

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.86>

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ НООПЕПТА НА ВОЗБУДИМОСТЬ НЕЙРОНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ

Научная статья

Мурзина Г.Б.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-4061-3501;

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (gbmurzina[at]mail.ru)

Аннотация

Работа посвящена изучению воздействия на нервную систему ноопепта, одного из ноотропных препаратов. Исследуются механизмы, лежащие в основе возникновения колокообразного вида дозозависимой кривой входящего ацетилхолинового тока при изменении концентрации ноопепта в диапазоне 10^{-11} – 10^{-9} М. На основании предложенной модели динамики ацетилхолиновых рецепторов анализируются схемы возможных процессов с участием протеинфосфатазы 2А и обсуждаются соответствующие этим схемам экспериментальные данные. Определены возможные мишени опосредованного воздействия ноопепта, как ингибитора протеинфосфатазы 2А, из которых следует необходимость учета выявленного эффекта низких концентраций препарата для человека.

Ключевые слова: ноопепт, протеинфосфатаза 2А, ацетилхолиновые рецепторы, депрессия ацетилхолинового тока.

INFLUENCE OF LOW CONCENTRATIONS OF NOOPEPT ON EXCITABILITY OF THE NEURONAL MEMBRANE OF THE VINEYARD SNAIL

Research article

Murzina G.B.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-4061-3501;

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (gbmurzina[at]mail.ru)

Abstract

This work is dedicated to the study of the effect of noopept, one of the nootropic drugs, on the nervous system. The mechanisms underlying the occurrence of a bell-shaped type of the dose-dependent curve of the incoming acetylcholine current when the noopept concentration changes in the range of 10^{-11} – 10^{-9} М are examined. On the basis of the proposed model of acetylcholine receptor dynamics, the schemes of possible processes involving proteinphosphatase 2A are analysed and the experimental data corresponding to these schemes are discussed. Possible targets of noopept mediated effects as an inhibitor of proteinphosphatase 2A are defined, from which it is necessary to take into account the detected effect of low concentrations of the drug for humans.

Keywords: noopept, proteinphosphatase 2A, acetylcholine receptors, acetylcholine current depression.

Введение

В настоящее время в регулировании ряда когнитивных процессов (таких как внимание, обучение, память и др.) широко используется один из ноотропный препарат – ноопепт. Профиль активности ноопепта в целом сходен с таковым для другого распространенного препарата – пирацетама (дипептидным аналогом которого он является), но активность ноопепта проявляется в дозах значительно меньших. Поэтому выяснение механизмов его воздействия на нервную систему является одной из задач изучения влияния лекарственных препаратов на живой организм.

Как показали исследования, этот препарат преимущественно влияет на процессы, связанные с долговременными изменениями в нейронах [1], уменьшает фосфорилирование тау-белков и ослабляет апоптоз [2]. Также ноопепт может взаимодействовать с находящимися на мембране нейронов специфическими местами связывания [3], а в диапазоне концентраций 10^{-11} – 10^{-9} М увеличивает амплитуду деполяризации на микроапликацию ацетилхолина (АХ) у нейронов виноградной улитки [4]. Проведенные нами ранее исследования воздействия различных концентраций ноопепта на входящий АХ-ток на командных нейронах виноградной улитки выявили усиление АХ-тока при концентрациях препарата в области 0.1–10 нМ [5]. Дозозависимая кривая имеет колоколообразный вид с достижением максимального значения при концентрации препарата 1нМ. На основании расчетов, выполненных с помощью математической модели, было высказано предположение, что колоколообразный вид дозовой кривой может являться следствием влияния ноопепта или на сами никотиновые АХ-рецепторы, или на внутриклеточные процессы, приводящие к увеличению на мембране количества АХ-рецепторов. Дальнейшая конкретизация механизмов холинопозитивного воздействия препарата была осуществлена по средствам анализа амплитуды вызванного АХ-тока с помощью математической модели, описывающей основные процессы возникновения АХ-тока: диффузию медиатора, переход рецепторов в открытое состояние при взаимодействии с медиатором, десенситизацию рецепторов [6]. Исследования показали, что ноопепт может влиять на увеличение количества АХ-рецепторов на мембране нейронов в результате действия на процессы эндо/экзоцитоза рецепторов. При исследовании воздействия препарата на депрессию вызванного входящего АХ-тока на командных нейронах виноградной улитки было обнаружено, что при концентрации ноопепта 1нМ наблюдалось усиление депрессии [7]. Сравнение характеристик смоделированной кривой при концентрации ноопепта

1нМ с характеристиками ранее полученных экспериментальных кривых депрессии АХ-тока при воздействии различных ингибиторов позволило выделить кривую, соответствующую смоделированной по характеру поведения, скорости выработки и уровню депрессии (с учетом разброса значений). Такой кривой оказалась кривая депрессии АХ-тока, полученная при воздействии эндотала, специфического ингибитора протеинфосфатазы 2А (PP2A) [8]. На основании соответствия кривых было сделано предположение о возможном ингибировании ноопептом PP2A.

Согласно существующим экспериментальным данным PP2A влияет на многие внутриклеточные процессы в клетке. Поскольку взятые для исследования на командных нейронах виноградной улитки концентрации препарата актуальны также для человека – в диапазоне концентраций ноопепта 0.01нМ–10мкМ наблюдается увеличение жизнеспособности нейронов гиппокампа [9], то необходима дальнейшая конкретизация механизмов влияния ноопепта, связанных с активностью этой протеинфосфатазы.

Методы и принципы исследования

Анализ литературных данных о влиянии PP2A на процессы эндо- и экзоцитоза рецепторов позволяет выделить ключевые процессы, ответственные за формирование экспериментальной колокообразной кривой, а расчеты, произведенные с помощью математической модели этих процессов, уточнить сделанные предположения. Общая схема динамики рецепторов (переход во внутриклеточное пространство с мембраны и обратно) с участием PP2A, составленная на основании имеющихся данных (которые обсуждаются далее), представлена на рисунке 1.

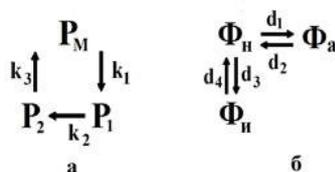


Рисунок 1 - Общая схема примембранной динамики рецепторов (а) и активации PP2A (б)
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.86.1>

Примечание: где P_m - количество рецепторов на мембране; P_1 - количество рецепторов в везикулах, транспортируемых с мембраны; P_2 - количество рецепторов в везикулах, транспортируемых на мембрану; Φ_n , Φ_a , Φ_n - неактивное, активное и ингибированное состояния PP2A, соответственно; k_1 , k_2 , k_3 , d_1 , d_2 , d_4 - константы скорости перехода между различными состояниями рецепторов и протеинфосфатазы, соответственно, а d_3 зависит от количества ингибитора N

Система дифференциальных уравнений, описывающая эту схему, с учетом процессов активации и ингибирования PP2A имеет следующий вид:

$$dP_M/dt = k_3 \times P_2 - k_1 \times P_M$$

$$dP_1/dt = k_1 \times P_M - k_2 \times P_1$$

$$dP_2/dt = k_2 \times P_1 - k_3 \times P_2$$

$$d\Phi_a/dt = d_1 \times \Phi_n - d_2 \times \Phi_a$$

$$d\Phi_n/dt = d_3 \times \Phi_n - d_4 \times \Phi_n$$

$$d\Phi_n/dt = d_2 \times \Phi_a + d_4 \times \Phi_n - (d_1 + d_3) \times \Phi_n$$

В случае, когда суммарное количество рецепторов в рассматриваемом объеме не изменяется, т.е. $P_M + P_1 + P_2 = P_0$ (рассматриваемый отрезок времени меньше времени синтеза рецепторов и их доставки) и аналогично $\Phi_n + \Phi_a + \Phi_n = \Phi_0$, и $dQ/dt = 0$ ($Q = P_M, P_1, P_2, \Phi_a, \Phi_n, \Phi_n$), т.е. в стационарном случае, соответствующем рассматриваемым экспериментам, $P_a = P_0 / (1 + k_1/k_3 + k_1/k_2)$ и $\Phi_a = \Phi_0 / (1 + (1 + d_3/d_4) \times d_2/d_1)$, где $d_3 = d_3^0 \times N$, N – количество ингибитора. Поскольку в приведенной схеме 1А рассматриваются возможные процессы с участием PP2A (Φ_a в модели), то в случае зависимости констант перехода между различными состояниями k_1 , k_2, k_3 от Φ_a : $k_1 = k_1^0 \times (1 + a \times \Phi_a)$, $k_2 = k_2^0 \times (1 + g \times \Phi_a)$, $k_3 = k_3^0 \times (1 + b \times \Phi_a)$. Такая зависимость k_1 и k_3 от Φ_a позволяет учитывать возможность транспортировки везикул с рецепторами из и на мембрану без участия PP2A, а k_2 от Φ_a отражает данные о роли PP2A в дефосфорилировании рецепторов, находящихся на везикулах, после чего осуществляется их экзоцитоз.

Поскольку в наших исследованиях по воздействию ноопепта на депрессию вызванного входящего АХ-тока на командных нейронах виноградной улитки рассматривалось нормированное отношение тока (тока при наличии ноопепта к току в контроле) и полагалось, что входящий ток пропорционален количеству рецепторов, находящихся на мембране [7], в дальнейших расчетах также рассматривалось нормированное отношение $R_a(N)$ – количества рецепторов на мембране при наличии ноопепта к $P_a(0)$ – количеству рецепторов на мембране без воздействия ингибитора PP2A (Φ_a). Таким образом, рассматривается отношение $R(N) = P_a(N)/P_a(0) = G(0)/G(N)$, где

$$G(0) = 1 + g_1 \times (1 + a \times \Phi_a(0)) / (1 + b \times \Phi_a(0)) + g_2 \times (1 + a \times \Phi_a(0)) / (1 + g \times \Phi_a(0))$$

$$G(N) = 1 + g_1 \times (1 + a \times \Phi_a(N)) / (1 + b \times \Phi_a(N)) + g_2 \times (1 + a \times \Phi_a(N)) / (1 + g \times \Phi_a(N))$$

$$\Phi_a(0) = \Phi_0 / (1 + d_2/d_1)$$

$$\Phi_a(N) = \Phi_0 / (1 + (1 + d_3^0 \times N / d_4) \times d_2/d_1)$$

$$g_1 = k_1^0 / k_3^0, \quad g_2 = k_1^0 / k_2^0.$$

Зависимость $\Phi_a(N)$ – обратно пропорциональная и при возрастании N $\Phi_a(N)$ монотонно уменьшается. Зависимость полученного отношения $R(N)$ от концентрации ингибитора рассматривалась при его воздействии на разные стадии изменения состояний рецепторов. В случае существования влияния ингибитора на константу скорости переход между состояниями рецепторов, полагалось, что для этой стадии $\Phi_a = \Phi_a(N)$, а для остальных – $\Phi_a = \Phi_a(0)$.

Основные результаты

Была проанализированы зависимости $R(N)$ для всех возможных сочетаний влияния ингибитора на k_1, k_2, k_3 . Результаты вычислений представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Зависимость отношения $R(N)$ от концентрации ингибитора

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.86.2>

Переходы с участием PP2A	Вид констант переходов при воздействии ингибитора	Зависимость количества мембранных рецепторов от концентрации ингибитора – $R(N)$	Вид переменных в зависимости $R(N)$ от констант переходов, описанных в модели	Поведение функции $R(N)$
из P_M в P_1	$k_1 = k_1^0 \times (1 + a \times \Phi_0 / (1 + d^* \times N))$ $d^* = d_2 / d_1$ $d^{**} = d_3^0 / d_4$	$F \times (1 - h_1 / (N + h_2))$	$F = G(0) / (1 + g_1 + g_2)$ $h_1 = a \times \Phi_0 / ((d^* \times d^{**}) \times (1 + g_1 + g_2))$ $h_2 = (1 + d^*) / (d^* \times d^{**}) + h_1$	при увеличении N $R(N)$ монотонно возрастает
из P_1 в P_2 или из P_2 в P_M	$k_2 = k_2^0 \times (1 + g \times \Phi_0 / (1 + d^* \times N))$ или $k_3 = k_3^0 \times (1 + b \times \Phi_0 / (1 + d^* \times N))$ $d^* = d_2 / d_1$ $d^{**} = d_3^0 / d_4$	$F \times (1 + h_3 / (N + h_4))$ $F \times (1 + h_5 / (N + h_6))$	$F = G(0) / (1 + g_1 + g_2)$ $h_3 = a \times \Phi_0 \times g_2 / ((d^* \times d^{**}) \times (1 + g_1 + g_2))$ $h_4 = (1 + d^*) / (d^* \times d^{**}) + h_3 \times (1 + g_1) / g_2$ $h_5 = a \times \Phi_0 \times g_1 / ((d^* \times d^{**}) \times (1 + g_1 + g_2))$ $h_6 = (1 + d^*) / (d^* \times d^{**}) + h_5 \times (1 + g_2) / g_1$	в обоих случаях при увеличении N $R(N)$ монотонно убывает
из P_M в P_1 и из P_2 в P_M или из P_M в P_1 , далее из P_1 в P_2 или из P_1 в P_2 , далее из P_2 в P_M или из P_M в P_1 , далее из P_1 в P_2 , далее из P_2 в P_M	вид k_1 и k_3 представлен выше вид k_1 и k_2 представлен выше вид k_2 и k_3 представлен выше вид k_1, k_2 и k_3 представлен выше	во всех этих случаях зависимость имеет вид $F \times (N^2 + a_1 \times N + a_2) / (N^2 + b_1 \times N + b_2)$	Коэффициенты a_1, a_2, b_1, b_2 зависят от $k_1, k_2, k_3, d_1, d_2, d_4, d_3^0$	При определенных значениях коэффициентов a_1, a_2, b_1, b_2 во всех этих случаях имеет колокообразный вид

Как следует из представленных результатов вычислений, зависимость $R(N)$ имеет колокообразный вид (аналогичный экспериментальной кривой) в случаях влияния ингибитора PP2A на следующие процессы:

- 1) эндоцитоз и экзоцитоз рецепторов;
- 2) эндоцитоз рецепторов и их дефосфорилирование в примембранных везикулах;
- 3) дефосфорилирование рецепторов в примембранных везикулах и их экзоцитоз;
- 4) на транспортные процессы рецепторов и их дефосфорилирование.

Таким образом, в случае ингибирования ноопептом PP2A, она должна играть существенную роль в этих процессах.

Обсуждение

Рассмотрим имеющиеся экспериментальные данные, позволяющие уточнить мишени PP2A в процессах эндоцитоза и экзоцитоза рецепторов, их транспортировки и трансформации в примембранных везикулах.

Как эндоцитоз лиганд-рецепторного комплекса с поверхности плазматической мембраны, так и их транспорт к поверхности плазматической мембраны осуществляются в везикулах. Было показано, что фосфорилирование b2-адаптина коррелирует с ингибированием клатрин-опосредованного эндоцитоза рецепторов, а его дефосфорилирование осуществляется PP2A [10]. Следовательно, ингибирование PP2A будет приводить к возрастанию уровня фосфорилирования b2-адаптина, уменьшению эндоцитоза рецепторов и к увеличению их количества на мембране.

Влияние PP2A на экзоцитоз рецепторов может осуществляться вследствие ее воздействия на комплекс экзоцитоза, участвующий в направлении транспорта везикул к определенным местам мембраны и стыковке с ней. Полученные экспериментальные данные [11] позволяют предположить, что именно PP2A ответственна за дефосфорилирование субъединицы Sec5 экзоцитоза необходимой для последующей фазы слияния везикулы с плазматической мембраной. PP2A может дефосфорилировать t-SNARE (SNAP-25), являющийся одним из белков комплекса SNARE, который, как было показано, участвует в процессе слияния мембран везикул в случае синаптического выброса [12].

Транспорт везикул внутри нервных клеток к их периферии и вдоль мембраны осуществляется миозином V по примембранному актиновому цитоскелету [13]. Как следует из экспериментов с гладкомышечной тканью, длительное (тоническое) сокращение миоцита связано с уменьшением в несколько раз скорости диссоциации мостика миозина с актиновой нитью, если он не подвергается дефосфорилированию [14]. Одним из основных регуляторных факторов MLCP (фосфатазы легких цепей миозина) является CPI17, фосфорилирование которого ингибирует ее активность, что приводит к усилению сокращения гладких мышц, а дефосфорилирование CPI17 PP2A вызывает их расслабление. Таким образом, ингибирование PP2A вызовет уменьшение скорости примембранной транспортировки везикул к рецепторам.

Наличие в модели двух разных внутриклеточных состояний рецепторов (P_1 и P_2) отражает существование в везикулярной фракции рецепторов в фосфорилированном и дефосфорилированном состояниях, поскольку рецепторы на плазматической мембране более фосфорилированы, чем в примембранной фракции, и PP2A дефосфорилирует находящиеся в эндосомах рецепторы при увеличении pH внутри везикул, что способствует возврату рецепторов на плазматическую мембрану [15]. Известно, что PP2A участвует в дефосфорилировании G-белок-связанных рецепторов на этапе их рециклирования [16], в частности рециркуляция mGluR5 полностью зависит от активности PP2A [17]. В ресенситизации гистаминовых H2-рецепторов в COS7-трансфицированных клетках дефосфорилирование PP2A является решающим этапом, поскольку ингибирование PP2A подавляет восстановление гистаминовых H2-рецепторных мембранных сайтов [18].

Таким образом, поскольку во всех рассматриваемых процессах транспортировки и изменения состояния рецепторов (Таблица 1) существуют мишени PP2A, то наиболее вероятной является схема динамики AX-рецепторов, учитывающая опосредованное воздействие ноопепта на все скорости перехода между различными состояниями рецепторов (представленные на рисунке 1). Однако, поскольку константы скоростей реакций ряда рассматриваемых биохимических процессов с участием PP2A точно не определены, без дальнейших экспериментальных исследований исключить возможность представленных (в Таблице 1) других схем динамики AX-рецепторов, когда зависимость $R(N)$ имеет колокообразный вид, нельзя.

Заключение

Нахождение мишеней опосредованного воздействия ноопепта (как ингибитора PP2A) в результате проведенных вычислений и имеющихся экспериментальных данных позволит при воздействии на эти мишени специфических ингибиторов уточнить, какие из них в большей степени подвержены такому воздействию, и является ли действительно ноопепт ингибитором PP2A. Ответ на этот вопрос достаточно важен, поскольку PP2A является одним из наиболее распространенных ферментов в головном мозге, и в случае воздействия ноопепта на аналогичные процессы у человека это необходимо учитывать при уменьшении концентрации принимаемого препарата.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Ostrovskaya R.U. Noopept Stimulates the Expression of NGF and BDNF in Rat Hippocampus / R.U. Ostrovskaya, J.V. Vahitova, M.H. Salimgareeva [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2008. — 14(2). — P. 334–337.
2. Ostrovskaya R.U. Neuroprotective Effect of Novel Cognitive Enhancer Noopept on AD-related Cellular Model Involves the Attenuation of Apoptosis and Tau Hyperphosphorylation / R.U. Ostrovskaya, Y.V. Vakhitova, U.Sh. Kuzmina [et al.] // J.Biom.Sci. — 2014. — 2. — P. 74.

3. Гудашева Т.А. Стратегия создания дипептидных нейропсихотропных лекарственных препаратов / Т.А. Гудашева, А.П. Сколдинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — 66(2). — С. 15–19.
4. Островская Р.У. Поведенческий и электрофизиологический анализ холино-позитивного действия ноотропногацил-пролин дипептида, ГВС-111 / Р.У. Островская, Т.Х. Мирзоев, Ф.А. Фирова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — 64 (2). — С. 11–14.
5. Разумовская М.А. Модуляция ноопептом и пирацетамом никотиновых рецепторов нейронов виноградной улитки / М.А. Разумовская, Г.Б. Мурзина, Р.У. Островская [и др.] // Журн.высш.нервн. деят. — 2018. — 68 (4). — С. 537–548.
6. Мурзина Г.Б. Модуляция ноопептом вызванного ацетилхолином входящего тока в нейронах виноградной улитки / Г.Б. Мурзина, А.С. Пивоваров // Биофизика. — 2019. — 64 (3). — С. 507–514.
7. Пивоваров А.С. Влияние ноопепта и пирацетама на депрессию вызванного ацетилхолином тока в командных нейронах виноградной улитки / А.С. Пивоваров, Г.Б. Мурзина, Н.В. Васильева // Журн. высш. нервн. деят. — 2020. — 70 (1). — С. 125–132.
8. Пивоваров А.С. Роль серин/треониновых и тирозиновых протеинфосфатаз командных нейронов виноградной улитки на клеточном аналоге привыкания / А.С. Пивоваров, Г.Б. Мурзина, М.С. Третьякова [и др.] // Журн.высш.нервн.деят. — 2013. — 63 (2). — С. 256–268.
9. Antipova T.A. Dipeptide Piracetam Analogue Noopept Improves Viability of Hippocampal HT-22 neurons in the Glutamate Toxicity Model / T.A. Antipova, S.V. Nikolaev, P.U. Ostrovskaya [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2016. — 161 (1). — P. 58–60.
10. Lauritsen J.P.H. L2-Adaptin is Constitutively De-phosphorylated by Serine/Threonine Protein Phosphatase PP2A and Phosphorylated by a Staurosporine-sensitive Kinase / J.P.H. Lauritsen, C. Menne, J. Kastrup [et al.] // Bioch.Bioph.Acta. — 2000. — 1497. — P. 297-307.
11. Jiu Y. par-1, Atypical pkc, and PP2A/B55 sur-6 Are Implicated in the Regulation of Exocyst-Mediated Membrane Trafficking in *Caenorhabditis elegans* / Y. Jiu, K. Hasygar, L. Tang [et al.] // G3 (Bethesda). — 2014. — 4(1). — P. 173–183.
12. Iida Y. Protein Phosphatase 2A Dephosphorylates SNAP-25 through Two Distinct Mechanisms in Mouse Brain Synaptosomes / Y. Iida, S. Yamamori, M. Itakura [et al.] // Neur.Res. — 2013. — 75(3). — P. 184-189.
13. Rudolf R. The Role of Myosin V in Exocytosis and Synaptic Plasticity / R. Rudolf, C.M. Bittins, H-H. Gerdes // J.Neuroch. — 2011. — 116(2). — P. 177-191.
14. Niiro N. Agonist-induced Changes in the Phosphorylation of the Myosin-binding Subunit of Myosin Light Chain Phosphatase and CPI17, Two Regulatory Factors of Myosin Light Chain Phosphatase, in Smooth Muscle / N. Niiro, Y. Koga, M. Ikebe // Biochem J. — 2003. — 369(1). — P.117-28.
15. Krueger K.M. The Role of Sequestration in G Protein-coupled Receptor Resensitization / K.M. Krueger, Y. Daaka, J.A. Pitcher [et al.] // J. Biol. Chem. — 1997. — 272(1). — P. 5–8.
16. Luttrell L.M. The Role of Beta-arrestins in the Termination and Transduction of G-protein-coupled Receptor Signals / L.M. Luttrell, R.J. Lefkowitz // J. Cell Sci. — 2002. — 115(3). — P. 455–465.
17. Pandey S. Metabotropic Glutamate Receptor 1 Recycles to the Cell Surface in Protein Phosphatase 2A-dependent Manner in Non-neuronal and Neuronal Cell Lines / S. Pandey , P.K. Mahato, S. Bhattacharyya // J.Neurochem. — 2014. — 131(5). — P. 602-14.
18. Fernandez N. Histamine H2 Receptor Trafficking: Role of Arrestin, Dynamin, and Clathrin in Histamine H2 Receptor Internalization / N. Fernandez, F. Monczor, A. Baldi [et al.] // Mol. Pharmacol. — 2008. — 74(4). — P. 1109–1118.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Ostrovskaya R.U. Noopept Stimulates the Expression of NGF and BDNF in Rat Hippocampus / R.U. Ostrovskaya, J.V. Vahitova, M.H. Salimgareeva [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2008. — 14(2). — P. 334–337.
2. Ostrovskaya R.U. Neuroprotective Effect of Novel Cognitive Enhancer Noopept on AD-related Cellular Model Involves the Attenuation of Apoptosis and Tau Hyperphosphorylation / R.U. Ostrovskaya, Y.V. Vakhitova, U.Sh. Kuzmina [et al.] // J.Biom.Sci. — 2014. — 2. — P. 74.
3. Gudasheva T.A. Strategiya sozdaniya dipeptidnyh nejropsihotropnyh lekarstvennyh preparatov [Strategy for the Creation of Dipeptide Neuropsychotropic Drugs] / T.A. Gudasheva, A.P. Skoldinov // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]. — 2003. — 66(2). — P. 15–19 [in Russian].
4. Ostrovskaya R.U. Povedencheskij i elektrofiziologicheskij analiz holino-pozitivnogo dejstviya nootropnogoacil-prolin dipeptida, GVS-111 [Behavioral Electrophysiological Analysis of the Galina-positive Effect of Nootropic Acetyl-proline Dipeptide, GVS-111] / R.U. Ostrovskaya, T.H. Mirzoev, F.A. Firova [et al.] // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]. — 2001. — 64 (2). — P. 11–14 [in Russian].
5. Razumovskaya M.A. Modulyaciya noopeptom i piracetamom nikotinovyh receptorov nejronov vinogradnoj ulitki [Modulation of Nicotine Receptors of Grape Snail Neurons by Noopept and Piracetam] / M.A. Razumovskaya, G.B. Murzina, R.U. Ostrovskaya [et al.] // ZHurn.vyssh.neravn. deyat. [Journal of Higher Nervous Activity] — 2018. — 68 (4). — P. 537–548 [in Russian].
6. Murzina G.B. Modulyaciya noopeptom vyzvannogo acetilholinom vkhodyashchego toka v nejronah vinogradnoj ulitki [Noopept Modulation of Acetylcholine-induced Incoming Current in Grape Street Neurons] / G.B. Murzina, A.S. Pivovarov // Biofizika [Biophysics]. — 2019. — 64 (3). — P. 507–514 [in Russian].
7. Pivovarov A.S. Vliyanie noopepta i piracetama na depressiyu vyzvannogo acetilholinom toka v komandnyh nejronah vinogradnoj ulitki [The Effect of Noopept and Piracetam on Depression of Acetylcholine-induced Current in the Command Neurons of the Grape Snail] / A.S. Pivovarov, G.B. Murzina, N.V. Vasil'eva // ZHurn.vyssh.neravn. deyat. [Journal of Higher Nervous Activity] — 2020. — 70 (1). — P. 125–132 [in Russian].

8. Pivovarov A.S. Rol' serin/treoninovyh i tirozinovyh proteinfosfataz komandnyh neyronov vinogradnoj ulitki na kletochnom analoge privykaniya [The Role of Serine/Threonine and Tyrosine Protein Phosphatases of Grape Snail Command Neurons on the Cellular Analogue of Addiction] / A.S. Pivovarov, G.B. Murzina, M.S. Tret'yakova [et al.] // ZHurn.vyssh.nervn. deyat. [Journal of Higher Nervous Activity]. — 2013. — 63 (2). — P. 256–268 [in Russian].
9. Antipova T.A. Dipeptide Piracetam Analogue Noopept Improves Viability of Hippocampal HT-22 neurons in the Glutamate Toxicity Model / T.A. Antipova, S.V. Nikolaev, P.U. Ostrovskaya [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2016. — 161 (1). — P. 58–60.
10. Lauritsen J.P.H. L2-Adaptin is Constitutively De-phosphorylated by Serine/Threonine Protein Phosphatase PP2A and Phosphorylated by a Staurosporine-sensitive Kinase / J.P.H. Lauritsen, C. Menne, J. Kastrop [et al.] // Bioch.Bioph.Acta. — 2000. — 1497. — P. 297-307.
11. Jiu Y. par-1, Atypical pkc, and PP2A/B55 sur-6 Are Implicated in the Regulation of Exocyst-Mediated Membrane Trafficking in *Caenorhabditis elegans* / Y. Jiu, K. Hasygar, L. Tang [et al.] // G3 (Bethesda). — 2014. — 4(1). — P. 173–183.
12. Iida Y. Protein Phosphatase 2A Dephosphorylates SNAP-25 through Two Distinct Mechanisms in Mouse Brain Synaptosomes / Y. Iida, S. Yamamori, M. Itakura [et al.] // Neur.Res. — 2013. — 75(3). — P. 184-189.
13. Rudolf R. The Role of Myosin V in Exocytosis and Synaptic Plasticity / R. Rudolf, C.M. Bittins, H-H. Gerdes // J.Neuroch. — 2011. — 116(2). — P. 177-191.
14. Niiro N. Agonist-induced Changes in the Phosphorylation of the Myosin-binding Subunit of Myosin Light Chain Phosphatase and CPI17, Two Regulatory Factors of Myosin Light Chain Phosphatase, in Smooth Muscle / N. Niiro, Y. Koga, M. Ikebe // Biochem J. — 2003. — 369(1). — P.117-28.
15. Krueger K.M. The Role of Sequestration in G Protein-coupled Receptor Resensitization / K.M. Krueger, Y. Daaka, J.A. Pitcher [et al.] // J. Biol. Chem. — 1997. — 272(1). — P. 5–8.
16. Luttrell L.M. The Role of Beta-arrestins in the Termination and Transduction of G-protein-coupled Receptor Signals / L.M. Luttrell, R.J. Lefkowitz // J. Cell Sci. — 2002. — 115(3). — P. 455–465.
17. Pandey S. Metabotropic Glutamate Receptor 1 Recycles to the Cell Surface in Protein Phosphatase 2A-dependent Manner in Non-neuronal and Neuronal Cell Lines / S. Pandey, P.K. Mahato, S. Bhattacharyya // J.Neurochem. — 2014. — 131(5). — P. 602-14.
18. Fernandez N. Histamine H2 Receptor Trafficking: Role of Arrestin, Dynamin, and Clathrin in Histamine H2 Receptor Internalization / N. Fernandez, F. Monczor, A. Baldi [et al.] // Mol. Pharmacol. — 2008. — 74(4). — P. 1109–1118.