

УДК 577.3

МОДУЛЯЦИЯ НООПЕПТОМ ВЫЗВАННОГО АЦЕТИЛХОЛИНОМ ВХОДЯЩЕГО ТОКА В НЕЙРОНАХ ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ

© 2019 г. Г.Б. Мурзина, А.С. Пивоваров*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а

E-mail: gbmurzina@mail.ru

*Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Ленинские горы, 1/12

E-mail: as_pivovarov@mail.ru

Поступила в редакцию 23.01.2019 г.

После доработки 23.01.2019 г.

Принята к публикации 04.02.2019 г.

Возможные причины обнаруженного позитивного модулирующего воздействия ноопепта (в диапазоне концентраций 0,1–10 нМ) на амплитуду вызванного ацетилхолином входящего тока анализируются с помощью разработанной математической модели. Согласно результатам вычислений совпадение расчетной и экспериментальной кривых тока имеет место при увеличении количества никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на мембране нейрона или изменении эффективности мускариновых ацетилхолиновых рецепторов.

Ключевые слова: ноопепт, ацетилхолиновые рецепторы, математическая модель.

DOI: 10.1134/S0006302919030116

Ноопепт – этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина – создан в Институте фармакологии имени В.В. Закусова. Его синтез основан на оригинальной стратегии создания дипептидных лекарств [1,2]. Препарат является дипептидным аналогом пирацетама – классического ноотропа, улучшающего когнитивные функции (внимание, обучаемость, память и др.). Активность ноопепта проявляется в дозах на три порядка более низких, чем пирацетама. В настоящее время ноопепт нашел широкое применение в медицинской практике (№ ЛС-001577) при нарушениях памяти и внимания, вызванных черепно-мозговой травмой, сосудистой мозговой недостаточностью, астеническими расстройствами, особенно у больных пожилого возраста. В экспериментальной модели болезни Альцгеймера, вызванной инъекцией бета-амилоида в базальные ганглии крыс, выявлена способность ноопепта устранять проявления когнитивного дефицита [3]. Устранение ноопептом когнитивного дефицита при блокаде мускариновых и никотиновых холинорецепторов [4] и обнаруженное увеличение амплитуды ответов изолированных неидентифицированных ней-

ронов моллюска *Helix lucorum* на микроаппликацию ацетилхолина [5] вызывают необходимость дальнейшего изучения роли холинергических механизмов в реализации мнемотропного действия этого высокоактивного ноотропа.

Ранее нами было показано, что ноотропные препараты ноопепт и пирацетам изменяют амплитуду вызванного ацетилхолином входящего тока (АХ-тока) командных нейронов виноградной улитки [6]. Оба соединения проявляют холинопозитивное действие. Дозовая кривая воздействия ноопепта – колоколообразная, и усиление АХ-тока наблюдается при низких концентрациях (10^{-10} – 10^{-8} М). Величины максимальных холинопозитивных эффектов ноопепта и пирацетама (в области физиологических концентраций) одинаковы, в то время как концентрации ноотропных препаратов, при которых они достигаются, различаются на несколько порядков. Было высказано предположение о механизмах, определяющих холинопозитивное воздействие ноопепта. Однако для детализации воздействия ноопепта на ацетилхолиновые рецепторы (АХ-рецепторы) (их функциональных изменений и количества на мембране) требуется проведение сравнительного анализа характеристик вызванного АХ-тока (времени и скорости нарастания и спада тока, его

Сокращения: АХ-ток – входящий ток, вызванный ацетилхолином; АХ-рецепторы – ацетилхолиновые рецепторы.

длительности и амплитуды) в контроле и при действии ноопепта (в концентрации 1 нМ, при которой наблюдалось наибольшее увеличение АХ-тока [6]) с помощью математической модели, включающей основные характеристики функционирования рецептора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

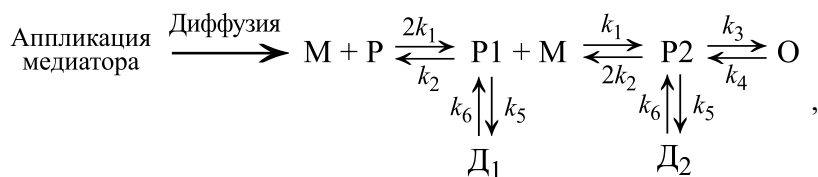
Электрофизиологические методы. Электрофизиологические эксперименты проведены на идентифицированных нейронах (ЛПа3, ЛПа2, ППа3 и ППа2) наземного моллюска (виноградной улитки *Helix lucorum*) в препарате изолированных ганглиев. Указанные нейроны вовлечены в реализацию оборонительного поведения этого моллюска [7]. Регистрировали трансмембранные токи нейронов, используя методику двухэлектродной фиксации потенциала на мембране по схеме заземления объекта на «виртуальную землю». Для этого применяли микроэлектродный усилитель MEZ-8201 и усилитель фиксации потенциала CEZ-1100 (оба прибора фирмы Nihon Kohden, Япония). Внутриклеточные острые электроды, изготовленные из стекла «пирекс» (Harvard Apparatus, США), заполняли 2М раствором ацетата калия. Ионофоретическую аппликацию АХ осуществляли постоянно с интервалом 5 мин на дорзальную поверхность сомы нейрона из стеклянной микропипетки, заполненной 1 М раствором хлорида АХ (Sigma, США).

В работе использован дипептид ноопепт (N-фенил-ацетил-L-пролил-глицина этиловый эфир), синтезированный в отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова [1]. Соединение растворяли в физиологическом растворе, 10 мкл которого вводили микрошприцем непосредственно в проточную камеру, создавая в ней нужную расчетную концентрацию (1 нМ). Мембранный потенциал клеток находился в диапазоне от -76 до -34 мВ. Потенциал фиксации выставлялся на уровне -75 мВ.

Статистические методы. Нормированные значения амплитуд АХ-токов представлены как среднее арифметическое выборки \pm стандартная ошибка среднего арифметического. Для статистической обработки использовали компьютерную программу SigmaPlot 12.3 (Systat Software Inc., США). Для сравнения результатов экспериментальной и контрольной групп был использован непараметрический Mann–Whitney Rank Sum тест или тест Стьюдента. При $p \leq 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Математическое моделирование. Анализ амплитуды вызванного АХ-тока с целью выяснения механизмов холиноPOSITивного воздействия ноопепта осуществлялся с помощью математической модели. Модель описывает основные процессы от аппликации медиатора до регистрации вызванного АХ-тока. Так, ионофоретическая аппликация медиатора (вследствие диффузии) приводит к увеличению его концентрации в области расположения нейронов. Следствием взаимодействия ацетилхолина с мембранными рецепторами является их переход в открытое состояние. Длительное воздействие ацетилхолина на рецепторы вызывает их переход в неактивное десенситизированное состояние. Общая схема этих процессов имеет следующий вид:



где М – концентрация медиатора, Р, Р₁, Р₂ – различные состояния мембранных АХ-рецепторов, способные перейти в открытое состояние, О – открытое состояние рецепторов, определяющее входящий ток, D₁ и D₂ – десенситизированное состояние рецепторов. В модели полагается, что в десенситизированное состояние возможен переход рецепторов как из состояния Р₁, так и Р₂ [8]. Согласно схеме, рецепторы взаимодействуют с двумя молекулами ацетилхолина с одинаковой скоростью [9]. Коэффициент «2» в схеме является

стандартным статистическим фактором, отражающим наличие димера. Аналогичным образом определяются и константы диссоциации k_2 , k_3 и k_4 – константы скорости открытия и закрытия рецепторных каналов соответственно. В модели полагается, что входящий АХ-ток зависит от количества рецепторов в открытом состоянии. Схема перехода между различными состояниями АХ-рецепторов является отражением общепринятой схемы таких переходов [10]. Дифференциальные уравнения (1) – (7) описывают процессы этой схемы:

$$\frac{\partial M(r,t)}{\partial t} = D \cdot \left(\frac{\partial^2 M(r,t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial M(r,t)}{\partial r} \right) \quad (1)$$

$$dP_1/dt = 2k_1MP - (k_1 + k_2 + k_5) \cdot P_1 + 2k_2P_2 + k_6I_1 \quad (2)$$

$$dP_2/dt = k_1MP_1 - (2k_2 + k_3 + k_5) \cdot P_2 + k_4O + k_6I_2 \quad (3)$$

$$dO/dt = k_3P_2 - k_4O \quad (4)$$

$$dI_1/dt = k_5P_1 - k_6I_1 \quad (5)$$

$$dI_2/dt = k_5P_2 - k_6I_2 \quad (6)$$

$$P + P_1 + P_2 + O + I_1 + I_2 = P_0, \quad (7)$$

где I_1 и I_2 – количество десенситизированных рецепторов в состояниях D_1 и D_2 соответственно, P_0 – суммарное количество рецепторов на мембране нейрона. Для описания диффузии медиатора использовали стандартное уравнение диффузии в сферических координатах, где r – расстояние от места расположения кончика ионофоретической пипетки с медиатором, $t = 0$ – начало аппликации медиатора, D – коэффициент диффузии медиатора (полагался независимым от r и t). Решение уравнения (1) рассматривали при начальном условии $M(r,0) = M_0 \cdot \delta(r)$ (где M_0 – количество апплицированного медиатора, $\delta(r)$ – дельта-функция) и граничным условием $M(\infty,t) = 0$. Вызванный ацетилхолином входящий ток $I_{AX}(t) = kof \cdot O(t)$. Значения всех параметров модели представлены в табл. 1.

Решение системы дифференциальных уравнений осуществлялось путем отдельного решения уравнения диффузии медиатора (1) и системы уравнений (2-7), описывающей изменения состояний рецепторов при взаимодействии с медиатором. Это было сделано с целью выяснения процессов, определяющих профиль (временные характеристики и амплитуда) вызванного АХ-тока нейронов в проведенных экспериментах. При этом полагали, что взятое для упрощения вычислений граничное условие $M(\infty,t) = 0$ (в экспериментах камера, в которую помещали ганглии улитки, имеет конечный размер) и изменение ко-

личества медиатора в растворе (вследствие его взаимодействия с рецепторами) не оказывают существенного влияния на результаты вычислений. Тогда фундаментальное решение уравнения (1), позволяющее вычислить концентрацию медиатора $M(t)$ на расстоянии $r = R$ от места его аппликации до нейронов, имеет следующий вид:

$$M(t) = \frac{M_0}{(\sqrt{4\pi Dt})^3} \cdot \exp\left(-\frac{R^2}{4Dt}\right) \quad (8)$$

Если уравнения (2) и (3) разделить на параметр k_2 , а уравнение (4) – на k_6 , то получится система уравнений вида:

$$\begin{cases} \varepsilon \frac{dx_m}{dt} = F_m(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N), \\ \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, \dots, x_N), \end{cases}$$

где $m + p = N$ – количество дифференциальных уравнений системы, а m – количество уравнений, содержащих малый параметр ε . Тогда по теореме Тихонова [11] решение такой системы сводится к решению системы уравнений вида:

$$\begin{cases} F_m(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, x_N) = 0, & m = 1, \dots, r \\ \frac{dx_p}{dt} = F_p(x_1, x_2, \dots, x_r, x_{r+1}, x_N) = 0, & p = r + 1, \dots, N. \end{cases}$$

В результате всех преобразований решение дифференциальных уравнений (1) – (7) с учетом соотно-

шения $k_5 \ll k_2$ (табл. 1) и обозначений $k_d = k_2/k_1$, $k_0 = k_4/k_3$ сводится к решению системы уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dI_1}{dt} = k_5 \frac{k_d}{M(t)} \cdot \left(2k_0 O - \frac{k_6}{k_2} \right) - k_6 I_1, \\ \frac{dI_2}{dt} = k_5 k_0 O - k_6 I_2, \\ O = \frac{\frac{2M(t)}{k_d} P_0 - \left(\frac{2M(t)}{k_d} - \frac{k_6}{k_2} \right) I_1 - \left(\frac{2M(t)}{k_d} - \left(\frac{k_d}{M(t)} + 3 \right) \frac{k_6}{k_2} \right) I_2}{\frac{2M(t)}{k_d} + 2k_0 \left(2 + \frac{k_d}{M(t)} + \frac{M(t)}{k_d} \right)}, \end{cases}$$

Решение системы уравнений с учетом полученного решения для $M(t)$ (8) осуществляли методом Рунге–Кутты с шагом $\Delta t = 0,01$ с. При моделировании вызванного АХ-тока соответствие расчетного тока экспериментальному рассматри-

вали по таким критериям, как начальная скорость подъема токовой кривой, время достижения и величина максимальной амплитуды тока, скорость его спада. Это достигалось путем вариации таких параметров модели как R и kof , по-

Таблица 1. Значения констант скоростей, которые были использованы при моделировании вызванного ацетилхолином входящего тока

Параметр	Значение	Ссылки
D	$7,6 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2 \text{ с}^{-1}$	[15]
M_0	$5 \cdot 10^{-8} \text{ моль}$	Расчетная величина *
R	0,02 см	Экспериментальная усредненная величина
k_1	$3 \cdot 10^7 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$	[9]
k_2	10^4 с^{-1}	[9]
k_3	$2 \cdot 10^4 \text{ с}^{-1}$	[9]
k_4	$5 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$	[9]
k_5	$0,44 \text{ с}^{-1}$	[16]
k_6	$0,008 \text{ с}^{-1}$	[16]
P_0	10^7	Расчетная величина **
kof	$1,08 \cdot 10^{-5} \text{ нА}$	Расчетная величина ***

Примечание, * – $M_0 = C_0 V_0$, где $C_0 = 1 \text{ М}$ – концентрация ацетилхолина в растворе, используемом при аппликации, $V_0 = 50 \cdot 10^{-6} \text{ л}$ – объем ионофоретической пипетки; ** – поскольку плотность рецепторов (ρ) в области сайтов, чувствительных к ацетилхолину, составляет порядка $10^4/\text{мкм}^2$ [10], а при удалении от них уменьшается в 100 раз, то при размере нейронов $r_0 = 100\text{--}200 \text{ мкм}$ $P_0 = 4\pi r_0^2 \rho$; *** – значение этого параметра вычисляли исходя из полученного экспериментально пикового значения входящего тока без воздействия ноопепта.

Таблица 2. Влияние ноопепта (1 нМ) на параметры вызванного ацетилхолином входящего тока

Параметр АХ-тока	Величина параметра (%) относительно контроля	Коэффициент корреляции амплитуды АХ-тока с другими его параметрами
Амплитуда максимума	$132,7 \pm 11,33^*$	—
Длительность	$106,6 \pm 6,23$	-0,16
Латентность максимума	$119,11 \pm 12,98$	-0,06
Длительность фазы восстановления	$109,6 \pm 6,23$	-0,28
Начальная скорость достижения пика	$187,56 \pm 12,93^*$	0,38
Скорость восстановления	$136,2 \pm 7,02^*$	0,70

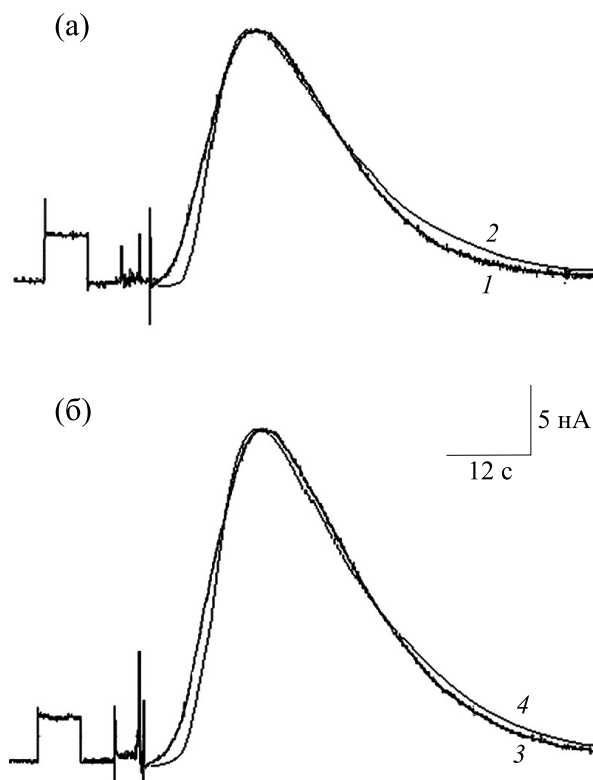
Примечание. * $p < 0,005$.

сколько их точные значения неизвестны. Моделирование воздействия ноопепта (в концентрации 1 нМ, при которой, согласно полученным экспериментальным данным [6], наблюдается увеличение амплитуды входящего тока) осуществляли изменением ряда параметров модели. Результаты вычислений представлены в табл. 2 и для сравнения с экспериментальными кривыми входящего тока — графически (рисунок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние ноопепта (1 нМ) на параметры АХ-тока в нейронах виноградной улитки. Рассматривали следующие характеристики АХ-тока (рисунок): максимальную амплитуду, время достижения максимального значения, длительность тока, время спада тока, начальную скорость, скорость спада. Согласно полученным результатам, достоверно возрастали амплитуда максимума тока, его начальная скорость и скорость спада. Небольшое расхождение остальных параметров было недостоверным (табл. 2). Связь изменения амплитуды пика АХ-тока и скоростей развития тока и его восстановления подтвердил результат расчета коэффициентов корреляции амплитуды АХ-тока с каждым из его параметров. Расчеты показали, что возрастание амплитуды тока после экспозиции в ноопепте коррелирует с повышением скоростей нарастания и спада тока. С остальными параметрами тока корреляция практически отсутствовала.

Результаты вычислений. Согласно предварительным результатам вычислений, при отсут-



Влияние ноопепта (1 нМ) на АХ-ток нейрона ППа3 виноградной улитки: (а) — контроль, (б) — после действия ноопепта. 1 и 3 — Экспериментальные кривые; 2 и 4 — соответствующие расчетные кривые. Негативность — в направлении вверх; перед АХ-током — ток утечки в ответ на смещение фиксируемого потенциала на 10 мВ в сторону гиперполяризации.

Таблица 3. Основные характеристики входящего АХ-индуцированного тока (расчетные данные) до и после воздействия ноопепта как результат изменения параметров модели

	Контроль	Ноопепт ↑ P_0 в 1,33 раза	Ноопепт ↓ k_0 в 1,5 раза	Ноопепт ↓ k_d в 1,6 раза	Ноопепт ↓ k_5 в 1,8 раза	Ноопепт ↑ k_6 в 10 раз
t_{\max} , с	6,52	6,52	6,52	5,61	7,44	10,44
A_{\max} , нА	19,18	25,31	25,42	25,8	25,39	25,13
V_1 , нА/с	7,1	12,05	11,5	11,2	6,4	19,18
V_2 , нА/с	0,35	0,46	0,55	0,4	0,79*	0,46**

Примечание. t_{\max} — Время достижения пикового значения амплитуды; A_{\max} — максимальное значение амплитуды входящего тока; V_1 — начальная скорость изменения кривой тока; V_2 — скорость спада токовой кривой (вычислялась аналогично экспериментальной в момент времени $t_c = 22$ с); * — в точке вычисления t_c наблюдался остаточный ток 5 нА; ** — в точке вычисления t_c наблюдался остаточный ток 7,5 нА.

ствии десенситизированного состояния рецепторов форма кривой входящего АХ-тока $I_{\text{АХ}}(t)$ является преимущественно отображением кривой диффузии АХ-тока в точках, находящихся на расстоянии R от места аппликации медиатора. Но если изменением таких параметров, как P_0 или k_0 , можно получить максимальное значение тока, соответствующее экспериментальному (а время его достижения зависит от R — места расположения нейронов), то начальная скорость и скорость спада кривой не соответствуют экспериментальным, и входящий ток не спадает еще в течение некоторого времени. В то же время экспериментально измеренный ток близок к нулю значительно раньше. Наличие десенситизированного состояния рецепторов позволяет избавиться от такого несоответствия, и расчетная кривая входящего тока $I_{\text{АХ}}(t)$ соответствует усредненной экспериментальной кривой в контроле (рисунок, а). При этом максимальная концентрация медиатора в месте расположения нейронов достигает 0,24 М, а наибольшее количество активированных мембранных рецепторов — 18% от P_0 . Необходимо отметить, что в модели переход в десенситизированное состояние в равной степени возможен как из состояния P_2 , так и состояния P_1 (D_2 и D_1 соответственно) на основании схемы, предложенной в работе [8]. Если предположить, что переход в десенситизированное состояние происходит (по аналогии с переходом в открытое состояние — О) только из состояния P_2 , то, как показали вычисления, можно, немного изменив значения P_0 или k_0 , получить максимальную амплитуду

и начальную скорость тока, соответствующие экспериментальным значениям, но скорость спада тока будет меньше, а его суммарная длительность — больше по сравнению с наблюдаемыми экспериментально. Поэтому при моделировании воздействия ноопепта рассматривались переходы в десенситизированное состояние рецепторов как из состояния P_2 , так и P_1 .

Как показали вычисления (рисунок, б), соответствие расчетной и экспериментальной кривых $I_{\text{АХ}}(t)$ при воздействии ноопепта возможно при изменении следующих параметров модели: увеличении на 33% P_0 или уменьшении в полтора раза k_0 (вследствие либо увеличения в полтора раза k_3 , либо аналогичного уменьшения k_4). В обоих случаях наибольшее количество активированных рецепторов возросло до 24% от P_0 . Незначительное отличие начальной скорости расчетной кривой от экспериментальной находится в пределах разброса экспериментальных значений. Влияние изменения других параметров модели (k_1 , k_2 , k_5 , k_6) на кривую тока, как отражение воздействия ноопепта на соответствующие процессы перехода рецепторов, представлено в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно результатам вычислений, изменения таких параметров модели, как k_1 , k_2 , k_5 , k_6 , приводящие к совпадению значений расчетной и экспериментальной пиковой амплитуды тока, вызывают изменения других характеристик токовой кривой. Согласно данным, представленным в

табл. 3, уменьшение k_d (вследствие увеличения k_1 или уменьшения k_2) приводит также к уменьшению времени достижения пикового значения амплитуды, уменьшение k_5 или увеличение k_6 , наоборот, вызывают увеличение времени достижения пикового значения амплитуды и суммарной длительности тока по сравнению с экспериментальными значениями. Наибольшее соответствие расчетной и экспериментальной кривых при воздействии ноопепта наблюдается при увеличении P_0 или уменьшении k_0 . Изменению этих параметров модели соответствует увеличение общего количества рецепторов на нейрональной мембране и увеличение времени жизни (или вероятности перехода) мембранных рецепторов в открытом состоянии. Некоторое отличие расчетной начальной скорости изменения кривой от экспериментального значения может являться следствием несовпадения момента времени ее вычисления при расчете и для экспериментальных кривых (у которых, чтобы исключить различные артефакты, связанные с протеканием ионофоретического тока, вычисления осуществляются через некоторый промежуток времени после начала аппликации АХ).

По имеющимся экспериментальным данным, на нейронах улитки существуют как никотиновые, так и мускариновые АХ-рецепторы [12]. Согласно результатам вычислений ноопепт может воздействовать непосредственно на сами АХ-рецепторы, увеличивая их время жизни в открытом состоянии (в случае никотиновых рецепторов) или эффективность их воздействия на активируемые токи (в случае мускариновых рецепторов). Также ноопепт может приводить к увеличению количества мембранных рецепторов вследствие влияния на процессы эндо- или экзоцитоза рецепторов путем взаимодействия с белками примембранного матрикса или вследствие влияния на протеинкиназы или протеинфосфатазы, участвующие в процессе мембранной или внутриклеточной транспортировке АХ-рецепторов.

По предварительным результатам, полученным в Отделе молекулярных основ нейросигнализации Института биоорганической химии РАН, ноопепт не изменяет кривые ионного тока через мембраны ооцитов, экспрессирующих никотиновые АХ-рецепторы типа $\alpha 3\beta 2$. Поэтому полагаем, что ноопепт также не оказывает воздействия на свойства никотиновых АХ-рецепторов виноградной улитки. Относительно влияния ноопепта на свойства мускариновых АХ-рецепторов или эффективности их воздействия на активируемые ими токи – никаких экспериментальных данных в настоящее время нет.

Необходимо отметить, что увеличение амплитуды вызванного ацетилхолином входящего тока наблюдается только в интервале концентрации ноопепта от 0,1 нМ до 10 нМ [6]. Мы полагаем, что наблюдаемое в экспериментах отсутствие его воздействия на ток при больших концентрациях является следствием суммирования его воздействия на динамику эндо- и экзоцитоза рецепторов (приводящего к увеличению их количества на мембране) и, возможно, имеющего противоположный эффект на эти процессы взаимодействия ноопепта на мембране со специфическими местами связывания двух типов – высокоаффинными с $k_d = 6,85 \cdot 10^{-7}$ М и низкоаффинными с $k_d = 7,69 \cdot 10^{-4}$ М [1].

Несмотря на то что увеличение вызванного АХ-тока на нейронах улитки обнаружено при достаточно низкой концентрации ноопепта, аналогичные процессы могут иметь место как в нейронах головного мозга, так и в нейронах других отделов нервной системы человека, поскольку АХ-рецепторы широко распространены в нервной системе и основные белки и процессы, определяющие эндо- и экзоцитоз рецепторов, в различных нейронах аналогичны. В обнаруженной области воздействия ноопепта находится эффективная для человека средняя концентрация препарата в крови [13]. Поэтому наравне с влиянием ноопепта на долговременные процессы (которое, возможно, является доминирующим воздействием препарата), поскольку в гиппокампе крыс обнаружена стимуляция ноопептом синтеза мРНК нейротрофических факторов, таких как NGF (фактор роста нерва) и BDNF (мозговой нейротрофический фактор) [14], при приеме лекарства необходимо учитывать и его кратковременные воздействия. А поскольку увеличение количества АХ-рецепторов на мембране в разных отделах нервной системы при приеме препарата происходит как на возбуждающих нейронах, так и на тормозных интернейронах, то в течение некоторого времени возможно изменение динамики возбуждения всей нервной системы.

ВЫВОДЫ

Возрастание амплитуды вызванного ацетилхолином входящего тока нейронов после экспозиции их в ноопепте положительно коррелирует с повышением скоростей нарастания и спада тока.

Ноопепт может приводить к увеличению количества ацетилхолиновых рецепторов на мембране нейронов, вероятно, вследствие влияния на процессы эндо- или экзоцитоза рецепторов путем взаимодействия с белками примембранного матрикса или вследствие влияния на протеин-

киназы или протеинфосфатазы, участвующие в процессе мембранной или внутриклеточной транспортировке ацетилхолиновых рецепторов. Также он может оказывать воздействие на эффективность мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, находящихся на мембране нейронов виноградской улитки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-00-00052).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. А. Гудашева и А. П. Сколдинов, Эксп. клинич. фармак. **66** (2), 15 (2003).
2. Т. А. Гудашева, Вестник РАМН **7**, 8 (2011).
3. R. U. Ostrovskaya, A. P. Belnik, and Z. I. Storozheva, Bull. Exp. Biol. Med. **146** (1), 77 (2008).
4. K. S. Radionova, A. P. Belnik, and R. U. Ostrovskaya, Bull. Exp. Biol. Med. **146** (1), 59 (2008).
5. Р. У. Разумовская, Т. Х. Мирзоев, Ф. А. Фирова и др., Эксп. клинич. фармак. **64** (2), 11 (2001).
6. М. А. Разумовская, Г. Б. Мурзина, Р. У. Островская и др., Журн. высш. нервной деятельности **68** (4), 537 (2018).
7. В. Н. Иерусалимский, И. С. Захаров, Т. А. Палихова и др., Журн. высш. нервной деятельности **42**(6), 1075 (1992).
8. M.W. Quick and R. A. J. Lester, J. Neurobiol. **53** (4), 457 (2002).
9. B. R. Land, W. V. Harris, E. E. Salpeter, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **81**, 1594 (1984).
10. H. Parnas, M. Flashner, and M. E. Spira, Biophys. J. **55**, 875 (1989).
11. А. Н. Тихонов, Математич. сборн., **31** (3), 575 (1952).
12. I.A. С. Пивоваров и Е. И. Дроздова, Нейрофизиология **24** (1), 77 (1992).
13. В. П. Жердев, С. С. Бойко, Г. Г. Незнамов и др., Клинич. фармакология **2** (2), 49 (2005).
14. R. U. Ostrovskaya, J. V. Vahitova, M. H. Salimgareeva, et al., Bull. Exp. Biol. Med. **14** (2), 334 (2008).
15. J. Kleinle, K. Vogh, H. R. Luscher, et al., Biophys. J. **71** (5), 2413 (1996).
16. A. Feltz and A. Trautmann, J. Physiol. **322**, 257 (1982).

Modulation of Acetylcholine-Induced Input Current by Noopept in *Helix Lucorum* Neurons

G.B. Murzina* and A.S. Pivovarov**

**Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia*

***Faculty of Biology, Moscow Lomonosov State University, Leninskie Gory 1/12, Moscow, 119234 Russia*

Possible causes of the observed positive modulating effect of noopept (in a concentration range of 0.1 to 10 nM) on the amplitude of the acetylcholine-induced input current are analyzed using a developed mathematical model. The results revealed that the calculated and experimental current curves coincide when the number of nicotinic acetylcholine receptors on the neuron membrane increases or the efficiency of muscarinic acetylcholine receptors alters.

Keywords: noopept, acetylcholine receptors, mathematical model