

УДК 547.455.623'233.1.:612.014.46

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-УРОНОИЛАМИНОКИСЛОТ И N-УРОНОИЛДИПЕПТИДОВ

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, В.Я.Чирва, М.Ю.Раваева, И.И.Коренюк

Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского,  
95007, Украина, АР Крым, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4. E-mail: vladimir@tnu.crimea.ua

*Ключевые слова:* ацилирование; N-уроноиламинокислоты; аланин; глицил-глицин; нейроны; трансмембранные токи

**Осуществлен синтез N-уроноиламинокислот и N-уроноилдипептидов ацилированием натриевых солей соответствующих аминокислот N-гидроксисукцинимидными эфирами диацетонгалактуроновой кислоты и N-уроноиламинокислот. Приведены данные по физиологической активности ряда синтезированных соединений.**

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-URONYLAMINOACIDS AND N-URONYLDIPEPTIDES**  
**V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, V.Ya.Chirva, M.Yu.Ravaeva, I.I.Korenyuk**

**The synthesis of N-uronylaminoacids and N-uronyldipeptides via acylation of the corresponding amino acids sodium salts by the activated esters of diacetongalacturonic acid and N-uronylaminoacids has been carried out. The data of physiological activity of the compounds synthesized have been given.**

**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-УРОНОЇЛАМІНОКИСЛОТ І N-УРОНОЇЛДИПЕПТИДІВ**  
**В.О.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, В.Я.Чирва, М.Ю.Раваєва, І.І.Коренюк**

**Здійснено синтез N-уроноїламінокислот і N-уроноїлдипептидів ацилюванням натрієвих солей відповідних амінокислот N-гидроксисукцинімідними естерами діацетонгалактуронової кислоти і N-уроноїламінокислот. Наведені дані фізіологічної активності ряду синтезованих сполук.**

Среди многочисленных исследований, проводимых в области поиска средств, модулирующих деятельность центральной нервной системы (ЦНС), значительное место занимают работы, посвященные синтезу и изучению биологической активности производных медиаторных аминокислот [1-7]. Одной из причин высокого интереса к изменению химической структуры аминокислотных нейромедиаторов является их низкая способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), являющаяся при системном введении причиной снижения терапевтического эффекта. Из описанных в литературе подходов к повышению мембранотропности обсуждаемых соединений известно, что основное место занимает модификация  $\alpha$ -аминогруппы путем алкилирования или ацилирования (см. например, [5, 6]), а также этерификация карбоксильной функции [7]. Показано, что при такой химической модификации полученные соединения, по-видимому, являются пролекарствами, а введенные в молекулу аминокислоты-заместители облегчают транспорт через ГЭБ, доставляя нейромедиатор к мишеням, где и происходит высвобождение аминокислоты и связывание ее с рецептором. Кроме того, описываемые подходы приводят к появлению новых, не характерных для свободных аминокислот фармакологических свойств [1-7].

В связи с этим актуальным является поиск таких способов химической модификации медиаторных аминокислот, которые, повышая их мембранотропность, сохраняли бы и/или усиливали биологический эффект.

Ранее мы сообщали о синтезе ряда N-уроноил-аминокислот, пептидов и их амидов [8] и влиянии соединений 2, 7, 9 на уровень мембранного потенциала (МП), частоту генерации импульса (ЧГИ) и амплитудно-временные характеристики потенциала действия (ПД) [9].

В продолжение этих исследований был осуществлен синтез новых N-уроноиламинокислот и N-уроноилдипептидов, а также изучено действие некоторых из них на динамику трансмембранных ионных токов.

Исходное соединение 1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопиранозу 1 синтезировали по стандартной методике [10] и без предварительной очистки окисляли до 1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануронової кислоти 2, как описано в [11].

Полученную кислоту 2 растворяли в безводном ацетонитриле и действием N,N'-дициклогексилкарбодиимида и N-гидроксисукцинимиды превращали в активированный эфир 3 [12]. Осадок дициклогексилмочевины отделяли фильтрованием. Фильтрат прибавляли к водному раствору натри-

**Таблица 1**

Выходы и физико-химические константы синтезированных соединений 4-12

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Удельное вращение, $[\alpha]_{546}$
4	64	207-210 (пропанол-2)	-137° (с 0,67; хлф.)
5	65	142-145 (пропанол-2)	-130° (с 1,0; хлф.)
6	48	183-185 (пропанол-2)	-112° (с 1,0; хлф.)
7	72	136-138 (пропанол-2)	-129° (с 1,0; хлф.)
8	45	145-148 (пропанол-2)	-112° (с 1,0; хлф.)
9	51	226-228 (этанол)	-118° (с 0,67; хлф.)
10	53	131-133 (этанол-вода)	-115° (с 0,67; хлф.)
11	41	226-228 (этанол-вода)	-97° (с 0,67; хлф.)
12	44	192-193 (этанол-вода)	-106° (с 0,67; хлф.)

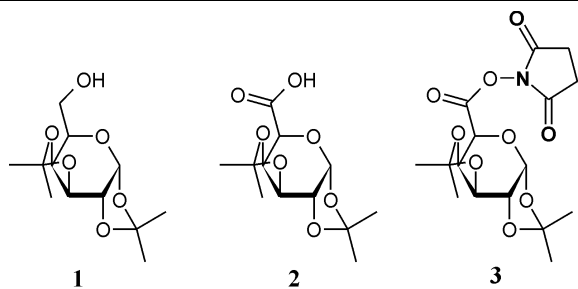


Рис. 1. Структуры исходных соединений 1-3.

евои соли соответствующей аминокислоты [12] и реакционную смесь перемешивали до полной конверсии активированного эфира (по данным ТСХ). Следует отметить, что наряду с основной реакцией, во всех случаях наблюдалось омыление активированного эфира 3, что привело к снижению выходов (табл. 1) целевых продуктов 4-8. После стандартной процедуры обработки (см. эксперим. часть) были получены N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-глицин 4, N-(1,2:3,4-

ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-L-аланин 5, N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-L-валин 6, N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)- $\beta$ -аланин 7, N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-L-лейцин 8.

Аналогично через N-гидроксисукцинимидные эфиры N-уроноиламинокислот 4 и 6 синтезировали N-[N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-глицил]-L-аланин 10, N-[N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-L-валил]-L-валин 11, N-[N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-L-валил]-L-лейцин 12. Гликопептиды, выделенные после стандартной процедуры обработки, кристаллизовали из подходящих растворителей. В синтезе N-[N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-глицил]-глицина 9 активированным эфиром 3 ацилировали Na-соль коммерчески доступного глицил-глицина.

Выходы и физико-химические константы соединений 4-12 приведены в табл. 1, химические сдвиги протонов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах — в табл. 2.

Анализ первой производной ПД нейронов *Helix albescens* Rossm. при аппликации на них урсеновой кислоты 2, N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)- $\beta$ -аланина 7 и N-(1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)-глицил-глицина 9,  $\beta$ -аланина 13 и глицил-глицина 14 показал дозозависимое пропорционально концентрации уменьшение максимумов как скорости нарастания, так и спада ПД (рис. 4, табл. 3).

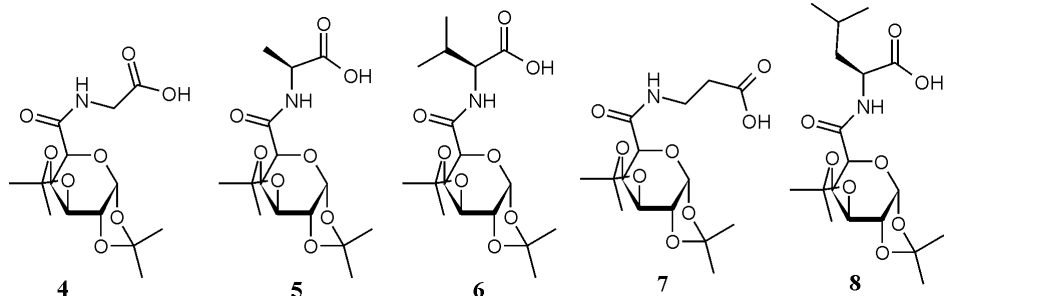


Рис. 2. Структуры N-уроноиламинокислот 4-8.

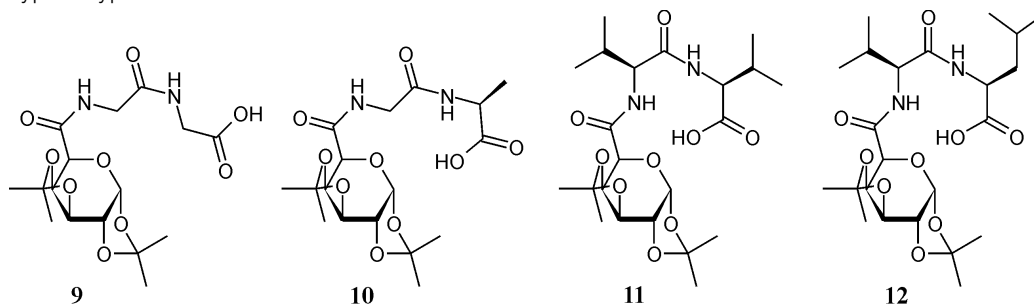


Рис. 3. Структуры N-уроноилдипептидов 9-12.

Таблица 2

Химические сдвиги протонов ( $\delta$ , м.д.), мультиплетность и КССВ (J, Гц) соединений 4-12

Протон	Химические сдвиги протонов ( $\delta$ , м.д.), мультиплетность и КССВ (J, Гц)								
	4	5	6	7	8	9	10	11	12
H-1 ( $J_{1,2}$ )	5,59д (3,5)	5,63д (3,5)	5,63д (4)	5,59д (3,5)	5,63д (4,8)	5,57д (4,5)	5,61д (3,5)	5,63д (3,5)	5,60д (3,8)
H-2 ( $J_{2,3}$ )	4,36дд (2,2)	4,44 дд (2,4)	4,45дд (2)	4,41дд (2,2)	4,45 дд (2,4)	4,39дд (2,2)	4,43дд (2)	4,44дд (2,2)	4,33дд (2)
H-3 ( $J_{3,4}$ )	4,59дд (5)	4,69дд (4)	4,69дд (4)	4,65дд (4)	4,67дд (4)	4,63дд (4)	4,67дд (4,5)	4,68дд (4)	4,61дд (4)
H-4 ( $J_{4,5}$ )	4,49дд (1,5)	4,51дд (1,6)	4,49дд (2)	4,49дд (2)	4,48дд (2,1)	4,50дд (2)	4,52дд (1,5)	4,51дд (1,6)	4,49дд (1,5)
H-5 ( $J_{5,4}$ )	4,08уш.с	4,10уш.с	4,09д (4)	4,06д (3,4)	4,07уш.с	4,09д (3,6)	4,12уш.с	4,08д (3,4)	4,06уш.с
CH <sub>3</sub> , (Ip)	1,28с,1,35с 1,38с,1,48с	1,28с,1,35с 1,37с,1,45с	1,27с,1,31с 1,33с,1,42с	1,28с, 1,30с 1,33с, 1,44с	1,26с	1,30с	1,44с	1,26с, 1,30с 1,35с, 1,48с	1,27с, 1,30с 1,35с, 1,45с
-NHRCOOH	7,54д	7,49д	7,04д	7,45т	7,48д	-	7,75м	-	-
-NHRCO-	-	-	-	-	-	7,72т	7,75м	7,08д	6,96д
CONHRCOOH	-	-	-	-	-	7,89т	-	8,10д	8,02д
-NHCH(R)CO-	-	4,28уш.с	4,27дд (CHNH-)		3,77м	-	4,27м (CHCH <sub>3</sub> )	4,11дд 4,46дд	4,20дд 4,36дд
-NHCH(R)CO-	-	1,05д (CH <sub>3</sub> )	0,82д (CH <sub>3</sub> CH) 0,85д (CH <sub>3</sub> CH)	2,38т (-CH <sub>2</sub> COOH) 3,30м (-NHCH <sub>2</sub> -)	0,81д (CH <sub>3</sub> CH) 0,85д (CH <sub>3</sub> CH) 4,36м (-CH <sub>2</sub> -)	-	1,22т (CHCH <sub>3</sub> )	0,82д 0,88-0,94м (4CH <sub>3</sub> , Val)	0,84д 0,90д 0,92д 0,94д (4CH <sub>3</sub> , Val, Leu) 1,54т (CH <sub>2</sub> , Leu)
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			2,12м (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )		1,68м			1,97-2,10м (2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	1,69дд 2,02дд
-NHCH <sub>2</sub> CO-	-	-	-	-	-	3,70дд 3,82дд	3,24дд 3,28дд	-	-
-COOH	12,47уш.с	12,63уш.с	12,95уш.с	12,25уш.с	12,71уш.с	12,50уш.с	12,55уш.с	12,40уш.с	12,25уш.с

Поскольку максимальная скорость нарастания и спада ПД позволяет судить о максимуме входящего и выходящего тока [13], то вышеперечисленные соединения, приведенные в табл. 3, уменьшают скорость как входящих, так и выходящих токов. Несмотря на однонаправленное ингибирующее действие тестированных соединений, выявлены и некоторые специфические особенности

для каждого из них. Как видно из рис. 4, у большинства исследованных нейронов (60,2% исследованных нейронов — 17 нейронов ППа1, 19 нейронов ППа2 и 26 неидентифицированных нейронов ВГ) N-уроноил- $\beta$ -аланин 7,  $\beta$ -аланин 13 и глицил-глицин 14 оказывали выраженное ингибирующее действие на выходящие токи, а N-уроноилглицил-глицин 9 — на входящие. Для кисло-

Таблица 3

Динамика трансмембранных ионных токов при действии соединений 2, 7, 9, 13, 14

Соединение	Токи (В/с)	Фон	Концентрации (M)			
			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>
2	входящие	24,6±5,1	22,3±1,9	20,6±0,3	17,5±0,9 <sup>a</sup>	12,3±2,1 <sup>a</sup>
	выходящие	17,2±3,0	16,4±1,3	15,1±0,2	12,5±0,6 <sup>a</sup>	10,6±1,4 <sup>a</sup>
7	входящие	29,6±5,3	28,1±2,3	25,2±2,5	17,1±2,1 <sup>a</sup>	10,2±2,3 <sup>a</sup>
	выходящие	18,2±3,2	17,1±2,5	12±2,8 <sup>a</sup>	8,3±2,3 <sup>a</sup>	5,1±1,9 <sup>a</sup>
13	входящие	24,6±5,3	23,6±2,1	18,3±1,2	15,5±3,0 <sup>a</sup>	5,5±3,6 <sup>a</sup>
	выходящие	17,9±2,6	16,8±2,1	12,4±1,3 <sup>a</sup>	8,6±1,3 <sup>a</sup>	3,4±2,4 <sup>a</sup>
9	входящие	24,6±5,4	22,2±3,4	18,3±0,5 <sup>a</sup>	15,2±2,1 <sup>a</sup>	13,2±1,3 <sup>a</sup>
	выходящие	17,2±3,3	16,3±1,5	15,2±0,3	13,9±0,8 <sup>a</sup>	9,8±0,9 <sup>a</sup>
14	входящие	29,6±3,0	28,1±2	27,3±0,6	25±1,7 <sup>a</sup>	18,6±2,0 <sup>a</sup>
	выходящие	19,1±2,4	18,3±2,2	15,1±1,9 <sup>a</sup>	11,3±2,1 <sup>a</sup>	8,2±2,1 <sup>a</sup>

Примечание: <sup>a</sup> -  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с фоном (по t-критерию Стьюдента)

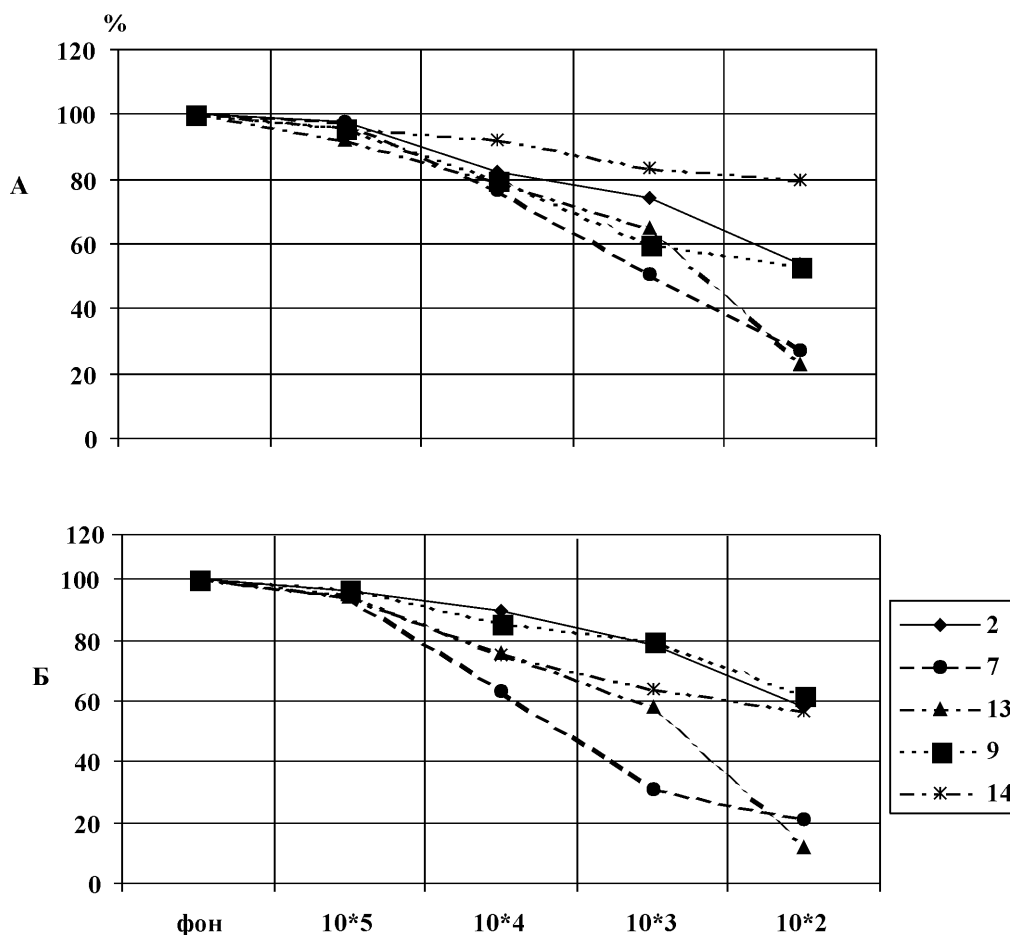


Рис. 4. Влияние тестируемых соединений на входящие (А) и выходящие (Б) трансмембранные ионные токи: по оси X - концентрации соединений, по оси Y - % (В/с).

ты 2 такая избирательность действия на ионные токи отсутствовала — подавление всех токов было примерно одинаковым (рис. 4, табл. 3).

При сравнении действия соединений 7 и 9 с кислотами 13 и 14 установлено, что β-аланин 13 оказывал более выраженный, а дипептид 14 — менее выраженный угнетающий эффект, чем содержащие их конъюгаты. Таким образом, ацилирование β-аланина снижает его активность, а ацилирование дипептида глицил-глицина модифицирует его биологический эффект.

У 39,8% нейронов (15 нейронов ППа1, 9 нейронов ППа2 и 17 неидентифицированных нейронов ВГ) реакция на действие соединений 2 и 9 была иной. Так, в концентрациях  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  и  $10^{-2}$  М при действии 2 скорость входящих токов уменьшалась на  $1,8 \pm 0,2$ ;  $3 \pm 2$  и  $5 \pm 1,2$  В/с (4,7; 9,1 и 16,2%), а выходящих — на  $0,9 \pm 0,3$ ;  $2,5 \pm 1,1$  и  $4 \pm 1,3$  В/с (10; 13,6 и 26,3%) соответственно. Соединение 9 уменьшало скорости входящих токов на  $3 \pm 1,2$ ;  $5,8 \pm 2$  и  $9 \pm 2,6$  В/с (20,2; 34,4 и 44,8 %) и выходящих — на  $2 \pm 0,7$ ;  $4,9 \pm 2$  и  $7,1 \pm 2,1$  В/с (14; 38,2 и 60,2 %) соответственно. Таким образом, у незначительной части исследованных нейронов при действии 2 и 9 наблюдалось преимущественное угнетение выходящих трансмембранных ионных токов.

Поскольку у нейронов моллюсков входящий ток обеспечивается ионами натрия и кальция, а выходящий — ионами калия [14-17], полученные данные свидетельствуют об ингибирующем действии соединений 2, 7, 9, 13 и 14 на трансмембранные ионные токи большинства исследованных нейронов. Выраженность эффектов, однако, была не одинаковой. Так, конъюгаты 7, 13 и 14 ингибировали преимущественно калиевые, а 9 — натриевый и кальциевый ионные токи. Нельзя исключить и влияния исследуемых соединений на токи ионов хлора, которые, в зависимости от его внутриклеточной концентрации, могут вносить определенный вклад как во входящие, так и в выходящие трансмембранные ионные токи, вызывая гипер- или деполяризацию мембраны [18-21]. Следовательно, разнообразие ответов нейронов на действие тестируемых соединений может определяться как индивидуальной чувствительностью конкретной клетки к их действию, так и природой аминокислотного и пептидного остатков.

#### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20-22°C — на поляриметре Polamat-A (длина волны  $\lambda = 546$  нм).

$^1\text{H}$  ЯМР спектры получены для растворов в DMSO- $d_6$  на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт —  $\text{Me}_4\text{Si}$ . ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия). Вещества обнаруживали 5%-ным раствором серной кислоты в н-бутаноле с последующим нагреванием до 200-300°C. Использовали системы растворителей хлороформ — этанол, 15:1 (А) и бензол — пропанол-2 — уксусная кислота, 100:10:1 (Б). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацетонитрил и ацетон очищали, как описано в [22]. Использовали D-галактозу (Реахим), N-гидроксисукцинимид (ACROS), N,N'-дициклогексилкарбодимид (Merck), глицин, L- $\alpha$ -аланин,  $\beta$ -аланин, L-валин, L-лейцин (Reanal), глицилглицин (Lancaster).

**Общая методика ацилирования натриевых солей аминокислот методом активированных эфиров [8, 12]**

1,2:3,4-Ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануриновую кислоту 2 [11] или соответствующие N-уроноиламинокислоты 4 и 6 растворяли в безводном ацетонитриле (на 1 г кислоты брали 50 мл ацетонитрила), затем последовательно добавляли 1,1 Моль N-гидроксисукцинимид и 1,1 Моль N,N'-дициклогексилкарбодимид. Реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 часов. По окончании реакции (ТСХ, система А) активированный эфир отделяли фильтрованием. Осадок дициклогексилмочевины на фильтре промывали ацетонитрилом (3x10 мл). Фильтрат смешивали с водным раствором эквивалентного количества натриевой соли аминокислоты (или глицил-глицина), полученной обработкой двукратным мольным избытком гидрокарбоната натрия (по субстрату). Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке до окончания реакции (ТСХ, система А, Б). Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении до начала отгонки воды, остаток подкисляли 5%-ным раствором соляной кислоты до pH 3 и экстрагировали хлороформом (3x15 мл). Хлороформный экстракт сушили безводным сульфатом натрия. Осушитель отделяли

фильтрованием, растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали из диэтилового эфира.

#### Методика физиологического эксперимента

Электрофизиологические эксперименты были проведены на 32 нейронах ППа1, 28 нейронах ППа2 и 43 неидентифицированных нейронах висцерального ганглия (ВГ) *Helix albescens* по общепринятой методике внутриклеточного отведения биопотенциалов [9, 13]. Для выяснения характера изменения трансмембранных ионных токов во время потенциала действия была использована компьютерная программа [23], позволяющая получать первую производную потенциала действия (ПД). Эксперименты проводились по схеме: фон — экспозиция соединения в течение 5-10 мин во внеклеточной среде — отмывание 20-40 мин. Соединения разводили физиологическим раствором для холоднокровных до концентраций  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  и  $10^{-2}$  М и данным раствором замещали раствор, омывающий ганглий.

Полученные данные сравнивали с фоновыми значениями и статистически обрабатывали, используя t-критерий Стьюдента. Данные в табл. 3 представлены как средние значения  $\pm$  ошибка среднего. Величины ионных токов фоновых ПД принимали за 100%, а установившиеся при действии соединений — выражали в процентах к исходным и строили график зависимости концентрация-эффект (рис. 4).

#### Выводы

1. Установлено, что исследованные соединения селективно снижают ионную проницаемость мембраны нейронов. Избирательность их действия на отдельные ионные токи обусловлена природой аминокислотного и пептидного остатков.

2. Обнаружено, что ацилирование  $\beta$ -аланина снижает его активность, а дипептида глицил-глицина — изменяет направленность нейротропного действия.

3. Дальнейшая модификация структуры гликопептидов представляет собой перспективный путь поиска психокорректирующих средств среди производных нейроактивных аминокислот.

#### Литература

1. Воронина Т.А., Карасева Т.Л., Головенко Н.Я. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1988. — №6. — С. 679-682.
2. Лукьяненко Н.Г., Богатский А.В., Воронина Т.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1985. — №6. — С. 691-693.
3. Воронина Т.А., Рахманкулов И.Х., Руденко О.П. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1989. — №1. — С. 35-37.
4. Копелевич В.М., Сытинский И.А., Гунар В.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1981. — №5. — С. 27-39.
5. Ковалев Г.В., Васильева С.А., Сажин В.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — №2. — С. 17-19.
6. Сажин В.А., Щербаков А.А., Бреслаухов А.Г. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — №8. — С. 50-53.
7. Мишин М.А., Гусева Е.Г., Думнис М.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — №4. — С. 24-26.
8. Кур'янов В.О., Чупахина Т.О., Чирва В.Я. Тез. доп. XIX Укр. конф. з орг. хім., 10-14 вер. 2001 р. — Львів, 2001. — С. 239 с.
9. Раваева М.Ю., Коренюк И.И., Гамма Т.В. и др. // *Ученые записки ТНУ, серия “Биология”, 2003.* — Т. 16, №2. — С. 115-123.
10. Жданов Ю.А., Дорофеенко Г.Н., Корольченко Г.А. и др. *Практикум по химии углеводов.* — М.: Высш. шк., 1973. — С. 105.
11. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Биорг. химия.* — 1986. — Т. 12, №7. — С. 929-933.
12. Гершкович А.А., Киберева В.К. *Химический синтез пептидов.* — К.: Наукова думка, 1992. — С. 81-83.
13. Кэндел Э. *Клеточные основы поведения.* — М.: Мир, 1980. — 598 с.

14. Kostyuk P.G. // *Acta Biol. Hung.* — 1992. — Vol. 43. — P. 7-13.
15. Магура И.С. Проблемы электрической возбудимости нейрональной мембраны. — К.: Наукова думка, 1981. — 208 с.
16. Магура И.С., Вихрева Л.А. // *Нейрофизиол.* — 1989. — Т. 16, №3. — С. 296-307.
17. Kato M., Oomura Y., Marohashi J., Shimizu N. // *J. Neurosci.* — 1983. — Vol. 3, №3. — P. 549-556.
18. Кертис Д.Р. // *Фармакол. и токсикол.* — 1989. — Т. 52, №6. — С. 4-18.
19. Oomura Y., Kita T., Maruhashi J. // *Jap. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 32, №5. — P. 783-805.
20. Герасимов В.Д. // *Нейрофизиол.* — Т. 14, №6. — С. 572-577.
21. Кононенко Н.И. // *Совр. Biochem. Physiol.* — 1994. — Vol. 107A, №2. — P. 323-332.
22. Органикум. Практикум по органической химии. Т. 2 / Пер. с нем. В.М.Потапова, С.В. Пономарева. — М.: Мир, 1979. — С. 355-356.
23. Замотайлов А.А., Коренюк І.І. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір №11642 “Комп’ютерна програма для реєстрації, обробки і автоматизованого аналізу біоелектричних сигналів”.

Надійшла до редакції 05.12.2005 р.