

УДК 612.816

# Механизм подавления холином выброса ацетилхолина в моторных синапсах мышцы

А. Е. Гайдуков\*, П. О. Богачева, Е. О. Тарасова, О. П. Балежина

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

\*E-mail: gaydukov@gmail.com

Поступила в редакцию 12.05.2014

**РЕФЕРАТ** На нервно-мышечных препаратах диафрагмы мышцы с использованием внутриклеточного микроэлектродного отведения миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) и вызванных потенциалов концевой пластинки (ПКП) исследовали механизм тонического действия холина – агониста никотиновых холинорецепторов (нХР)  $\alpha 7$ -типа, на спонтанную и вызванную секрецию медиатора в моторных синапсах мышцы. Показано пресинаптическое тормозное влияние экзогенного холина на амплитуду и квантовый состав потенциалов концевой пластинки при одиночной и ритмической вызванной активности нервно-мышечных синапсов, которое предотвращалось блокаторами  $\alpha 7$ -никотиновых холинорецепторов – метилликаконитином или  $\alpha$ -кобратоксином, а также блокированием кальций-активируемых калиевых каналов SK-типа апамином или внутритерминальных рианодиновых рецепторов – рианодином. Высказано предположение, что в моторных нервных терминалях мышцы холин способен активировать пресинаптические  $\alpha 7$ -никотиновые холинорецепторы с последующим выбросом депонированного кальция через рианодиновые рецепторы и активацией кальций-зависимых калиевых каналов SK-типа, что приводит к устойчивому снижению квантового состава вызванного выброса медиатора.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** квантовый состав, рианодиновые рецепторы, холин,  $\alpha 7$ -никотиновые холинорецепторы, SK-каналы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** АХ – ацетилхолин; МПКП – миниатюрные потенциалы концевой пластинки; нХР – никотиновые холинорецепторы; ПКП – потенциалы концевой пластинки.

## ВВЕДЕНИЕ

Свойства постсинаптических никотиновых холинорецепторов в моторных синапсах скелетной мускулатуры позвоночных хорошо изучены [1–3], тогда как данные о пресинаптических нХР у таких синапсов немногочисленны и противоречивы. Иммуногистохимические и фармакологические тесты свидетельствуют о наличии в моторных синапсах нескольких типов нейрональных пресинаптических нХР [4–7]. При этом малоизученным остается вопрос о локализации и функциях особого типа нХР –  $\alpha 7$ -нХР [8, 9], которые характеризуются относительно высокой проводимостью для ионов кальция [10–12]. Если в центральной нервной системе активация пресинаптических  $\alpha 7$ -нХР ацетилхолином (АХ) или избирательными агонистами (холином, никотином), как правило, способствует секреции медиатора [13–16], то в периферических моторных синапсах, напротив, наблюдается торможение секреции [5, 17]. В наших предыдущих исследованиях активация  $\alpha 7$ -нХР низкими дозами никотина вызывала кальций-зависимое подавление вызванного выброса ацетил-

холина в ритмически активных нервно-мышечных синапсах мышцы, которое предотвращалось метилликаконитином – избирательным антагонистом  $\alpha 7$ -нХР [18]. Механизмы этого торможения остаются не изученными. В связи с этим в представленной работе пресинаптические  $\alpha 7$ -нХР активировали их избирательным агонистом – холином, чтобы проследить способность холина подавлять вызванный выброс АХ и изучить механизмы этого действия.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Объект исследования

Эксперименты проводили на изолированных нервно-мышечных препаратах диафрагмальной мышцы (*m. diaphragma – n. phrenicus*) взрослых (P30) самцов мышей 129/Sv, полученных из Института нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАН (Москва). Всего использовали 27 животных, которых содержали в соответствии с директивой 86/609/ЕЕС по обращению человека с лабораторными животными. Протокол был одобрен комиссией по биоэтике био-

логического факультета МГУ. Мышей умерщвляли посредством быстрого обезглавливания.

### Электрофизиология

Процедуру рассечения мышечных волокон, позволяющую одновременно регистрировать спонтанный и нередуцированный вызванный выброс медиатора, проводили, используя стандартный протокол [5, 17, 18]. Левую половину диафрагмы с диафрагмальным нервом помещали в камеру объемом 3 мл и перфузировали при комнатной температуре оксигенированным (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) раствором Лайли (pH 7.2–7.4), содержащим (мМ): NaCl – 135, KCl – 4, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0.9, CaCl<sub>2</sub> – 2, MgCl<sub>2</sub> – 1, NaHCO<sub>3</sub> – 16.3, глюкозу – 11. Все опыты проводили при температуре 20–22°C. Регистрацию МПКП и вызванных ПКП осуществляли с помощью внутриклеточных стеклянных микроэлектродов, заполненных 2.5 М KCl (сопротивление кончика микроэлектрода составляло 15–20 МОм). Одиночные ПКП регистрировали при раздражении диафрагмального нерва сверхпороговыми импульсами с частотой 0.3 Гц (не менее 30 стимулов). При изучении ритмической активности синапсов диафрагмальный нерв стимулировали короткими пачками импульсов (50 стимулов длительностью 0.1 мс с частотой 50 Гц). Сигналы регистрировали при помощи усилителя Axoclamp-2B (Molecular Devices) и записывали их с помощью аналого-цифрового преобразователя L-Card E-154 с интерфейсом PowerGraph на жесткий диск компьютера. Полученные данные обрабатывали в программе MiniAnalysis (Synaptosoft). В контроле регистрировали МПКП и ПКП от пяти и более разных синапсов, после чего в перфузионный раствор в определенном порядке добавляли исследуемые вещества, далее регистрировали активность разных синапсов на протяжении 1–1.5 ч. В каждой серии опытов использовали не менее трех нервно-мышечных препаратов.

### Вещества и растворы

В работе использовали холин, метилликанонитин, апамин (Sigma, США), рианодин (Enzo Life Sciences, США). Высокоаффинный блокатор α7-нХР – длинноцепочечный α-кобратоксин (из яда кобры *Naja naja kaouthia*) [19–21] – был любезно предоставлен Ю.Н. Уткиным, заведующим лабораторией молекулярной токсикологии Института биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва).

### Анализ данных и статистика

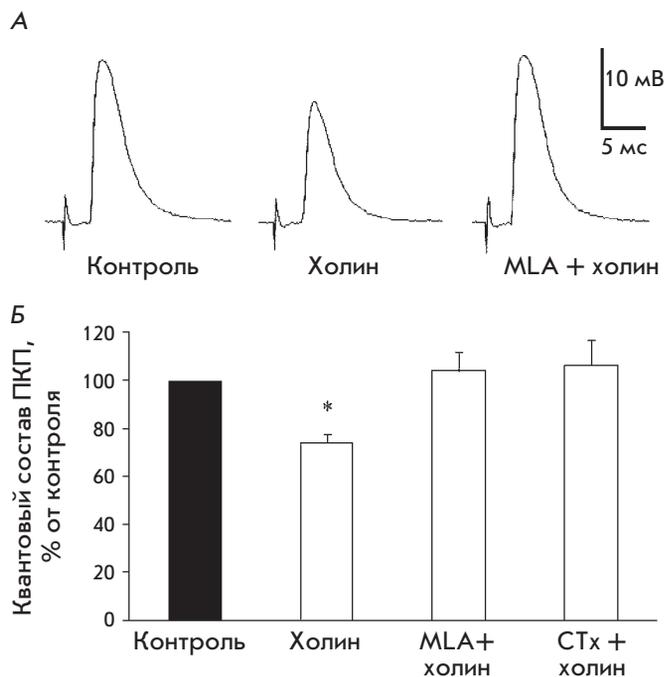
Оценивали амплитуду, временной ход МПКП и ПКП, частоту МПКП и квантовый состав ПКП (его считывали как отношение средней скорректиро-

ванной на нелинейную сумму амплитуды ПКП [22] к средней амплитуде МПКП). Статистическую значимость различий между выборками оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Уровень значимости отличий между двумя выборками составлял 0.05 (*n* – количество исследованных синапсов).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой серии экспериментов мышцу перфузировали раствором холина в концентрации 100 мкМ в течение 40 мин. Анализировали характеристики МПКП и одиночных вызванных ПКП. Не выявлено статистически значимых изменений мембранного потенциала покоя (МП) в области постсинаптической мембраны в течение 40 мин перфузии холином (среднее значение МП в контроле составило  $-39.16 \pm 1.13$  мВ (*n* = 18) и  $-40.06 \pm 1.18$  в присутствии холина (*n* = 19). Холин приводил к снижению амплитуды ПКП в среднем более чем на 25% по сравнению с контролем (рис. 1А). Эффект развивался на протяжении 10–15 мин от начала аппликации холина и оставался неизменным в течение последующих 30 мин. При этом амплитуда, временные характеристики и частота МПКП не изменялись статистически значимо, а снижение амплитуды ПКП происходило за счет уменьшения квантового состава ПКП – от  $34.20 \pm 2.56$  в контроле до  $25 \pm 2.56$  на фоне холина (*p* < 0.05) (рис. 1Б). В дополнительных экспериментах на интактных (нерассеченных) нервно-мышечных препаратах холин (100 мкМ) не вызывал значимых изменений амплитуды МПКП ( $1.49 \pm 0.07$  мВ в контроле (*n* = 17), под действием холина  $1.52 \pm 0.11$  (*n* = 17, *p* < 0.05)). Частота и временной ход МПКП на фоне действия холина не отличались статистически значимо от контрольных значений. Таким образом, снижение квантового состава ПКП в присутствии холина при неизменных параметрах МП и МПКП свидетельствует о пресинаптическом тормозном действии холина на вызванную квантовую секрецию АХ.

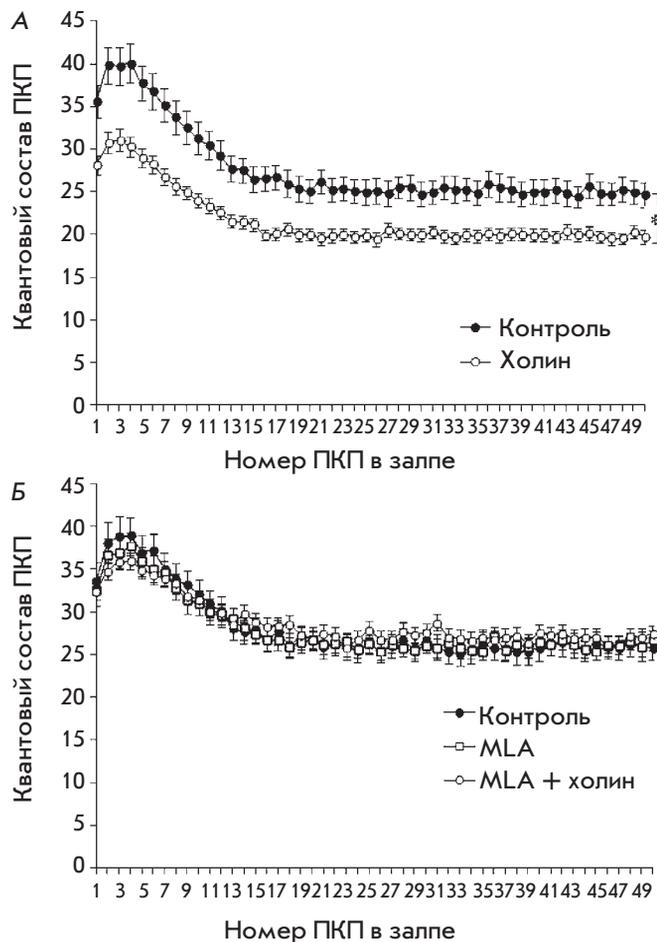
Торможение холином квантового состава одиночных ПКП предотвращалось избирательным блокатором α7-нХР – метилликанонитином (20 нМ) (MLA). Сам MLA в течение 15–30 мин аппликации не вызывал статистически значимых изменений параметров МПКП и ПКП, однако холин в присутствии метилликанонитина не вызывал снижения амплитуды и квантового состав одиночных ПКП (рис. 1А,Б). Аналогичные результаты – предотвращение угнетающего действия экзогенного холина на квантовый состав одиночных ПКП – получены с использованием другого избирательного блокатора α7-нХР – длинноцепочечного α-кобратоксина (5 нМ) (СТх) (рис. 1Б). Это означает, что холин при его тонической аппли-



**Рис. 1.** Тормозное влияние экзогенного холина на одиночную (0.3 Гц) вызванную секрецию медиатора реализуется через его действие на  $\alpha 7$ -нХР. А – усредненные записи одиночных ПКП в контроле, в присутствии холина (100 мкМ) и при действии холина (100 мкМ) на фоне блокатора  $\alpha 7$ -нХР MLA (20 нМ). Б – квантовый состав одиночных ПКП в контроле, в присутствии холина и под действием холина на фоне предварительно введенных блокаторов  $\alpha 7$ -нХР – MLA и СТх (5 нМ). По оси ординат показан квантовый состав ПКП в % от контроля. \* $p < 0.05$  по сравнению с контролем

кации обеспечивает подавление вызванного выброса АХ именно через активацию пресинаптических  $\alpha 7$ -нХР.

В следующей серии экспериментов исследовали эффекты холина в отношении коротких залпов из 50 ПКП (50 Гц, 1 с). На фоне 40 мин аппликации холина (100 мкМ) наблюдали снижение амплитуды и квантового состава ПКП, такое же как у одиночных ПКП, которое проявлялось у первого и всех последующих ПКП в залпе. Эффект развивался на протяжении первых 10–15 мин аппликации холина и оставался неизменным в течение последующих 30 мин. При этом рисунок залпа ПКП не менялся: как и в контроле, в начале залпа наблюдается кратковременное облегчение синаптической передачи, которое сменяется депрессией с выходом на стабильный, сниженный по сравнению с первым ПКП, уровень ПКП в залпе («плато») (рис. 2А). Предварительная аппликация на нервно-мышечный препарат избирательных блокаторов  $\alpha 7$ -нХР – MLA



**Рис. 2.** Изменение квантового состава ПКП по ходу короткого ритмического залпа ПКП при ритмической активности синапсов с частотой 50 Гц. А – в контроле и под действием 100 мкМ холина. Б – в контроле, в присутствии 20 нМ MLA и при действии холина на фоне MLA. По осям ординат – значения квантового состава ПКП, по осям абсцисс – порядковый номер ПКП в коротком залпе. \* $p < 0.05$  по сравнению с контролем

(20 нМ) (рис. 2Б) или СТх (5 нМ) не вызвала изменений параметров МПКП, а также квантового состава ПКП в высокочастотном коротком залпе. Вместе с тем на фоне этих блокаторов  $\alpha 7$ -нХР холин не оказывал тормозного действия на квантовый состав ПКП в залпах (рис. 2Б).

С целью выяснения механизма тормозного действия холина мы предположили, что активация холином  $\alpha 7$ -нХР, пропускающих кальций в терминаль, создает в терминалях кальциевый сигнал, который может активировать кальций-зависимые низкопроводящие калиевые каналы SK-типа – подобно тому, как это происходит в случае тормозного действия АХ

на импульсную активность ряда других возбудимых клеток [23, 24]. Для проверки такой возможности проводили аппликацию на мышцу избирательного блокатора низкопроводящих  $K_{Ca}$ -каналов – апамина (200 нМ). Сам апамин не вызывал статистически значимых изменений амплитуды и квантового состава одиночных и ритмически генерируемых ПКП, но на его фоне холин (100 мкМ) терял способность подавлять квантовый состав ПКП в ритмическом залпе (рис. 3А). Это позволяет предполагать, что тормозное действие экзогенного холина – кальций-зависимый процесс, в основе которого лежит активация холином входа кальция в терминаль по каналам  $\alpha 7$ -нХР, вызывающий активацию калиевых SK-каналов и выходящий калиевый ток. Возникающая при этом гиперполяризация мембраны подавляет работу потенциал-зависимых кальциевых каналов в активных зонах, что снижает вероятность вызванного выброса АХ.

Согласно опубликованным данным, SK-каналы могут активироваться кальцием из разных источников [25]. В частности, в определенных гиппокампальных синапсах [24] работа SK-каналов усиливается за счет кальций-активируемого выброса кальция из депо, вызванного входом кальция из наружной среды по каналам  $\alpha 7$ -нХР. Поэтому целью следующей серии экспериментов было выяснение возможного вовлечения рианодиновых рецепторов и выброса кальция из кальциевых депо моторных терминалей в реализацию кальций-зависимых тормозных эффектов холина с участием K-каналов SK-типа.

Аппликация на мышцу рианодина в концентрации, обратимо блокирующей рианодиновые рецепторы (3 мкМ), не вызвала статистически значимых изменений амплитуды и квантового состава ПКП и в незначительной степени снижала облегчение передачи в начале короткого залпа ПКП (рис. 3Б). На фоне действия рианодина (3 мкМ) последующая аппликация холина не вызвала снижения амплитуды и квантового состава ПКП в залпе (рис. 3Б). Это свидетельствует о необходимости участия не только  $\alpha 7$ -нХР, но и выброса депонированного кальция в реализации кальций-зависимого торможения холином вызванной секреции АХ.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Эффекты, обнаруженные нами при аппликации экзогенного холина (100 мкМ), а также селективных блокаторов  $\alpha 7$ -нХР (метилликаконитина и  $\alpha$ -кобраторксина), в сочетании с эффектами ингибитора SK-каналов (апамина) и блокатора рианодиновых рецепторов (рианодина) позволили приблизиться к пониманию механизма тормозного действия холина на вызванный выброс АХ.

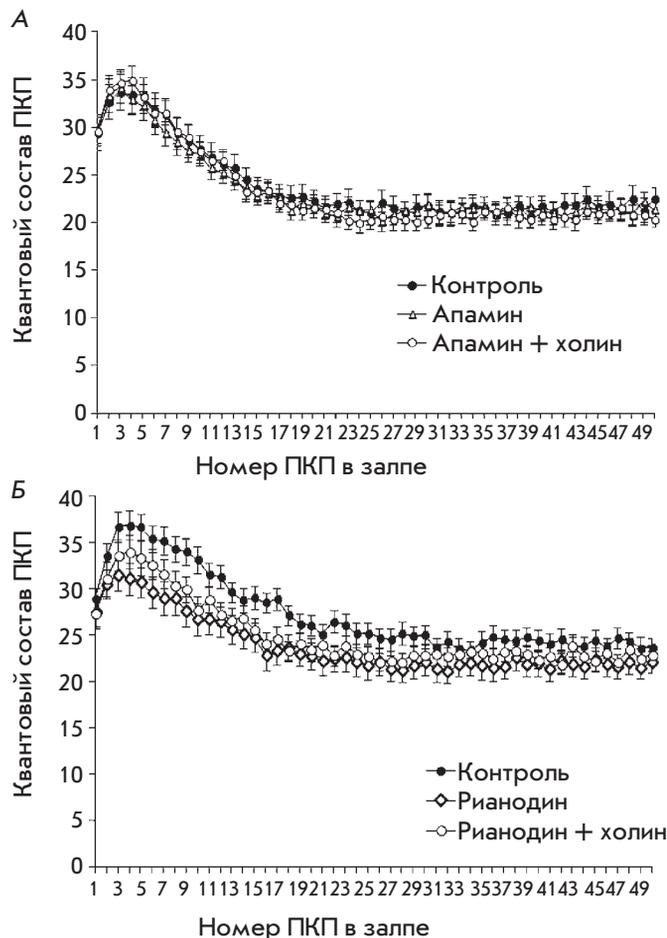


Рис. 3. Изменение квантового состава по ходу короткого ритмического залпа ПКП с частотой 50 Гц. А – в контроле, при действии 200 нМ апамина и под действием холина (100 мкМ) на фоне апамина. Б – в контроле, при действии 3 мкМ рианодина и под действием холина (100 мкМ) на фоне рианодина. По осям ординат – значения квантового состава ПКП, по осям абсцисс – порядковый номер ПКП в коротком залпе

Способность ряда эндогенных и экзогенных агонистов нейрональных нХР при кратковременной (в течение нескольких секунд) аппликации в высоких миллимолярных дозах вызывать снижение секреции ацетилхолина в моторных синапсах наблюдали ранее в ряде работ [5, 8, 17]. Однако не было точно установлено, какой именно тип пресинаптических нХР опосредует эти эффекты и по какому механизму они реализуются. Известно, что холин является полным избирательным агонистом  $\alpha 7$ -нХР, но в то же время он может активировать и  $M_1$ -холинорецепторы, имеющиеся на терминалях и шванновских клетках моторных синапсов [26]. Однако, согласно опубликованным данным, холин активирует эти рецепторы

в дозах, значительно превышающих применяющуюся в нашей работе [27, 28]. Кроме того, избирательная активация  $M_1$ -холинорецепторов моторных синапсов приводит к облегчению выброса медиатора [29, 30] и, таким образом, не может быть причиной обнаруженного нами тормозного действия экзогенного холина на секрецию АХ. Поэтому при объяснении обнаруженных нами эффектов холина мы опирались на хорошо документированные и общеизвестные факты о способности холина избирательно активировать  $\alpha 7$ -нХР нервных терминалей [31, 32].

Мы использовали протокол, в котором применяли тоническую – в течение десятков минут – аппликацию холина в низкой (100 мкМ) концентрации, которая не достигает  $EC_{50}$  для активации  $\alpha 7$ -нХР (0.5–1.5 мМ) [31, 33]. Известно, что  $\alpha 7$ -нХР относятся к очень быстро десенситизируемым холинорецепторам [34]. Однако, согласно десенситизационной модели для  $\alpha 7$ -нХР, низкие (не достигающие  $EC_{50}$ ) концентрации агонистов приводят к пролонгированному открытию канала  $\alpha 7$ -нХР с незначительным развитием десенситизации или блоку открытого канала при негативных (гиперполяризационных) значениях мембранного потенциала [32]. Тот факт, что снижение холином квантового состава ПКП предотвращается блокаторами  $\alpha 7$ -нХР, означает, что действие холина в данной концентрации (100 мкМ) реализуется через активацию, а не десенситизацию нейрональных нХР на пресинаптической мембране. Долговременный характер наблюдаемых эффектов холина может быть следствием процессов, разыгрывающихся при активации  $\alpha 7$ -нХР. Недавно на претерминальных аксонах гиппокампальных нейронов показали, что даже кратковременная (10 мин) активация  $\alpha 7$ -нХР экзогенными агонистами может приводить (вслед за быстрыми эффектами) к долговременным – в течение 30 мин и более – внутриклеточным подъемам уровня кальция, активации кальмодулинкиназы типа II и других ферментов, что сопровождается долговременным усилением секреции медиатора [35].

В периферических синапсах при активации холином пресинаптических  $\alpha 7$ -нХР мы обнаружили другой эффект – долговременное торможение секреции вследствие вовлечения в работу кальций-зависимых низкопроводящих калиевых каналов SK-типа. Такие каналы описаны на моторных нервных терминалях грызунов [36]. Показано их возможное участие в регуляции частоты спонтанных МПКП [37]. В нашей работе впервые обнаружена возможность активации и участие SK-каналов в реализации тормозного действия холина на вызванный выброс АХ. Аналогичные примеры срабатывания SK-каналов вследствие активации  $\alpha 7$ -нХР описаны в центральных синапсах волосковых клеток [23], нейронах гиппокампа [24].

Применение рианодина как блокатора рианодинных рецепторов выявило необходимость участия еще и рианодин-чувствительного выброса кальция из депо для реализации тормозных эффектов холина. В центральной нервной системе функциональное сопряжение работы  $\alpha 7$ -нХР и рианодинных рецепторов служит для усиления кальциевого сигнала в терминалях и облегчения выброса ацетилхолина или других медиаторов [14, 38, 39]. Мы впервые показали, что в периферических синапсах, напротив, функциональное взаимодействие  $\alpha 7$ -нХР и рианодинных рецепторов кальциевых депо приводит к торможению вызванной секреции медиатора вследствие активации кальций-зависимых калиевых каналов SK-типа. По-видимому, в моторных нервных терминалях  $\alpha 7$ -нХР расположены на удалении от мест экзоцитоза, но пространственно сближены с определенными примембранными цистернами рианодинных кальциевых депо, и этот комплекс способен активировать калиевые каналы SK-типа. Аналогичное взаимодействие  $\alpha 7$ -нХР, рианодинных рецепторов и SK-каналов описано в интернейронах гиппокампа на постсинаптическом уровне [24], у волосковых клеток [40]. В обоих случаях это приводило к торможению нейрональной активности.

Хорошо известно, что в центральной нервной системе внеклеточный АХ и его дериват холин через их диффузно-объемное действие могут регулировать активность внесинаптических и околосоинаптических  $\alpha 7$ -нХР, локализованных на претерминальных аксонах, дендритах нейронов и телах глиальных клеток мозга [41]. Для периферических аксонов и терминалей мотонейронов подобная регуляция с участием АХ и холина еще не была описана. Уровень выброса ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечных синапсах гораздо выше, чем в центральных холинергических синапсах [41]. Следовательно, при долговременной работе синапсов и гидролизе АХ должен значительно возрастать уровень эндогенного холина в синаптической щели. Его диффузия из щели и активация пресинаптических  $\alpha 7$ -нХР могли бы служить механизмом эндогенной ауторегуляции секреции АХ по принципу отрицательной обратной связи. Однако нам не удалось обнаружить эффекты эндогенного холина на выброс АХ в условиях одиночной и кратковременной ритмической активности синапсов. Вопреки ожиданиям аппликация блокаторов  $\alpha 7$ -нХР не вызвала каких-либо изменений квантового состава одиночных ПКП и ПКП в коротких ритмических залпах (50 ПКП, 50 Гц). Возможно, требуются периоды более продолжительной или интенсивной работы моторных синапсов для накопления эндогенного холина, его диффузии из щели (спилловера) и проявления его тормозного

действия, особенно если пресинаптические  $\alpha 7$ -нХР удалены от мест экзоцитоза, как, например, в претерминальных  $\alpha 7$ -нХР в центральных синапсах [42]. Правомочность подобных представлений подтверждается данными экспериментов на синапсах диафрагмы крысы, в которых способность блокаторов  $\alpha 7$ -нХР предотвращать падение квантового состава ПКП удастся выявить только, если это падение развивается в результате длительной (в течение нескольких часов) низкочастотной работы синапсов [17].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе показано, что тоническое действие экзогенного холина, взятого в относительно низких для активации  $\alpha 7$ -нХР дозах, приводит к долговременному торможению выброса медиатора АХ.

Впервые раскрыт механизм этого торможения. Он заключается в активации холином пресинаптических аксональных  $\alpha 7$ -нХР с последующим выбросом депонированного кальция через рианодинорые рецепторы и активацией  $K_{Ca}$ -каналов SK-типа в моторных терминалях мышцы. Нельзя исключить и других возможных участников описанного механизма, например, определенных кальций-зависимых ферментов, однако это требует специальных исследований. Заманчиво также проверить, может ли холин-зависимое торможение секреции медиатора вносить вклад в утомление нервно-мышечной передачи в случае долговременной интенсивной работы моторных синапсов млекопитающих. ●

*Работа поддержана РФФИ  
(грант № 13-04-00413а).*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Katz B., Miledi R. // *J. Physiol.* 1973. V. 231. № 3. P. 549–574.
- Albuquerque E.X., Pereira E.F., Alkondon M., Rogers S.W. // *Physiol. Rev.* 2009. V. 89. № 1. P. 73–120.
- Sine S.M. // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. № 3. P. 1189–1234.
- Vizi E.S., Somogyi G.T. // *Br. J. Pharmacol.* 1989. V. 97. № 1. P. 65–70.
- Tian L., Prior C., Dempster J., Marshall I.G. // *J. Physiol.* 1994. V. 476. № 3. P. 517–529.
- Tsuneki H., Kimura I., Dezaki K., Kimura M., Sala C., Fumagalli G. // *Neurosci. Lett.* 1995. V. 196. № 1–2. P. 13–16.
- Faria M., Oliveira L., Timóteo M.A., Lobo M.G., Correia-De-Sá P. // *Synapse.* 2003. V. 49. № 2. P. 77–88.
- Tian L., Prior C., Dempster J., Marshall I.G. // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 122. № 6. P. 1025–1034.
- Dehkordi O., Haxhiu M.A., Millis R.M., Dennis G.C., Kc P., Jafri A., Khajavi M., Trough C.O., Zaidi S.I. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. V. 141. № 1. P. 21–34.
- Castro N.G., Albuquerque E.X. // *Biophys. J.* 1995. V. 68. № 2. P. 516–524.
- Fucile S. // *Cell Calcium.* 2004. V. 35. № 1. P. 1–8.
- Uteshev V.V. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 740. P. 603–638.
- Gray R., Rajan A.S., Radcliffe K.A., Yakehiro M., Dani J.A. // *Nature.* 1996. V. 24. V. 383. № 6602. P. 713–716.
- Sharma G., Vijayaraghavan S. // *Neuron.* 2003. V. 38. № 6. P. 929–939.
- Jiang L., Role L.W. // *J. Neurophysiol.* 2008. V. 99. № 4. P. 1988–1999.
- Kalappa B.I., Feng L., Kem W.R., Gusev A.G., Uteshev V.V. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011. V. 301. № 2. P. C347–361.
- Prior C., Singh S. // *Br. J. Pharmacol.* 2000. V. 129. № 6. P. 1067–1074.
- Балезина О.П., Федорин В.В., Гайдуков А.Е. // *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2006. Т. 142. № 1. С. 17–21.
- Alkondon M., Albuquerque E.X. // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. V. 191. № 3. P. 505–506.
- Servent D., Antil-Delbeke S., Gaillard C., Corringer P.J., Changeux J.P., Ménez A. // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. V. 393. № 1–3. P. 197–204.
- Tsetlin V.I., Hucho F. // *FEBS Lett.* 2004. V. 557. № 1–3. P. 9–13.
- McLachlan E.M., Martin A.R. // *J. Physiol.* 1981. V. 311. P. 307–324.
- Yuhas W.A., Fuchs P.A. // *J. Comp. Physiol. A.* 1999. V. 185. № 5. P. 455–462.
- Griguoli M., Scuri R., Ragozzino D., Cherubini E. // *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 30. № 6. P. 1011–1022.
- Adelman J.P., Maylie J., Sah P. // *Annu. Rev. Physiol.* 2012. V. 74. P. 245–269.
- Wright M.C., Potluri S., Wang X., Dentcheva E., Gautam D., Tessler A., Wess J., Rich M.M., Son Y.J. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 47. P. 14942–14955.
- Ulus I.H., Millington W.R., Buyukuysal R.L., Kiran B.K. // *Biochem. Pharmacol.* 1988. V. 37. № 14. P. 2747–2755.
- Fischer V., Both M., Draguhn A., Egorov A.V. // *J. Neurochem.* 2014. V. 129. № 5. P. 792–805.
- Minic J., Molgó J., Karlsson E., Krejci E. // *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 15. № 3. P. 439–448.
- Santafé M.M., Lanuza M.A., Garcia N., Tomàs J. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 23. № 8. P. 2048–2056.
- Alkondon M., Pereira E.F., Cortes W.S., Maelicke A., Albuquerque E.X. // *Eur. J. Neurosci.* 1997. V. 9. № 12. P. 2734–2742.
- Papke R.L., Bencherif M., Lippiello P. // *Neurosci. Lett.* 1996. V. 213. № 3. P. 201–204.
- Papke R.L., Porter Papke J.K. // *Br. J. Pharmacol.* 2002. V. 137. № 1. P. 49–61.
- Giniatullin R., Nistri A., Yakel J.L. // *Trends Neurosci.* 2005. V. 28. № 7. P. 371–378.
- Zhong C., Talmage D.A., Role L.W. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 12. P. e82719.
- Roncarati R., Di Chio M., Sava A., Terstappen G.C., Fumagalli G. // *Neuroscience.* 2001. V. 104. № 1. P. 253–262.
- Балезина О.П., Букия А.Н., Лаптева В.И. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2005. Т. 91. № 1. С. 61–70.
- Dickinson J.A., Kew J.N., Wonnacott S. // *Mol. Pharmacol.* 2008. V. 74. № 2. P. 348–359.
- Shen J.X., Yakel J.L. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2009. V. 30. № 6. P. 673–680.
- Lioudyno M., Hiel H., Kong J.H., Katz E., Waldman E., Parameshwaran-Iyer S., Glowatzki E., Fuchs P.A. // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 49. P. 11160–11164.
- Descarries L., Gisiger V., Steriade M. // *Prog. Neurobiol.* 1997. V. 53. № 5. P. 603–625.
- Jones I.W., Wonnacott S. // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 50. P. 11244–11252.