналы [1, 2]. О действии нового производного индола с лабораторным шифром SS-68, обладающего противоаритмической активностью [3], на трансмембранные ионные токи нейронов сведения отсутствуют.

Целью работы явилось сравнительное исследование изменений натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов и внутриклеточных потенциалов нервных клеток моллюсков под влиянием производного индола SS-68 в сравнении с амиодароном в широком диапазоне концентраций.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были изолированные и интактные неидентифицированные нейроны [4] брюхоногого моллюска – прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*) и катушки роговой (*Planorbarius corneus*). Из тела моллюска препарировали окологлоточное кольцо нервных ганглиев, которое затем помещали в камеру для регистрации внутриклеточных потенциалов стеклянными микроэлектродами, обрабатывали 0,25% раствором трипсина в течение 40-50 мин для выделения изолированных нейронов. Ферментативная обработка позволяла освободить поверхность мембраны нейронов от соединительнотканых оболочек, глиальных клеток и других диффузионных барьеров. После обработки трипсином ганглии помещались в физиологический раствор и через 5-10 мин подвергались механическому разделению под бинокулярным микроскопом при помощи вольфрамовых игл и полиэтиленовой пипетки. Полученные таким образом нейроны были жизнеспособны и сохраняли свои электрические характеристики в течение 1-3 суток.

В работе использовали методику внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала на целой клетке, помещаемой на полиэтиленовую пипетку. Разделение суммарных ионных токов на отдельные кальциевые, натриевые и калиевые производили композициями ионных составов вне- и внутриклеточных растворов нейронов и поддержанием соответствующих мембранных потенциалов [5]. Перфузирующий раствор подавался в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий – внутрь этой пипетки. При регистрации внутриклеточных потенциалов использовали внеклеточный раствор для обнаружения общего входящего тока. Исследуемые вещества добавлялись в перфузирующий (наружный) раствор.

Микроэлектроды изготавливали из стеклянной пирексовой трубки диаметром 1-1,2 мм, заполняли 2,5 М раствором КСl, они имели сопротивление 15-30 МОм. После введения микроэлектрода в нейрон регистрировали потенциал покоя (ПП) и импульсную активность нейронов (ПД). С помощью мостовой схемы включения микроэлектрода раздражали нейроны поляризующими токами. После стабилизации параметров электрической активности нейронов начинали воздействие исследуемых веществ.

Для исследования использовали амиодарон и SS-68 (5% раствор и субстанцию соответственно) в концентрациях: 1, 10, 100 и 1000 мкМ. Вещества добавляли в наружные растворы для выделения соответствующих токов. Кривые ионных токов и потенциалов визуально оценивали на экране осциллографа, вводили в компьютер и распечатывали на принтере. На основании полученных данных с помощью компьютера были построены графики зависимостей концентрация-эффект. Исходные величины токов и потенциалов принимались за 100%, а установившиеся при действии веществ показатели выражались в % от исходных и были обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента. Для оценки каждого изменения

тока или потенциалов при определенной концентрации использовали 5-10 измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под влиянием противоаритмических средств в концентрациях 1 и 10 мкМ амплитуда натриевого тока (рис. 1) изменялась незначительно, при этом соединение SS-68 несколько повышало (на 3-5% от контроля), а амиодарон не изменял или слегка снижал его амплитуду (рис. 1, А). В концентрациях 100 и 1000 мкМ происходило дозозависимое подавление тока, при этом SS-68 подавляло его в большей степени, чем амиодарон. Восстановление тока после действия SS-68 было очень замедленным (за 15 мин. и более), а после амиодарона более быстрым (за 5-7 мин. до 70% от контроля), что указывает на большую прочность связывания молекул SS-68 со структурами мембраны (или ионных каналов) по сравнению с амиодароном.

Характер изменения натриевых токов под влиянием SS-68 показан на рис. 1, Б (снижение амплитуды). Максимум вольт-амперных характеристик мембраны для натриевых каналов при действии SS-68 незначительно (до 5 мВ) смещался вправо (в сторону деполяризации мембраны) по оси потенциалов (рис. 1В), что указывает на изменение потенциала поверхностного заряда мембраны, создаваемого фиксированными зарядами. Кинетика развития натриевого тока под влиянием амиодарона не изменялась и не происходило сдвига максимума вольт-амперной характеристики мембраны.

При регистрации вольт-амперной характеристики мембраны для натриевых и калиевых каналов одновременно соответствующие токи подавлялись примерно в одинаковой степени (рис. 1Г).

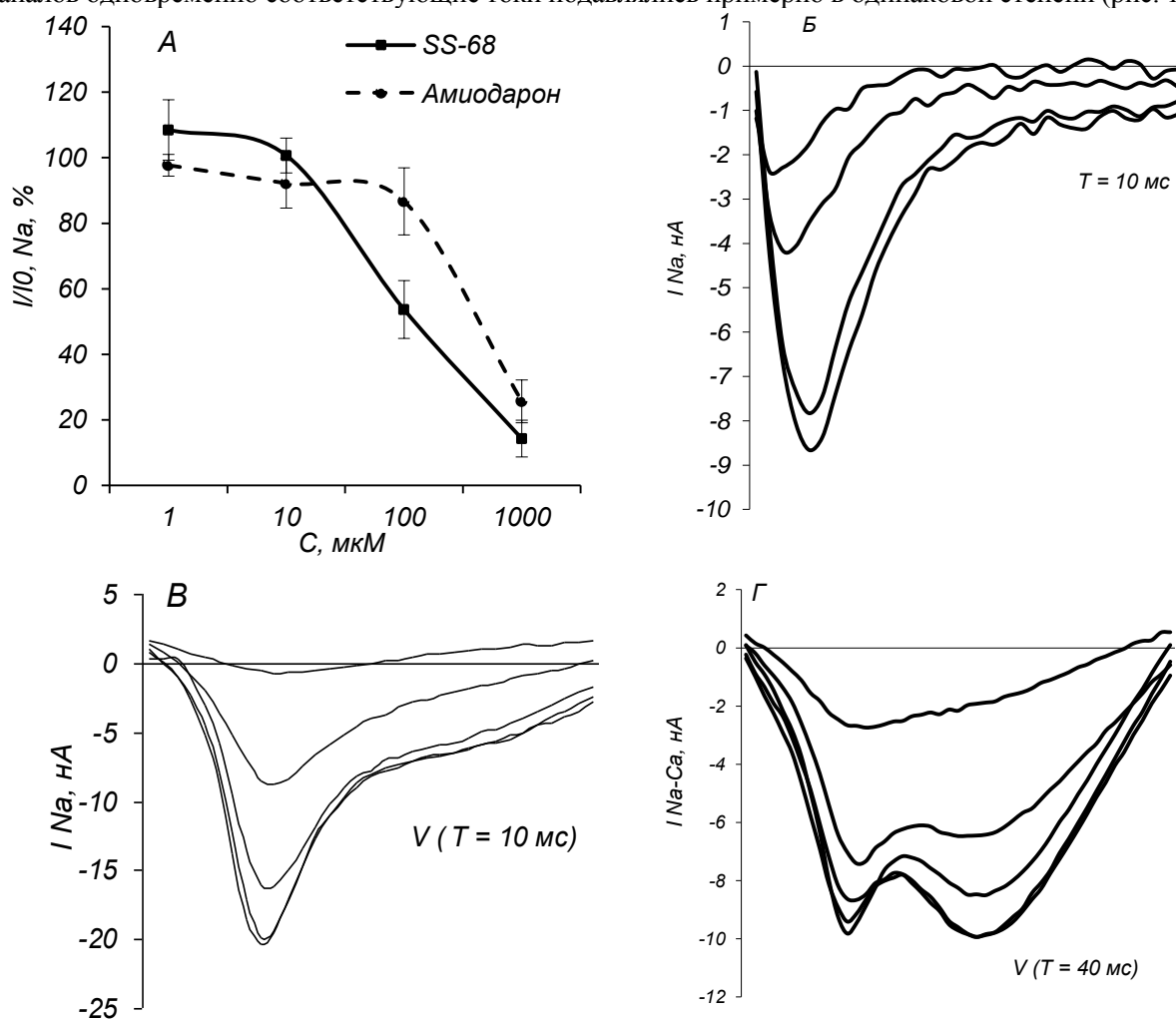


Рис. 1. Изменения натриевого тока нейронов прудовика под влиянием соединения SS-68 ($n = 6$) и амиодарона ($n = 6$)

А – зависимости "концентрация-эффект" при действии SS-68 и амиодарона. Б – изменения амплитуды и кинетики тока при действии SS-68, кривые снизу вверх: 1 – 1 мкМ, 2 – контроль, 3 – SS-68 100 мкМ, 4 – 1000 мкМ. В – вольт-амперные характеристики натриевых каналов, снизу вверх: 1 – контроль, 2 – 1 мкМ, 3 – 10, 4 – 100, 5 – 1000 мкМ. Г – то же для натрий-кальциевых каналов: 1 – контроль, 2 – 1 мкМ, 3 – 10, 4 – 100, 5 – 1000. По оси абсцисс: А – концентрация, Б – время, В и Г – пилообразное смещение мембранного потенциала от -40 до 50 мВ за 10 и 40 мс, по оси ординат – ионный ток (А: I – при действии вещества, I_0 – до действия; доверительные интервалы при $p = 95\%$; Б и Г: I_{Na} – натриевый ток).

Неспецифические токи утечки мембраны при действии амиодарона в низких концентрациях (до 10 мкМ) незначительно снижались или не изменялись, под влиянием более высоких концентраций (вплоть до 1000 мкМ) – незначительно и обратимо повышались, что указывает на снижение/увеличение неспецифической проводимости мембраны и изменение ее стабильности. Под влиянием SS-68 неспецифические токи утечки во всем диапазоне действующих концентраций только повышались, а при отмывании соответственно понижались, возвращаясь к контролю. Следует отметить, что подобные изменения неспецифической проводимости мембраны наблюдались также и при регистрации кальциевых и калиевых токов.

Под влиянием амиодарона и SS-68 дозозависимо и обратимо амплитуда кальциевого тока только снижалась, при этом амиодарон подавлял ее слабее (рис. 2А). Обратимость эффектов подавления после отмывания была почти до исходных значений, при этом амиодарон отмывался в 2-3 раза быстрее (за 5-7 мин.), чем SS-68 (за 15-25 мин.).

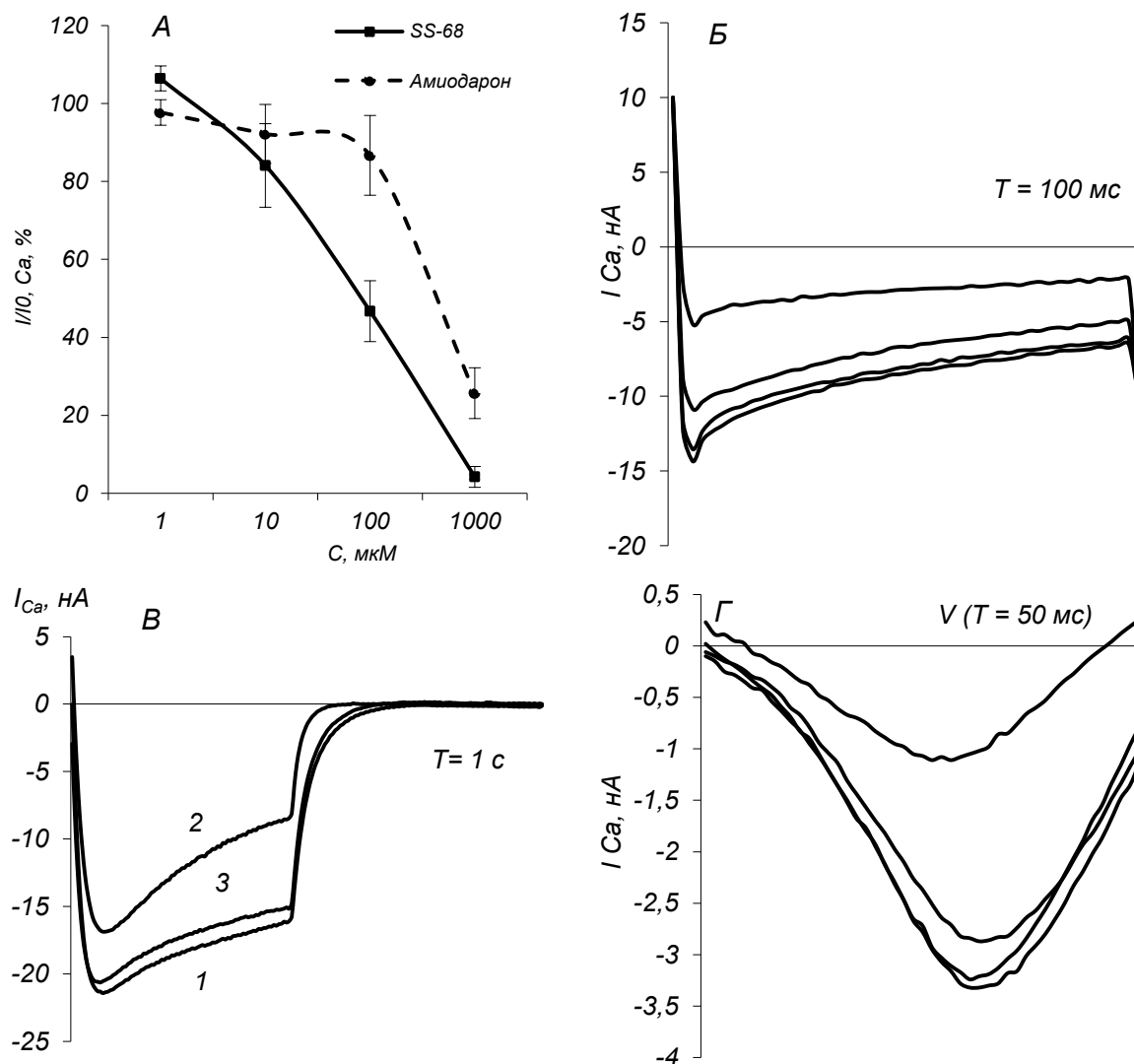


Рис. 2. Изменения кальциевого тока нейронов прудовика под влиянием соединения SS-68 ($n = 7$) и амиодарона ($n = 6$)

А – зависимости "концентрация-эффект". **Б** – изменения амплитуды и кинетики тока при действии SS-68, кривые снизу вверх: 1 – контроль, 2 – 10 мкМ, 3 – 100, 4 – 1000. **В** – изменения амплитуды и кинетики тока при действии амиодарона, кривые снизу вверх: 1 – контроль, 2 – отмывание, 3 – 100 мкМ. **Г** – вольт-амперные характеристики при действии SS-68, кривые снизу вверх: 1 – контроль, 2 – 10 мкМ, 3 – 100, 4 – 1000. По оси абсцисс: **А** – концентрация анестетиков, **Б** и **В** – время, **Г** – пилообразное смещение мембранного потенциала от -40 до 50 мВ, по оси ординат – ионный ток (**А**: I – при действии вещества, I_0 – до действия; доверительные интервалы при $p = 95\%$; I_{Ca} – кальциевый ток).

Кинетика развития кальциевого тока под влиянием амиодарона незначительно ускорялась (рис. 2В), а при действии SS-68 не изменялась (рис. 2Б). Под влиянием обоих веществ максимум вольт-амперных характеристик по оси потенциалов не смещался (рис. 2Г), т.е. потенциал фиксированных зарядов мембраны не изменялся.

Характер влияния амиодарона и SS-68 на медленные калиевые каналы (рис. 3А) напоминал влияние на натриевые и для SS-68 он был двухфазным, при концентрации 1 мкМ амплитуда тока незначительно возрастала, а при более высоких – снижалась (в концентрации 1000 мкМ – до 15-20 %), под влиянием амиодарона изменения были монофазными (подавление). В целом подавление тока SS-68 было сильнее, чем амиодароном. Восстановление токов в процессе отмывания нейронов происходило так же, как для кальциевых и натриевых токов – более медленное для SS-68.

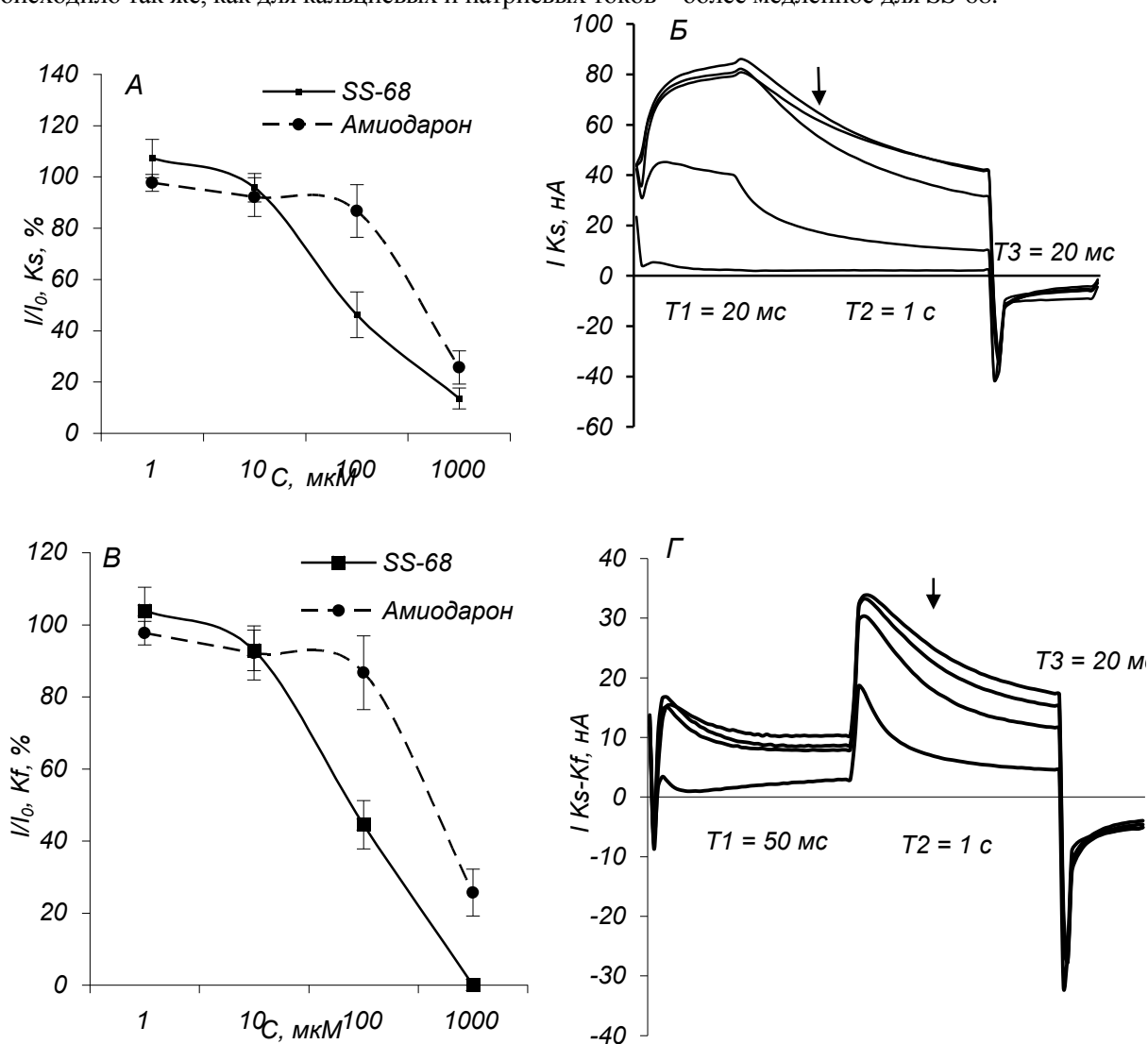


Рис. 3. Изменения калиевого медленного и быстрого токов нейронов прудовика под влиянием соединения SS-68 ($n = 6$ и 5 соответственно) и амиодарона ($n = 6$ и 5)

А и **В** – зависимости "концентрация-эффект" для медленного и быстрого калиевых каналов. **Б** – изменения амплитуды и кинетики тока, кривые сверху вниз под стрелкой: 1 – 1 мкМ, 2 – контроль, 3 – 10 мкМ, 4 – 100 мкМ, 5 – 1000 мкМ. **В** – вольт-амперные характеристики: 1 – контроль, 2 – отмывание, 3 – SS-68 100 мкМ, 4 – 1000 мкМ. **Г** – то же, что и **Б**, кривые под стрелкой: 1 – контроль, 2 – 10 мкМ, 3 – 100, 4 – 1000 мкМ. По оси абсцисс: **А** и **В** – концентрация **Б** и **Г** – время; по оси ординат – ионный ток (**А** и **В**: I – при действии вещества, I_0 – до действия; доверительные интервалы при $p = 95\%$; **Б** и **Г**: I_{Ks} – медленный и I_{Kf} – быстрый калиевые токи).

Под влиянием обоих веществ в концентрациях 100 и 1000 мкМ происходило ускорение инактивации калиевого тока (рис. 3 Б и Г, нижние кривые, для Г – в правой части). Смещения вольт-амперной характеристики каналов не происходило, т.е. потенциал фиксированных зарядов мембраны вблизи калиевых каналов не изменялся.

Характер влияния SS-68 и амиодарона на быстрые калиевые токи внешне напоминал их влияние на натриевые (монофазное), изменений в кинетике их развития не было (рис. 3 В и Г – в левой части рисунка).

Для сравнения общий характер подавления входящих натриевых и кальциевых, а также выходящих быстрых и медленных калиевых ионных токов под влиянием SS-68 показан на рис. 4А. В самом начале на записи после возникновения емкостных токов мембраны (кривые направлены

вверх) следуют входящие токи. На указанном рисунке видно, что амплитуда токов снижается, максимум вольт-амперных характеристик не смещается. Далее следуют небольшие по амплитуде выходящие быстрые калиевые токи, их амплитуда снижается. Затем следуют линейно нарастающие выходящие медленные калиевые токи, которые также под влиянием SS-68 снижаются. В самом конце в правой части записи видны емкостные токи мембраны, направленные вниз и возникающие в ответ на выключение линейно нарастающего смещения потенциала.

На основании полученных результатов были определены концентрации 50% подавления ($ЭК_{50}$) токов (таблица).

Таблица - Сравнительная активность соединения SS-68 и амиодарона при подавлении ими ионных токов нейронов прудовика ($ЭК_{50}$, мкМ)

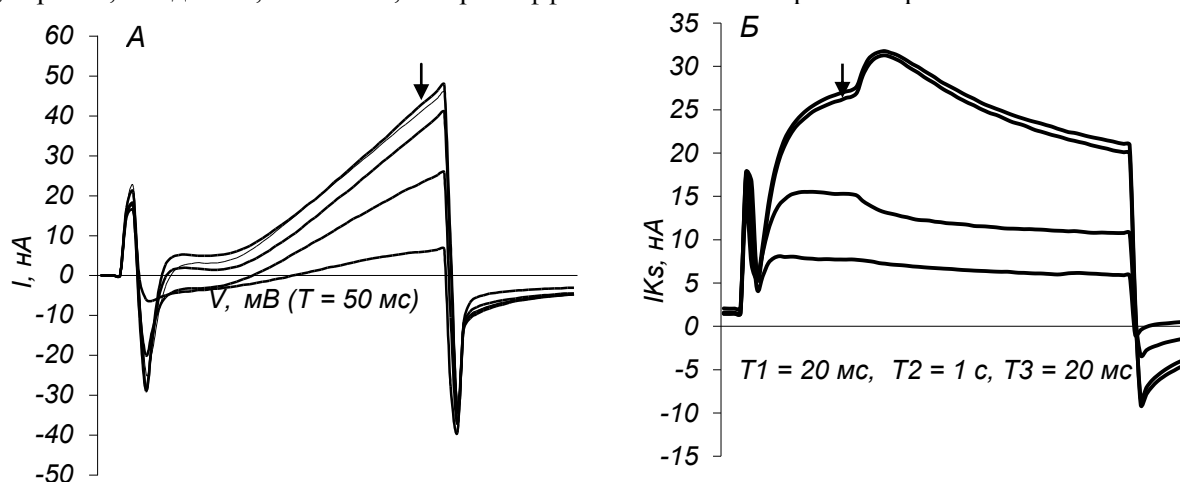
Натриевый ток		Кальциевый ток		Калиевый медленный ток	
SS-68	121,3	SS-68	178,4	SS-68	111,1
Амиодарон	585,9	Амиодарон	564,3	Амиодарон	512,4

В небольшой серии опытов на 4-х нейронах прудовика регистрировали медленный калиевый ток, при этом SS-68 в концентрации 100 мкМ подавали не с наружной стороны мембраны нейрона, а вводили внутрь с диализирующим раствором и проверяли его действие изнутри клетки. Типичная реакция одного из нейронов показана на рисунке 4Б. Оказалось, что SS-68, подавляющее ток в такой же концентрации с наружной стороны (рис. 4Б, 4-я кривая сверху под стрелкой), изнутри эффекта подавления тока не вызывало (рис. 4Б, две верхние кривые – контроль и внутриклеточное действие; третья кривая сверху – отмывание SS-68 с наружной стороны). Можно полагать, что калиевые каналы доступны для связывания с SS-68 только при внеклеточном действии: либо через липиды мембраны, либо после входа в канал с наружной стороны при его открывании. Аналогичные реакции были зарегистрированы для натриевого и кальциевого токов.

Для контроля и сравнения внутриклеточного действия SS-68 с другими веществами в аналогичных условиях проверялось действие лидокаина на калиевые ионные каналы изнутри и снаружи клетки в концентрации 1000 мкМ. Показано, что и лидокаин при внутриклеточном действии, по сравнению с его внеклеточным, оказался неэффективным. Отмывание лидокаина снаружи приводило к постепенному восстановлению тока.

Известно, что тетраэтиламмоний (ТЭА) эффективно подавляет калиевые ионы токи при наружном и внутриклеточном действии. Действительно, ТЭА в концентрации 10 мМ изнутри подавлял начальную часть тока, связанную с быстрыми калиевыми каналами примерно наполовину, а ток медленных калиевых каналов – примерно на 25%. Действие было обратимым, но довольно длительным (через 13 мин. восстановление тока частичное, а через 30 мин. – более полное).

Кроме того, поскольку CsCl часто используется для исключения выходящего калиевого тока в экспериментах, то нами была проведена замена внутриклеточного KCl, взятого в концентрации 100 мМ, на такую же концентрацию CsCl, при этом оказалось, что в принятых условиях опыта ток исчезал, но обратимо. Все эти эксперименты с заменой растворов внутри клеток продемонстрировали сам факт реальной смены растворов примерно за 2-3 мин. и характер поведения тока при действии различных веществ. Примечательно то, что SS-68 оказывает свое действие только при внеклеточном приложении, как, впрочем, и лидокаин, но не ТЭА, который эффективен с обеих сторон мембраны.



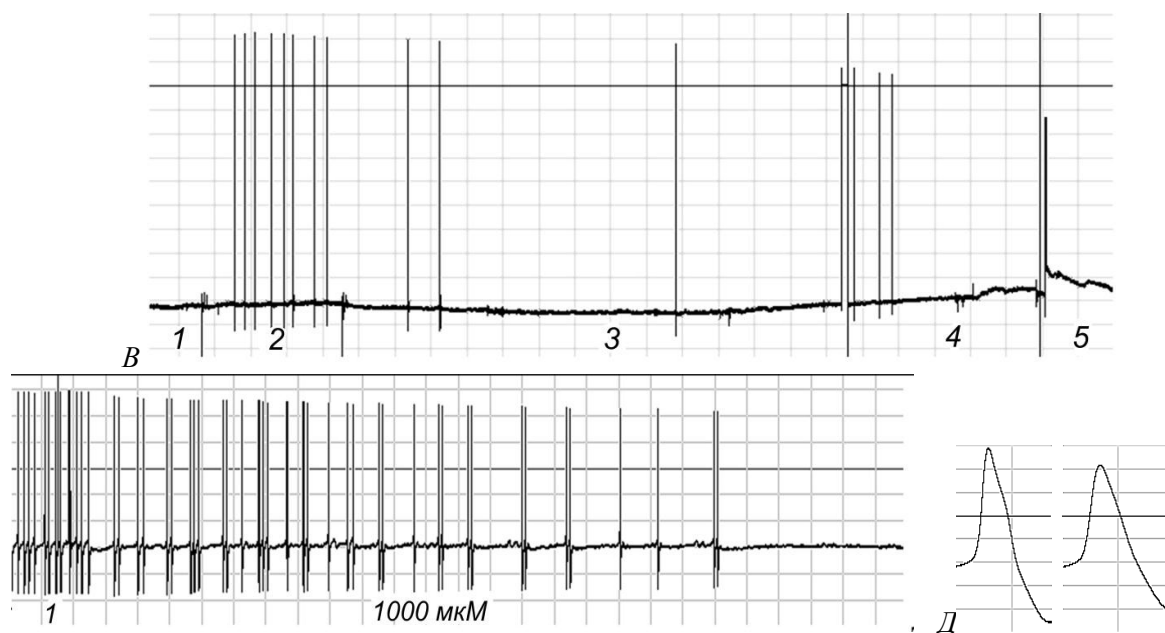


Рис. 4. Изменения ионных токов и внутриклеточных потенциалов нейронов прудовика и катушки под влиянием соединения SS-68

A – вольт-амперные характеристики мембраны, под стрелкой сверху вниз: 1 – 1 мкМ, 2 – контроль, 3 – SS-68 10 мкМ, 4 – 100, 5 – 1000; *Б* – изменения амплитуды и кинетики калиевых токов при вне- и внутриклеточном действии, кривые сверху вниз под стрелкой: 1 – контроль, 2 – 100 мкМ при внутриклеточном действии, 3 – отмывание снаружи, 5 – 100 мкМ снаружи; *В* – динамика изменений потенциала покоя и электрической активности нейрона катушки под влиянием соединения SS-68 в различных концентрациях: 1 – контроль, 2 – 1 мкМ, 3 – 10, 4 – 100, 5 – 1000. По оси абсцисс: время, одна клетка = 1 мин; по оси ординат – мембранный потенциал, одна клетка = 5 мВ; *Г* – то же, что и *В*: 1 – в начале действие 100 мкМ, далее – 1000 мкМ и прекращение активности (по оси абсцисс: время, одна клетка = 1 мин; по оси ординат – мембранный потенциал, одна клетка = 15 мВ); *Д* – параметры ПД: при 100 и 1000 мкМ (по оси абсцисс: время, одна клетка = 20 мс; по оси ординат – мембранный потенциал, одна клетка = 15 мВ); *A* и *Б*: по оси абсцисс *A* – пилообразное смещение мембранного потенциала от –30 до 50 мВ за 50 мс, *Б* – время; по оси ординат – ионный ток.

Под влиянием SS-68 в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ в нейронах наблюдалась небольшая дозозависимая гиперполяризация на 1-3 мВ, а при использовании этого вещества в концентрации 1000 мкМ – столь же незначительная деполяризация (рис. 4В, фрагмент 3). На фоне гиперполяризации происходило урежение импульсной активности нейронов. С развитием деполяризации клеток происходило небольшое учащение импульсации в пачках ПД со снижением амплитуды ПД и с незначительным увеличением их длительности. Следует отметить, что это феномены обычного потенциалозависимого изменения параметров ПД. Но поскольку при концентрациях SS-68 100 и 1000 мкМ происходит подавление и ионных токов, то изменения параметров ПД могут быть дополнительно обусловлены и этим обстоятельством. Уменьшение амплитуды ПД наглядно показано на рисунке 4Г, Д – вплоть до прекращения их генерации. Однако, ПД можно было вызвать пропуском деполяризующего тока через микроэлектрод.

Таким образом, производное индола SS-68 и амиодарон в концентрациях 1 ÷ 1000 мкМ обладают выраженным мембранотропным действием, которое проявляется в изменениях ионных токов (через потенциалоправляемые ионные каналы нейронов прудовика) и их мембранных потенциалов.

Соединение SS-68 в низких концентрациях (1 и 10 мкМ) вызывает активацию натриевых и калиевых медленных токов, ускорение инактивации калиевых токов и небольшую гиперполяризацию нейронов. В высоких концентрациях (100 и 1000 мкМ) SS-68 индуцирует дозозависимое и примерно равнозначное подавление всех исследованных ионных токов, которое проявлялось в большей степени, чем у амиодарона; последний по сравнению с SS-68 слабее подавляет ионные токи, но отмывается – быстрее.

Литература:

1. Мембранотропное действие фармакологических средств / А.И. Вислобоков [и др.]. СПб.; Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. 528 с.

2. Гренадер А.К. Антиаритмики – блокаторы ионных каналов. Механизмы действия и структура. Пушино, 1987. 63 с.
3. Антиаритмическая активность новых производных индола / С.К. Богус [и др.] // IV съезд фармакологов России "Инновации в современной фармакологии": материалы съезда, Казань, 18-21 сентября 2012 г. М.: Фолиум, 2012. С. 23.
4. Костюк П.Г., Крышталь О.А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. М.: Наука, 1981. 208 с.
5. Влияние афобазола на трансмембранные ионные токи нейронов моллюска / С.Б. Середенин [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. 2005. Т. 68, №5. С. 3-6.

References:

1. *Membrantropic effect of pharmacological preparations / Vislobokov A.I. St. Petersburg; Krasnodar: Education-South, 2010. 528 p.*
2. *Grenader A.K. Antiarrhythmics - ion channel blockers. Mechanisms of action and structure. Pushchino. 1987. 63 p.*
3. *Antiarrhythmic activity of new indole derivatives / Bogus S.K. // IV Congress of Pharmacologists of Russia "Innovation in modern pharmacology": materials of the Congress, Kazan, 18 - 21 September, 2012. M.: Folium, 2012. P. 23.*
4. *Kostyuk P.G., Kryshstal O.A. Mechanisms of electrical excitability of nerve cells. M.: Nauka, 1981. 208 p.*
5. *Afobazole influence on transmembrane ion currents of shell-fish neurons / Seredenin S.B. // Exper. And clinic. pharmacol. 2005. P. 68. № 5. P. 3 – 6.*