

Про вплив деяких пестицидів на проникність клітинних мембран

С. І. Фудель-Осипова

*Всесоюзний науково-дослідний інститут гігієни і токсикології
пестицидів та полімерних мас*

Досі, незважаючи на інтенсивне вивчення впливу пестицидів на організм, залишається неясним механізм дії ряду згаданих речовин. Це пояснюється певною мірою тим, що цим питанням посилено займалися в основному ентомологи, які вивчали вплив різних пестицидів на комах і складали відповідні теоретичні уявлення з цього питання.

При вивченні ж шкідливого впливу пестицидів на організм теплокровних дослідження були переважно спрямовані на визначення клінічної симптоматики отруєння. В експериментальних роботах на теплокровних особливу увагу звертали на характер і ступінь ураження окремих органів. Такий напрямок досліджень мав значення для застосування профілактичних заходів і пошуків лікувальних засобів при захворюванні людей, що стикалися з пестицидами.

Для розкриття механізму дії пестицидів необхідно звернути увагу на зміни, які виникають в клітинах організму при отруєнні.

Будь-яка токсична речовина, потрапляючи в організм, має пройти через ряд бар'єрів, щоб досягти клітини, і тут вона знову зіштовхується з найбільш складним бар'єром — поляризованою мембраною. З'являючись продуктом цитоплазми клітини, мембрана характеризується рядом специфічних особливостей, які відрізняють її від цитоплазми клітини [34]. Завдяки своїй поляризації, мембрана чутливо сприймає та реагує на найменшу зміну як внутрішнього, так і зовнішнього середовища. Уявлення про однотипність будови клітинних і субклітинних мембран [48] поділяють не всі. В останніх своїх роботах Сйостренд [53] розділив усі мембрани на два типи: перший — це поверхневі мембрани клітин — плазмомембрани і другий — це мембрани внутріклітинних включень (мітохондрій, ретикулуму і т. ін.). За своїм хімічним складом вони можуть складатись із структурно різних ліпідів і білкових молекул [23] і містити різні за характером дії ензими. Великий матеріал, одержаний при вивченні мембран клітин різних тканин, дозволив Гріну [35] висловити припущення, що різна товщина мембран пов'язана з неоднорідним розподілом в них ліпідів.

Тришарова структура мембрани з ліпідів (фосфоліпідів, холестерину тощо) і білка завтовшки 70—80 Å має «ходи», що так само, як і вся мембрана, не є пасивними утвореннями, які підкоряються лише фізико-хімічним закономірностям, а являють собою життєві утворення, які містять ферменти і здатні реагувати на подразники [50]. На думку ряду авторів, вода, яка в живих структурах може бути в різному стані, відіграє важливу роль у всіх процесах, що відбуваються в мембрані.

При вивченні клітини та її реакції на подразник можна одержати відповіді на істотні питання про зміну функції органу під впливом подразника, що діє на нього. Тому цілком закономірно, що для розв'язання питання про біологічну активність токсичних речовин треба звернути увагу на клітину.

Біологічний вплив хімічної речовини визначається взаємодією її молекул з молекулами біологічного субстрату. Реакція клітини буде первинною ланкою в інтегрованій гамі зовнішніх проявів організму на вплив токсичної речовини.

Приділяючи увагу клітині, треба з'ясувати, що саме в першу чергу зазнає подразнення в ній, які її компоненти змінюють свою фізіологічну діяльність. В цьому аспекті треба насамперед подумати про протоплазматичну оболонку клітини, яка є її захисним і тонко реагуючим на всякі подразнення компонентом.

Великий огляд [41], присвячений електролітному і мінеральному метаболізму, дає уявлення про роль окремих іонів різних хімічних речовин в складному процесі транспорту іонів через мембрану та їх участі в метаболізмі клітини.

Найбільш повне уявлення про механізм дії пестицидів є щодо фосфорорганічних речовин. Токсичність цих речовин залежить від структури їх молекули. Встановлено, що фосфорорганічні пестициди необоротно пригнічують ацетилхолінестеразу в результаті фосфорилування її активних центрів, завдяки чому і виникає нагромадження надміру ацетилхоліну [5, 22 та ін.]. Оскільки ж активність збудливих клітин здійснюється зміною проникності мембран для іонів K^+ і Na^+ , а ацетилхолін, на думку ряду дослідників, служить пусковим механізмом в цьому процесі [11], то розладнення ацетилхолінового обміну призводить до порушення електричної і ферментативної діяльності клітини. Вступ ацетилхоліну в зв'язок з холінестеразою пояснюють тепер взаємодією їх електростатичних молекулярних сил [43]. Це уявлення використовують і для пояснення антихолінестеразного токсичного впливу як фосфорорганічних, так і карбоксильних груп [5, 15, 46].

Про механізм дії хлорорганічних речовин відомо мало. Одним з яскравих представників цієї групи пестицидів, широко застосовуваних у сільському господарстві ряду країн, є дихлордифенілтрихлоретан-ДДТ, який являє собою нейротропну отруту. На прикладі дії цієї речовини, яка є типовою для хлорорганічних пестицидів, ми й спинимось. Вплив ДДТ на комах широко вивчений в Америці і на підставі одержаного експериментального матеріалу побудовані деякі теоретичні уявлення про механізм його дії. Незважаючи на значну відмінність організму теплокровних від організму комах, все ж електрофізіологічні реакції нервових елементів і симптоматика отруєння у тих і інших має багато спільних рис [37].

В еволюції клітини утворення мембран було одним з первинних етапів її організації. Саме завдяки цій обставині є значна схожість у проникності мембран до основних іонів K^+ і Na^+ , а також у виникненні електричних реакцій при подразнюванні у молюсків, комах і складних організмів (хребетних). Однак, кожному з цих об'єктів властиві свої особливості у формуванні і перебігу зовнішньоподібних реакцій.

Активне перенесення іонів K^+ і Na^+ відбувається за рахунок енергії макроергічних зв'язків і, в першу чергу, внаслідок гідролізу АТФ. Фермент, який бере активну участь в цьому процесі,— аденозинтрифосфатаза [50] міститься в мікосомальній фракції клітин [52].

Можливо, що існують і інші ферментативні системи, які беруть участь у перенесенні іонів K^+ і Na^+ .

Патологічні реакції організму, отруєного ДДТ, зумовлені його токсичним впливом на клітини. Оскільки ж кожна клітина оточена мембраною, до складу якої входять ліпіди, а ДДТ здатний розчинятися в ліпідах, то є всі підстави припускати, що ДДТ вступає в якийсь контакт з ліпідами мембрани. Для такого припущення, як ми побачимо далі, є підстави, що впливають з аналізу різного роду порушень діяльності нервової та м'язової систем, які спостерігаються у комах і хребетних.

На ліпофільні властивості ДДТ є вказівки в праці А. Мохамад і Дж. Мохамад (1964). Ці автори при морфологічному і гістологічному дослідженні кутикули *Dysticus steblingi* виявили виразний руйнівний вплив ДДТ, який проявляється у вигляді слабких розривів епікутикули і іноді цілковитого її розчинення.

Розглядаючи результати експериментів, проведених на різних комах (тарганах, мухах, сарани тощо) із застосуванням сучасних електрофізіологічних методів дослідження, можна знайти в них багато спільного. Всі дослідники описують зміни, що настають в тих чи інших елементах нервової системи і в кінцевому підсумку зумовлюють загибель комах.

Вельбінгер [56] вважав первинним місцем ураження ДДТ рецептори кінцівок комах. Потік імпульсів, що виникає в рецепторному апараті, бомбардує центральну нервову систему, призводячи в підсумку до повного порушення її нормальної діяльності. Чим більше рецепторів є у комах даного виду, тим скоріше настає їх загибель.

В ряді складних електрофізіологічних експериментів була виявлена більш висока чутливість сенсорних апаратів у порівнянні з моторними у тарганів і мух [49, 58]. Підвищена імпульсація як клітин гангліїв, так і сенсорних нервових волокон є одним з первинних показників впливу ДДТ на аферентну систему. У сарани (*Locusta migratoria*) не залишались інтактними до подразнюючої дії ДДТ і синапси центральної нервової системи, і область контакту нерва з м'язом [37].

При отруєнні таргана (*Periplaneta americana*) ДДТ в гігантському нервовому волокні з'явилися спонтанні розряди, більше восьми імпульсів на секунду при нормі 1,37 імпульсу на секунду, що збігалось з настанням локомоторних розладів.

При введенні в судину кінцівки алкогольної наважки ДДТ в сенсорних нервах виникали розряди з частотою 100—500 імпульсів на секунду [61]. На думку дослідників, первинним місцем ураження даним пестицидом є сома нейронів, підвищена збудливість яких і зумовлює ненормальність синаптичного проведення як для сенсорної, так і для моторної систем, викликаючи розлад рефлекторної діяльності (порушення локомоції, атаксія, конвульсії).

Деяко раніше було описано [59] значне подовження слідової електронегативності в нерві таргана, отруєного ДДТ. Автори висловили припущення про те, що ДДТ утворює на поверхні аксона нездоланий бар'єр для іонів Ca^{++} . Така блокада створює умови для скупчення іонів K^{+} поблизу мембрани, що і є причиною появи тривалої слідової електронегативності. Отже, було порушено питання про зміну клітинної проникності.

Цим питанням згодом зайнялись японські дослідники, які на нервових елементах таргана (*Periplaneta americana*) провели чимало електрофізіологічних досліджень, спрямованих на з'ясування причин виникнення значної електронегативності в нерві, яка розвивається при отруєнні ДДТ [62]. Тривалість усього струму дії замість 1,73 мсек стає при застосуванні ДДТ понад 10 мсек. Проте, це явище, за всіма ознаками, є видовою особливістю таргана, оскільки ДДТ не викликає такого яви-

ща у жаби і слабо подовжує слідову негативність у нерві краба. Припущення Уелша і Гордона [59] про роль Ca^{++} японські дослідники [62] відкинули і на підставі своїх експериментів прийшли до висновку, що причиною цього явища служить зміна проникності мембрани нерва щодо іонів K^+ і Na^+ , яка полягає в сповільненні і подавленні наростання калієвої провідності [44].

Це було перше дослідження, яке привернуло увагу до питання про можливе порушення іонної проникності клітин під впливом ДДТ.

В 1966 р. була досліджена концентрація K^+ і Na^+ в нерві таргана, отруєного ДДТ [45]. Автори прийшли до висновку, що в такому нерві переміщення іонів K^+ і Na^+ по градієнтах концентрації збільшується, тимчасом як переміщення їх проти концентраційних градієнтів залишається без змін.

Ім не вдалося встановити зв'язку між порушенням іонної проникності і ступенем токсичного впливу ДДТ.

Виявлене авторами порушення іонної проникності вказує на якесь ураження мембрани.

Ряд дослідників, які в останні роки вивчали фармакологічну дію різних речовин, вказували на те, що численні речовини, внаслідок дисоціації, можуть альтерувати мембрану, вступати в зв'язок з ліпідами, які входять до її складу, і тим самим порушувати її проникність щодо іонів [20, 47].

Отже, вивчення дії пестицидів на організм комах привело дослідників до думки про роль клітинних процесів, насамперед мембран, в розвитку симптоматики ураження.

Експериментальних праць на хребетних, які висвітлюють питання про вплив ДДТ на клітинну проникність, нами не виявлено. Є ряд біохімічних досліджень, які розглядають зміни ферментативних процесів у клітинах різних тканин комах і теплокровних [33, 46, 57].

Експериментатори фізіологи і токсикологи в основному прагнули дістати уявлення про місце первинної дії отрути на нервову систему, оскільки клінічна картина і симптоматика ураження вказували на нейротропність ДДТ [13, 54, 60].

Характерна картина тремору і судорог у тварини, отруєної ДДТ, зникала при введенні 1%-ного новокаїну в спинномозковий канал, але поверталася знову з такою ж силою через 10—15 хв після введення [29].

В числених роботах, виконаних на мавпах, собаках, кішках, щурах і жабах із застосуванням електрофізіологічних методів дослідження, описано виникнення аномального перебігу електричних реакцій в різних відділах центральної та периферичної нервової системи [24, 31, 55]. В електроенцефалограмах кори великих півкуль і мозочка відзначалось почастищення ритму і збільшення амплітуди потенціалів. При значних ступенях отруєння ДДТ реєструвались як в корі великих півкуль, так і в мозочку спалахи пікових потенціалів, дуже схожих на аналогічну активність кори головного мозку при епілепсії у людини [25].

В хронічних дослідах на щурах було показано, що зміни електричної активності кори великих півкуль виникають раніше, ніж виявляються симптоми розладнення ходи, які звичайно вважались найбільш ранньою ознакою [28].

Електроенцефалографічні записи вказують на виникнення порівняно швидкої реакції клітин центральної нервової системи при отруєнні тварини ДДТ. Отже, є підстави говорити про втілення отрути в мембрану нервових клітин і порушення її проникності. Прогресуюче

збільшення вмісту ДДТ в мозку в міру наростання симптомів отруєння [27] підтверджує це припущення. З наведеної авторами таблиці видно, що скупчення ДДТ відбувається в ліпідах різних тканин (нирок, печінки, мозку, тощо), але найбільший його вміст, крім жиру, виявлений в мозку. Автори встановили наявність кореляції між клінічною симптоматикою і вмістом ДДТ в мозку, причому смерть тварини наставала при концентрації ДДТ в ліпідах мозку, яка дорівнювала 500 *мрр*.

В організмі ДДТ зазнає дехлорування, перетворюючись в ДДЕ, і ця форма переважно нагромаджується в різних тканинах організму, головним чином, в жировій, яка являє собою немов би захисне депо.

Л. Ф. Васьковська [3] визначила вміст ДДТ та продуктів його метаболізму в 26 органах, взятих від трупів людей, що загинули від різних причин. Вона виявила найбільший вміст ДДТ в кістковому мозку, потім у підшкірній клітковині, сальнику, надниркових залозах і м'язах язика.

Дуже цікава робота Холдена [37], проведена на тканинах коричневої форелі; він розрахував вміст ДДТ в тканинах не щодо одиниці ваги, а до одиниці екстракту ліпиду, вилученого з даного органу, і показав, що цей шлях дає більш точне уявлення про нагромадження ДДТ. Певна одноманітність, яка була виявлена, вказує на можливість зосередження ДДТ в мембранах клітин різних органів.

Виходячи з цих фактів, можна розраховувати на ураження мембран не тільки нейронів, а й синапсів, моторних бляшок, нервових волокон тощо. Показники, одержані деякими дослідниками, уже вказують на цю можливість. Так, Дрезден [30] приписував ДДТ переважачу роль в ураженні синапсів спинного мозку. Були також виявлені і зміни деяких параметрів збудливості м'язів і нерва [32, 51]. Вкорінюючись в мембрану і потрапляючи в клітину, ДДТ зумовлює зміни її структури і порушення в перебігу ряду основних біохімічних процесів [8, 12, 26]. Про його схильність вступати в зв'язок з ліпідами свідчать дослідження В. С. Хайкіної з співроб. [18, 19], які виявили зміни фізіологічного стану мітохондрій печінки (набухання, оптична щільність), що вказують на порушення проникності мітохондрій мембран.

Усі експерименти, проведені як на комахах, так і на хребетних, вказують на наявність уражень центральної і периферичної нервової системи. Електричні реакції виникають в результаті руху іонів через мембрану. Отже, всяке їх перекручення свідчить про нові якості, що з'явилися у напівпроникній мембрані клітин. Наявність же при отруєнні ДДТ судорог, конвульсій та інших розладів діяльності м'язів не можна пояснити тільки підвищеною імпульсацією з боку нервової системи. В процес безсумнівно втягуються мембрани м'язових волокон, а потім і вся м'язова клітина.

Виходячи з цих міркувань, співробітники нашої лабораторії зайнялись насамперед вивченням проникності мембран м'язових волокон і еритроцитів щодо іонів K^+ і Na^+ (визначення проводили на полум'яному фотометрі), а також характеру реакції периферичного нерва щура при отруєнні тварини ДДТ (питання, найменш висвітлене для теплокровних).

Еритроцити виявились уражуваними для ДДТ, їх іонний склад змінювався під впливом дії цього отрутохімікату. Чим вища була концентрація введеного в організм ДДТ (перорально), тим сильніше порушувались концентраційні відношення, які полягали в зниженні вмісту внутріклітинного Na^+ і підвищенні показника K^+ щодо норми [14]. При всіх ступенях отруєння в плазмі крові виявляється збільшення вмісту

Na^+ при незмінній концентрації K^+ , що вже вказує не тільки на зміну проникності еритроцитів, а й на якісь розлади гомеостазу.

Залежно від дози ДДТ і тривалості його застосування іонна концентрація Na^+ і K^+ в м'язі змінювалась. При гострій затравці LD_{50} вміст іонів у м'язі збільшувався: калію на 28,5%, а натрію на 24,1% щодо норми. Внутріклітинна концентрація K^+ збільшувалась у порівнянні з нормою на 23,2%. Чим слабкішою була затравка, тим менше були виражені порушення концентрацій цих іонів [7]. При застосуванні протягом двох тижнів $1/20 \text{ LD}_{50}$ вміст іонів K^+ в м'язі збільшувався на 9,5%, при цьому показник внутріклітинного калію підвищувався на 8,2%.

Ці досліді показують, що при будь-якому вмісті ДДТ та його дериватів в організмі тварини протоплазматичні мембрани зазнають певних змін проникності, які полягають у накопиченні іонів K^+ в клітині. Ці порушення при гострій затравці тварини і є причиною підвищеної збудливості м'язів та їх легкої схильності до спазматичних скорочень.

Проникаючи в м'язову клітину, ДДТ викликає в ній ряд змін як в протоплазмі, так і в її включеннях. Однією з реакцій м'язової клітини на вплив несприятливих умов для її існування (ці реакції розвиваються досить швидко) є виникнення в ній амітотичного поділу клітин [10, 17, 21]. Уже через шість годин після затравки щура ДДТ в м'язових волокнах кількість ядер збільшується на 60—72% [4]. Амітоз забезпечує збільшення ядерно-протоплазматичного контакту клітини, який має важливе значення для її нормальної функціональної діяльності [2, 21]. Таке ж посилене ділення ядер м'язових клітин спостерігається і при отруєнні щура севіном (карбомат).

Щоб з'ясувати вплив ДДТ на нервові волокна, ми зіставили електричні реакції периферичного нерва (n. saphenus) незатравлених щурів з аналогічними реакціями щурів, яким вводили ДДТ [6]. При легкому наркозі щурів з явищами тремору і судорог одиначне подразнення нерва викликало в ньому два—чотири струми дії; амплітуда перших двох струмів була така сама, як і в нормі (0,5—2 мв) при тривалості близько 1 мсек. За цими потенціалами протягом 15—20 мсек слідували дрібні осциляції, амплітудою близько 500 на секунду.

Латентний період першого струму дії, який дорівнює 0,4—0,7 мсек, не змінювався при відокремленні нерва від центра і периферії; наступні струми виникали без помітного інтервалу. Підтвердженням нашого припущення про те, що ДДТ уражує всі мембрани нервової системи, в тому числі і нервових волокон, служить збереження постійності величини латентного періоду при всіх умовах подразнення нерва.

Так само, як і в нервах тарганів [49], в нерві щура при отруєнні його ДДТ спостерігалися спонтанні розряди. Характер такої імпульсації був дуже різноманітний. Залпи потенціалів складались із дрібних осциляцій, іноді на їх фоні з'являлись струми дії з більшими потенціалами, амплітуда яких досягала 0,5—1 мв. Розряд таких потенціалів міг бути одиничним, але в ряді випадків вони слідували один за одним. Очевидно, збудливість окремих нервових волокон змінювалась по-різному і лише в деяких випадках виникала синхронність, що й давало струм дії більшої амплітуди.

При відокремленні нерва від центра спонтанні розряди зберігались, отже, вони виникали або безпосередньо в нерві внаслідок зміни його мембрани, або ж у нервових закінченнях, оскільки нерв був змішаний [6].

Таким чином, на основі власних досліджень і літературних даних можна вважати, що ДДТ вступає в контакт з ліпоїдною частиною мембрани, змінює її проникність, і це зумовлює характер електричних реакцій усіх елементів нервової системи.

Теоретичних уявлень про механізм дії отрутохімікатів на живу клітину дуже мало. Одним з перших дослідників, які вказали на взаємодію пестицидів з клітиною, був Гунтер [36]. За його уявленням, оснований на вивченні впливу ДДТ на комах, молекула ДДТ щільно охоплює молекулу важливого для обміну ферменту або будь-якого іншого протеїну, порушуючи тим самим нормальний метаболізм клітини. Він наводить розрахунки і розглядає можливості даного зв'язку на основі структури молекули ДДТ і Ван-дер-Вальсових сил тяжіння.

Мулінс [42] надає великого значення структурі молекули отрутохімікату. Він вважає, що ступінь проходження отрути в клітину залежить від діаметра ходів мембрани і діаметра молекули отрути. Вирішальну роль відіграє, на його думку, здатність молекули проникати своїм активним центром в мембрану саме в молекулярний простір. Якщо молекула отрутохімікату більша, ніж міжмолекулярні щілини мембрани, то, вступивши в неї, вони можуть порушити розташування молекул мембрани і привести, таким чином, до нестабільності її структури.

О'Брайен і Матзумура [45] на підставі своїх експериментів на нерві таргана, отруєного ДДТ, дещо розширили уявлення Мулінса про вплив цього отрутохімікату на мембрану. Методом газової хроматографії їм вдалося виявити два комплекси сполучень нерва з ДДТ, міченим C^{14} , один з яких зв'язаний з небілковим компонентом, а другий з білковим. На підставі цих фактів вони висунули припущення про те, що отрути утворюють з субстратом мембрани комплекс, який проникає в клітину і впливає на її субстрат.

Отже, весь експериментальний матеріал, який висвітлює зміни різних фізіологічних процесів під впливом отрутохімікатів (хлорорганічних, фосфорорганічних), можна розглядати як свідчення ураження, насамперед, клітинних мембран.

Тепер починають намічуватись правильні шляхи створення теоретичних уявлень про механізм дії отрутохімікатів. Дальші фізикохімічні, електрофізіологічні та біохімічні дослідження в цьому напрямку дадуть нові конкретні факти, на основі яких з'явиться можливість побудування чіткої теорії про вплив пестицидів на організм теплокровних.

Література

1. Алов И. А., Брауде А. И., Аспиз И. Е.— Основы функциональной морфологии клетки, М., 1966.
2. Бродский В. Я.— Трофика клетки, Изд-во «Наука», 1966.
3. Васильковская Л. Ф.— в кн.: Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений, К., 1967.
4. Евтифеева-Сокур А. И.— в кн.: Гигиена и токсикология, К., 1966.
5. Каган Ю. С.— Токсикология фосфорорганических инсектицидов и гигиена труда при их применении, М., 1963, в кн.: Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений, К., 1967.
6. Ковтун С. Д.— в печати, 1968.
7. Ковтун С. Д., Сокур А. И.— в кн.: Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений, 1968.
8. Маковська Е. І., Серебряна С. Г.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1961, 7, 251.
9. Медведь Л. И., Каган Ю. С.— App. Rev. Pharmacol., 1966, 6, 293.
10. Мечников И. И.— Этюды оптимизма, 1917.
11. Нахманзон Д.— в кн.: Биохимия и функция нервной системы, М., 1967.

12. Раппопорт М. Б., Серебряная С. Г., Маковская Е. И.— в кн.: Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений, К., 1965.
13. Серебряная С. Г.— Фармакол. и токсикол., 1950, 3, 38; Вопросы физиологии, 1953, 5, 113.
14. Сокур А. И.— в печати, 1968.
15. Сондерс Б.— Химия и токсикология органических соединений фосфора и фтора. ИЛ, 1961.
16. Фудель-Осипова С. И., Ковтун С. Д., Сокур А. И.— в печати, 1968.
17. Фудель-Осипова С. И., Родіонов Г. О., Севастьянов В. І.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1966, 12, 12.
18. Хайкина Б. И., Кузьминская У. А.— в кн.: Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений, К., 1967.
19. Хайкина Б. И., Островская А. Е.— в кн.: Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений, К., 1967.
20. Шаповалов А. И.— в сб.: Противоплазматические мембраны и их функциональная роль. К., 1965.
21. Щелкунов С. И.— Арх. анат., гистол., эмбриол., 1962, 42, 44; Арх. анат., гистол., эмбриол., 1963, 44, 3.
22. Aldridge W.— Biochem. J., 1950, 46, 451.
23. Ashworth L. A., Green C.— Science, 1966, 151 (3707), 210.
24. Bromiley R. B., Bard P.— Bull. J. Hopkins Hosp., 1949, 84, 414.
25. Crescitelli F., Gilman A.— Amer. J. Physiol., 1946, 147, 127.
26. Carey E. J., Downer E. M., Toomey F. B., Haushalter E.— Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1946, 62, 76.
27. Dale W. E. et al.— Science, 1963, 142, 1474; Arch. intern. pharmacodyn. et therap., 1966, 162, 40.
28. Desi J., Farkas I., Kemeny T.— Acta Physiol. Acad. Science Hungarian 1966, 30, 275.
29. Domenjoz R.— Schweiz. Med. Wschr., 1944, 74, 952.
30. Dresden D.— Nature, 1948, 162, 1000.
31. Dresden D. G. W. va Wielu Co— Arnhem. 1949, 114.
32. Eyzaguirre C., Liliental J.— Proc. Soc. Expl. Biol. a. Med., 1949, 70, 272.
33. Frazer A. C.— Ann. Rev. Pharmacol., 1967, 7, 319.
34. Green D. E.— Yale Scient. Mag., 1967, 41, 20.
35. Green D. E., Allman D. W., Bachmann E., Baum H. et al.— Biochem. a. Biophys., 1967, 119, 312.
36. Gunther F. A. et al.— Arch. of Biochem. a. Biophys., 1954, 50, 504.
37. Harlow R.— Arch. Appl. Biol., 1958, 46.
38. Holden A. B.— Ann. Appl. Biol., 1962, 50, 467.
39. Haymaker W., Ginzler A. M., Ferguson R. L.— Amer. J. med. Sci., 1946, 202, 423.
40. Matsumara R. D., O'Brien— J. Agr. Food. Chem., 1966, 14, 36; 39.
41. Myers H., Hendershoot L.— Ann. Rev. of Pharmacol., 1963, 3, 307.
42. Mullins S. J.— Science, 1955, 122, 118.
43. Nachmansohn D.— In: Chemical a. molecular basis of nerve activity. Acad. Press. N. Y.— London, 1959.
44. Narahashi I., Yamasaki T.— J. Physiol., 1960, 151, 75; 152, 122.
45. O'Brien J. a. Matsumura R.— Science, 1964, 146, 6157.
46. O'Brien J.— Ann. Rev. of Entomology. 1966, 11, 369.
47. Porter C. C. a. Stone C. A.— Ann. Rev. of Pharmacol., 1967, 7, 15.
48. Robertson J. D.— Progr. biophys., 1960, 10, 343; Protoplasma, 1967, 63, 218.
49. Roeder P. D., Weiant E. A.— J. Cell. Comp. Physiol., 1948, 32, 175.
50. Scou J. C.— Biochem. et Biophys. acta, 1957, 23, 394; 1960, 42, 6; 1962, 58, 314.
51. Schulke B.— Acta biol. med. germ., 1963, 10, 275.
52. Schwartz A., Bochelard H. S., Mellwain H.— Biochem. J., 1962, 84, 626.
53. Sjostrand F. S.— J. Ultr. res., 1963, 9, 561; Protoplasma, 1967, 63, 248.
54. Smith M. J., Stolman B. F.— U. S. Public Health Rep., 1944, 59, 984.
55. Tripod J.— Arch. int. pharmacol., 1947, 74, 343.
56. Velbinger H. H.— Die Pharmazie, 1947, 6, 268.
57. Wayland, Hayes J.— Ann. Rev. Pharm. Polo Alto, 1965, 5, 27.
58. Weiant E. A.— Ann. Entomol. Soc. America, 1955, 48, 489.
59. Welsh J. H. a. Gordon H. T.— J. Cell. Comp. Physiol., 1947, 30, 147.
60. Woodard A. A., Nelson H. O., Calvery— J. Pharm. exp. Ther., 1944, 82, 152.
61. Yamasaki T. a. Ishii T.— Botyu-Kagaku, 1954, 19, 1.
62. Yamasaki T., Narahashi T.— Botyu-Kagaku, 1957, 22, 296; 305.

Надійшла до редакції
15.V 1968 р.