

Нейропептид цикло-L-пролилглицин противодействует скополамин-индуцированному нарушению долговременной памяти у крыс в тесте «Распознавание нового объекта»

© Воронцова О. Н., Аляева А. Г., Колясникова К. Н., Вальдман Е. А., Поварнина П. Ю.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Цикло-L-пролилглицин (ЦПГ) сконструирован и синтезирован в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова как топологический аналог классического ноотропа пирacetама и в дальнейшем идентифицирован как эндогенное соединение. Ранее ноотропный эффект ЦПГ был выявлен на модели ретроградной амнезии у крыс, вызванной электрошоком, в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). **Цель.** Цель настоящего исследования — изучить ноотропный эффект ЦПГ в более физиологичных условиях в отсутствие сильных стрессорных факторов. **Методы.** Амнезию у крыс моделировали внутрибрюшинным (в/б) введением скополамина в дозе 2 мг/кг. ЦПГ вводили в/б в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг через 15 мин после скополамина. Кратковременную и долговременную память регистрировали в тесте распознавания нового объекта. **Результаты.** Установлено, что введение скополамина нарушало только долговременную память крыс. ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг практически полностью противодействовал этому нарушению. Сам ЦПГ не влиял на память крыс в обеих изученных дозах. **Заключение.** Таким образом, ЦПГ проявляет ноотропную активность не только в авersive условиях теста УРПИ и электрошоковой амнезии, но и в нейтральной ситуации в тесте распознавания нового объекта, когда амнезия была вызвана введением скополамина.

Ключевые слова: циклопролилглицин; ноотропная активность; скополаминная амнезия; тест распознавания нового объекта

Для цитирования:

Воронцова О. Н., Аляева А. Г., Колясникова К. Н., Вальдман Е. А., Поварнина П. Ю. Нейропептид цикло-L-пролилглицин противодействует скополамин-индуцированному нарушению долговременной памяти у крыс в тесте «Распознавание нового объекта». *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(3):50–55. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-50-55>

Поступила: 03.05.2023. **В доработанном виде:** 13.05.2023. **Принята к печати:** 02.06.2023. **Опубликована:** 30.09.2023.

Neuropeptide cyclo-L-prolylglycine counteracts scopolamine-induced long-term memory impairment in rats in the novel object recognition test

© Olga N. Vorontsova, Anna G. Alyaeva, Ksenia N. Koliashnikova, Elena A. Valdman, Polina Yu. Povarninav
FSBI "Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. Background. Cyclo-L-prolylglycine (CPG) was designed and synthesized at the V.V. Zakusov as a topological analogue of the classical nootropic piracetam and was further identified as an endogenous compound. Previously, the nootropic effect of CPG was revealed in a model of retrograde amnesia in rats induced by electroconvulsive shock in the passive avoidance test (PAT). **Objective.** The aim of the present study was to investigate the nootropic effect of CPG under more physiological conditions in the absence of strong stressors. **Methods.** Amnesia in rats was modeled by intraperitoneal (ip) administration of scopolamine at a dose of 2 mg/kg. CPG was administered ip at doses of 0.1 and 1.0 mg/kg 15 minutes after scopolamine. Short- and long-term memory were recorded in the novel object recognition test. **Results.** It was found that scopolamine disrupted only the long-term memory of rats. CPG at a dose of 0.1 mg/kg almost completely counteracted this impairment. CPG by itself had no effect on memory at both doses studied. **Conclusion.** Thus, CPG exhibits nootropic activity not only in the aversive conditions of the PAT and electroconvulsive shock-induced amnesia, but also in the neutral situation in the novel object recognition test, when the amnesia was caused by the administration of scopolamine.

Keywords: cycloprolylglycine; nootropic activity; scopolamine amnesia; novel object recognition test

For citations:

Vorontsova ON, Alyaeva AG, Koliashnikova KN, Valdman EA, Povarnina PYu. Neuropeptide cyclo-L-prolylglycine counteracts scopolamine-induced long-term memory impairment in rats in the novel object recognition test. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(3):50–55. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-50-55>

Received: 03.05.2023. **Revision received:** 13.05.2023. **Accepted:** 02.06.2023. **Published:** 30.09.2023.

Введение / Introduction

Цикло-L-пролилглицин (ЦПГ) был сконструирован и синтезирован как дипептидный топологический аналог классического ноотропа пирacetама (N-карбамидометилпирролидона-2) на основании оригинальной гипотезы о пептидергическом механизме действия этого препарата [1], а в дальнейшем идентифицирован как эндогенное соединение в головном мозге грызунов [2], в плазме крови, цереброспинальной жидкости и головном мозге человека [3].

Было показано, что ЦПГ проявляет характерные для пирacetама ноотропную [2, 4], анксиолитическую

[5], нейропротекторную [6], антигипоксическую [7] активности в интервале доз 0,1–1,0 мг/кг при внутрибрюшинном (в/б) введении.

Ноотропный эффект у ЦПГ был выявлен в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг, в/б на модели ретроградной амнезии у крыс, вызванной электрошоком, в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [2, 4].

Цель настоящего исследования — изучить ноотропный эффект ЦПГ в более физиологичных условиях в отсутствие сильных стрессорных факторов. Для регистрации памяти мы использовали тест распознавания нового объекта, основанный на естественном стремлении грызунов исследовать новые объекты. Амнезию моде-

лировали в/б введением антагониста ацетилхолиновых мускариновых рецепторов скополамина. Изучение возможных мнотропных эффектов ЦПГ в новых условиях поможет получить новые фундаментальные знания об эндогенных механизмах регуляции памяти.

Таблица 1

Экспериментальные группы

Table 1

Experimental groups

Экспериментальные группы	n
Контроль	10
ЦПГ (1 мг/кг), в/б	10
ЦПГ (0,1 мг/кг), в/б	10
СКП (2 мг/кг), в/б	10
СКП (2 мг/кг), в/б + ЦПГ (1 мг/кг), в/б	10
СКП (2 мг/кг), в/б + ЦПГ (0,1 мг/кг), в/б	10

Примечания: СКП — скополамин; n — число животных в группе.

Notes: СКП — scopolamine; n is the number of animals in the group.

Материалы и методы / Materials and methods

Вещества / Substances. Циклический дипептид цикло-L-пролилглицин (т.пл. 204–207 °С, $[\alpha]_D^{20} -202^\circ$ (с 1, вода), ПМР спектр (DMCO-d₆+ CF₃COOD), δ , м.д.: 1,8–2,2 (4H, м, C^γH₂(Pro), C^βH₂(Pro)), 3,37 (2H, м, C^δH₂(Pro)), 3,54 и 4,0 (2H, 2 д, C^αH₂(Gly)), 4,11 (1H, д.д., C^αH(Pro)), 8,09 (1H, уш с, NH)) был синтезирован в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Алкалоид скополамин (Scopolamine hydrobromide trihydrate) был получен из Acros Organics BVBA (Бельгия).

Животные / Animals. Эксперименты были проведены на 60 белых крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г, полученных из питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, филиал «Столбовая». Животных содержали в клетках стандарта Т4 по 4 особи в каждой при свободном доступе к пище и воде. Чистку клеток проводили 2 раза в неделю, совмещая с хэндлингом. Взвешивание и метку животных проводили за 48 часов до эксперимента. Эксперименты с животными проводили в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», межгосударственными стандартами серии «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014 (Приложение А к Европейской конвенции о защите Позвоночных

животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123)). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол No 5 от 19 апреля 2022 г.). Поведенческое тестирование проводили в интервале 10:00–15:00.

Дизайн исследования / Research design. Животных распределяли по 6 экспериментальным группам случайным образом, используя в качестве критерия массу тела. В табл. 1 приведены экспериментальные группы с соответствующим им числом животных.

В эксперименте использовали ЦПГ в дозах 0,1 и 1 мг/кг, согласно [2], и алкалоид скополамин (Scopolamine hydrobromide trihydrate, Acros Organics) в дозе 2 мг/кг (доза выбрана на основании предварительного исследования). Оба соединения вводили крысам в/б в 2 мл дистиллированной воды на 1 кг массы тела. Введение веществ осуществляли по следующей схеме: скополамин вводили за 15 мин до введения ЦПГ, а через 15 мин после введения ЦПГ начина-

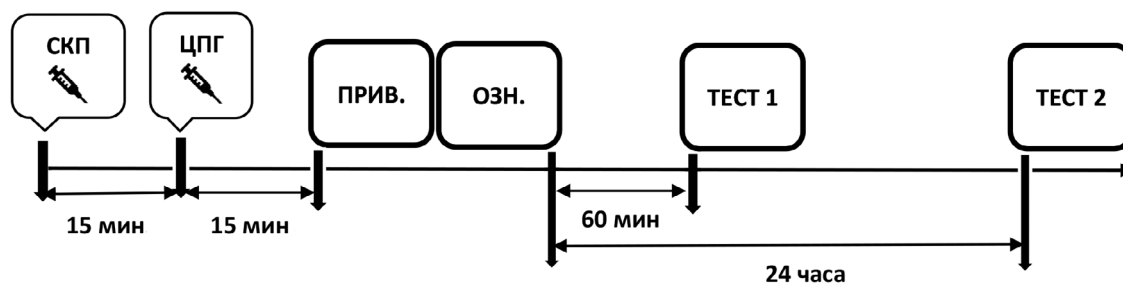


Рис. 1. Схема эксперимента

Fig. 1. Scheme of the experiment

Примечания: СКП — инъекция скополамина; ЦПГ — инъекция циклопролилглицина; ПРИВ. — этап привыкания к условиям тестирования (4 мин); ОЗН. — этап ознакомления с двумя одинаковыми объектами (4 мин); ТЕСТ 1 — этап предъявления знакомого и незнакомого объекта (4 мин); ТЕСТ 2 — этап предъявления знакомого и незнакомого объекта (4 мин).

Notes: СКП — injection of Scopolamine; ЦПГ (CPG) — injection of Cyclopropylglycine; ПРИВ. — the stage of getting used to the testing conditions (4 min); ОЗН. — the stage of familiarization with two identical objects (4 min); ТЕСТ 1 — the stage of presenting a familiar and unfamiliar object (4 min); ТЕСТ 2 — the stage of presenting a familiar and unfamiliar object (4 min).

ли тест «Распознавание нового объекта». Интервал 30 минут от введения скополамина до начала теста был выбран согласно исследованиям [8, 9]. Все животные получили равное количество инъекций: животные групп без скополамина или ЦПГ получили инъекцию дистиллированной воды (2 мл на 1 кг массы тела) в соответствующее время. Схема эксперимента представлена на рис. 1.

Тест «Распознавание нового объекта» / Test "Recognition of a new object" [10] проводили как описано [11], в клетках Т4, идентичных домашним клеткам, при освещении на уровне клетки 35 люкс.

Для теста использовали контрастные тяжёлые объекты (О). О1 — герметичная чёрная жестяная ёмкость (высота 12 см, диаметр 6,5 см); О2 — стеклянная бутылочка сложной формы с оранжевой жидкостью и красочной этикеткой (высота 16,5 см, диаметр 6 см в нижней части); О3 — полипропиленовая прозрачная ёмкость с водой и синей этикеткой (высота 18 см, основание 5×6 см). Животные не имели возможности залезать на объекты, а лишь опирались на них передними лапами при обследовании. Для предотвращения предпочтения какого-либо из объектов животных каждой экспериментальной группы разделяли на 3 подгруппы и предлагали им разный тип объектов в качестве знакомых и незнакомых. Кроме того, позиции знакомого и незнакомого объектов (правый и левый угол клетки) меняли от животного к животному. После каждого применения объекты тщательно протирали раствором перекиси водорода (6 %).

Этап ознакомления с условиями тестирования и объектам / The stage of familiarization with the testing conditions and objects. Животное помещали в условия теста (пустая клетка с опилками) на 4 минуты для привыкания. Далее, не вынимая животное, в углах клетки по её ширине симметрично размещали 2 идентичных объекта (О1/О1). Животное имело возможность исследовать объекты 4 минуты. Затем животное вынимали из тестовых условий и возвращали в домашнюю клетку.

Тест 1 / Test 1. Через 60 минут в тех же углах экспериментальной клетки, что и во время фазы ознакомления, размещали знакомый объект и незнакомый (О1/О2). Животное помещали в экспериментальную клетку с предустановленными объектами на 4 минуты.

Тест 2 / Test 2. Через 24 часа процедуру повторяли. В углах экспериментальной клетки размещали знакомый объект и новый незнакомый объект (О1/О3). Животное вынимали из домашней клетки, помещали в экспериментальную на 4 минуты и возвращали обратно.

Поведение каждого животного фиксировали на видеокамеру. Обработку видеозаписей осуществляли вручную с помощью компьютерной программы Real Timer (Открытая Наука, Россия). Регистрировали время обследования (Т) и число подходов к каждому объекту за 4 минуты. За акт обследования принимали приближение носа животного к объекту на расстояние не более 2 см. Стойки с опорой на объект без при-

ближения носа к объекту, а также попытки кусания объекта не учитывали.

Коэффициент дискриминации (КД) [12] использовали как показатель предпочтения и, соответственно, распознавания объекта как нового. КД рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{КД} = (\text{Тнов}) / (\text{Тнов} + \text{Тзнак}) \cdot 100 \%,$$

где Тнов — время исследования нового объекта, а Тзнак — время исследования знакомого объекта. Значения КД больше 50 % означают, что животное больше времени исследует новый объект.

Изучение временной динамики исследования объектов и КД в рамках Теста 2 показало, что контрольные животные сильно интересуются объектами и хорошо их различают в первые 2 минуты тестирования, а затем снижают исследовательскую активность или прекращают её для знакомого или нового объектов. В литературе [13] также имеются данные о первых двух минутах как о максимально чувствительном периоде в тесте «Распознавание нового объекта». Исходя из этого мы анализировали КД у всех экспериментальных групп в первые 2 минуты тестирования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Для проверки нормальности распределения использовали W-критерий Шапиро—Уилка. Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью двухфакторного анализа ANOVA и Fisher LSD в качестве *post hoc* анализа.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В *Тесте 1*, который проводили через 60 минут после ознакомления с объектами, животные всех групп помнили знакомый объект (КД значительно больше 0,5). Статистических различий между группами по КД выявлено не было (данные не приводятся).

В *Тесте 2*, через 24 ч после ознакомления с объектами, контрольные животные также хорошо помнили знакомый объект (КД в этой группе в среднем составлял 74,1 %). Крысы, получившие скополамин, уделяли сходное время обследованию знакомого и нового объекта или предпочитали обследовать знакомый объект, что свидетельствует об ухудшении долговременной памяти в этой группе. КД в группе «Скополамин» в среднем составлял 51,4 % и был статистически значимо ($p = 0,005$) снижен по сравнению с контрольной группой. ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг статистически значимо ($p = 0,02$) восстанавливал ухудшенную память с терапевтическим эффектом около 80 %, КД в этой группе в среднем составлял 69,9 %. В дозе 1 мг/кг ЦПГ не влиял на амнезический эффект скополамина. Сам ЦПГ (без скополамина) в обеих изученных дозах не влиял на поведение крыс в данном тесте. Результаты представлены на рис. 2.

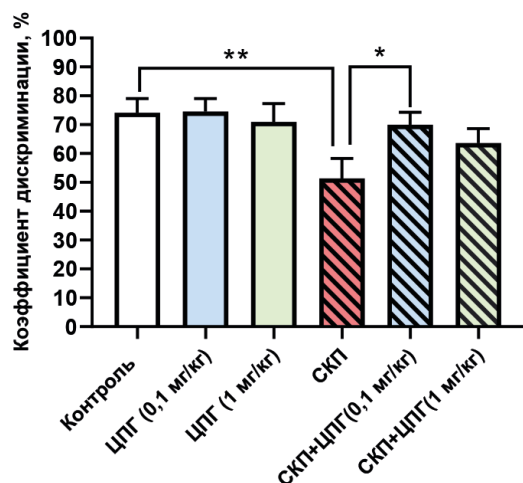


Рис. 2. ЦПГ (0,1 мг/кг, в/б) противодействует нарушению памяти крыс в тесте распознавания нового объекта, индуцированному скополамином

Fig. 2. ЦПГ (CPG) 0.1 mg/kg, i/b counteracts memory impairment in rats in the new object recognition test induced by scopolamine

Примечания: СКП — скополамин. Данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой «СКП» (двухфакторный ANOVA, Fisher LSD тест).

Notes: СКП — scopolamine. The data is presented in the form of averages and standard errors of the mean. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ compared to the "СКП" group (two-factor ANOVA, Fisher LSD test).

Ранее было показано [2, 4], что ЦПГ противодействовал нарушению долговременной памяти крыс в тесте УРПИ в условиях электрошоковой амнезии в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг (в/б) с терапевтическим эффектом 76 и 68 %, соответственно. В настоящем исследовании ЦПГ противодействовал нарушению долговременной памяти, индуцированному скополамином, только в дозе 0,1 мг/кг (в/б) с терапевтическим эффектом около 80 %.

Известно, что в основе УРПИ лежит амигдала-зависимая эмоциональная память, обусловленная страхом, и гиппокамп-зависимая контекстуальная память [14]. В формировании памяти в тесте распознавания нового объекта задействован гиппокамп, а также островковая, периринальная и медиальная префронтальная кора, при этом последняя играет ключевую роль в формировании долговременной памяти в данном тесте [15]. Таким образом, ЦПГ противодействовал нарушениям разных типов долговременной памяти, в основе которых лежат разные нейробиологические субстраты.

Хорошо известно, что процессы памяти ассоциированы с опосредованными мозговым нейротрофическим фактором (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) модуляцией синаптогенеза и синаптической

пластичности [16]. BDNF присутствует практически во всех отделах мозга и является ключевым фактором разных типов памяти, включая память о страхе, пространственную и непространственную память [17].

Ранее в экспериментах *in vitro* было установлено [18], что ЦПГ увеличивает экспрессию BDNF. BDNF-ергический механизм действия ЦПГ был подтвержден с помощью фармакологического ингибиторного анализа с использованием блокатора нейротрофиновых тирозинкиназных Trk рецепторов, соединения K252A, в экспериментах как *in vitro* в отношении нейропротекторной активности [19], так и *in vivo* в отношении анксиолитической и антигипоксической активности [20, 21]. Вышесказанное позволяет предположить, что и ноотропные эффекты ЦПГ опосредованы BDNF. Для установления точных механизмов действия ЦПГ необходимы дополнительные исследования.

Вывод / Conclusion

Нейропептид циклопролилглицин практически полностью противодействует нарушению долговременной памяти у крыс не только в аверсивных условиях теста УРПИ и электрошоковой амнезии, но и в нейтральной ситуации в тесте распознавания нового объекта, когда амнезия была вызвана введением скополамина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors confirm that there is no conflict of interest.

Участие авторов. Воронцова О. Н. — дизайн эксперимента, выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Аляева А. Г. — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов; Колясникова К. Н. — постановка задачи, синтез циклопролилглицина, написание и редактирование текста; Вальдман Е. А. — постановка задачи, дизайн эксперимента; Поварнина П. Ю. — статистический анализ данных, написание текста, подготовка статьи к печати.

Participation of authors. Vorontsova ON — experiment design, experimental work execution, analysis and interpretation of results, text writing; Alyaeva AG — experimental work execution, analysis and interpretation of results; Kolyasnikova KN — problem statement, cycloprolyl glycine synthesis, text writing and editing; Waldman EA — problem statement, experiment design; Povarnina PYu — statistical data analysis, writing the text, preparing the article for publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Воронцова Ольга НиколаевнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-2088>

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Olga N. VorontsovaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-2088>

PhD, Cand. Sci. (Biology), senior research scientist of the Laboratory of peptide bioregulators of the Department of medicinal chemistry, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Аляева Анна ГригорьевнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0371-4370>

м. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Anna G. AlyaevaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0371-4370>

Junior research scientist of the Laboratory of peptide bioregulators of the Department of medicinal chemistry, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Колясникова Ксения НиколаевнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>

SPIN-код: 5682-2035

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Ksenia N. KoliashnikovaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>

SPIN code: 5682-2035

PhD, Cand. Sci. (Biology), senior research scientist of the Laboratory of peptide bioregulators of the Department of medicinal chemistry, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Вальдман Елена АртуровнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-499X>

SPIN-код: 6806-3799

д. м. н., профессор, в. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Elena A. ValdmanORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-499X>

SPIN code: 6806-3799

Dr. Sci (Med.), professor, leading researcher of the laboratory of psychopharmacology, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Поварнина Полина Юрьевна**Автор, ответственный за переписку**e-mail: povarnina@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>

SPIN-код: 5498-6724

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Polina Yu. Povarnina**Corresponding author**e-mail: povarnina@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>

SPIN code: 5498-6724

PhD, Cand. Sci. (Biology), senior researcher of the Laboratory of peptide bioregulators of the Department of Chemistry of Medicines, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Максимова Ф.В. и др. Топологические аналоги пирacetama на основе пролина и их ноотропная активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 1989;23(3):276–281. [Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Maksimova FB, et al. Proline-based topologic pyracetam analogs and their nootropic activity. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 1989;23(3):276–281. (In Russ.)].
2. Gudasheva TA, Boyko SS, Akparov VKh, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Letters*. 1996;391:149–152. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00722-3.
3. Kang D, Waldvogel HJ, Wang A, et al. The autocrine regulation of insulin-like growth factor-1 in human brain of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;127:105191. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105191.
4. Островская Р.У., Мирзоев Т.Х., Романова Г.А. и др. Пролин содержащий дипептид ГВС-111 сохраняет ноотропную активность при пероральном введении. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001;132(10):404–408. [Ostrovskaya RU, Mirzoev TK, Romanova GA, et al. Proline-containing dipeptide GVS-111 retains nootropic activity after oral administration. *Bull Exp Biol Med*. 2001;132(4):959–962. (In Russ.)]. DOI: 10.1023/a:1013663126973.
5. Гудашева Т.А., Константинопольский М.А., Островская Р.У., Середин С.Б. Анксиолитическая активность эндогенного ноотропа цикло-пролилглицина в тесте приподнятого крестообразного лабиринта стереоселективна. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001;131(5):547–550. [Gudasheva TA, Konstantinopol'skii MA, Ostrovskaya RU, Seredenin SB. Anxiolytic activity of endogenous nootropic dipeptide cycloprolylglycine in elevated plus-maze test. *Bull Exp Biol Med*. 2001;131(5):547–550. (In Russ.)]. DOI: 10.1023/a:1017928116025.
6. Povarnina PY, Kolyasnikova KN, Nikolaev SV, et al. Neuropeptide cycloprolylglycine exhibits neuroprotective activity after systemic administration to rats with modeled incomplete global ischemia and in vitro modeled glutamate neurotoxicity. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Mar;160(5):653–655. DOI: 10.1007/s10517-016-3241-5.
7. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова Г.А. и др. Сходство цикло-пролилглицина с пирacetамом по антигипоксическому и нейропротекторному эффектам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(9):3–6. [Kolisnikova KN, Gudasheva TA, Nazarova GA, et al. Similarity of cycloprolylglycine to piracetam in antihypoxic and neuroprotective effects. *Eksp Klin Farmakol*. 2012;75(9):3–6. (In Russ.)].
8. Sambeth A, Riedel WJ, Smits LT, Blokland A. Cholinergic drugs affect novel object recognition in rats: relation with hippocampal EEG? *Eur J Pharmacol*. 2007;572(2–3):151–159. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.06.018.
9. Zhang R, Lao K, Lu B, et al. (m)RVD-hemopressin (α) and (m)VD-hemopressin (m) improve the memory-impairing effect of scopolamine in novel object and object location recognition tasks in mice. *Peptides*. 2021;136:170442. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170442.
10. Ennaceur A. One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues. *Behav Brain Res*. 2010;215(2):244–254. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.036.
11. Волкова А.А., Поварнина П.Ю., Никифоров Д.М. и др. Сравнительное изучение мнемотропной активности димерных дипептидных миметиков отдельных петель NGF и BDNF в тесте распознавания нового объекта у крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(4):3–6. [Volkova AA, Povarnina PYu, Nikiforov DM et al. Comparative study of the mнемotropic activity of dimeric dipeptide mimetics of individual NGF and BDNF loops using a new object recognition test in rats. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(4):3–6 (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-4-3-6.
12. Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. d-Cycloserine reverses scopolamine-induced object and place memory deficits in a spontaneous recognition paradigm in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019 Dec;187:172798. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172798.
13. Dix SL, Aggleton JP. Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behav Brain Res*. 1999 Mar;99(2):191–200. DOI: 10.1016/s0166-4328(98)00079-5.
14. Malikowska-Racia N, Podkowa A, Salat K. Phencyclidine and scopolamine for modeling amnesia in rodents: direct comparison with the use of barnes maze test and contextual fear conditioning test in mice. *Neurotox Res*. 2018;34(3):431–441. DOI: 10.1007/s12640-018-9901-7.
15. Tanimizu T, Kono K, Kida S. Brain networks activated to form object recognition memory. *Brain Res Bull*. 2018;141:27–34. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.017.
16. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:363. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
17. Bekinschtein P, Cammarota M, Medina JH. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt C:677–683. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.024.
18. Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Антипова Т.А., Середин С.Б. Нейропептид циклопролилглицин увеличивает содержание мозгового нейротрофического фактора в нейрональных клетках. *Доклады Академии наук*. 2016;4:469(1):492–495. DOI: 10.7868/S0869565216220254. [Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Antipova TA, Seredenin SB. Neuropeptide cycloprolylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells. *Dokl Biochem Biophys*. 2016;469(1):273–276. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1607672916040104.
19. Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Аляева А.Г. и др. Нейропротекторный эффект нейропептида циклопролилглицина зависит от активации AMPA- и TRK-рецепторов. Доклады российской академии наук. *Науки о жизни*. 2022;507:483–487. [Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Alyayeva AG et al. Neuroprotective effect of cycloprolylglycine neuropeptide depends on AMPA- and TRKB-receptor activation. *Doklady Rossiyskoy akademii nauk. Nauki o zhizni*. 2022;507:483–487. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S2686738922060099.
20. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Колясникова К.Н. и др. Анксиолитический эффект нейропептида циклопролилглицина опосредован AMPA- и TrkB-рецепторами. *Доклады российской академии наук. Науки о жизни*. 2020;493(1):364–366. DOI: 10.31857/S2686738920040113. [Gudasheva TA, Povarnina PY, Kolyasnikova KN et al. The anxiolytic effect of the neuropeptide cycloprolylglycine is mediated by AMPA and TrkB receptors. *Dokl Biochem Biophys*. 2020;493(1):190–192. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1607672920040067.
21. Колясникова К.Н., Григоркевич О.С., Аляева А.Г., Гудашева Т.А. Изучение вовлеченности TrkB-рецепторов в антигипоксическое действие нейропептида цикло-пролилглицина. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022;25(1): 39–42. DOI: 10.29296/25877313-2022-01-06. [Kolyasnikova KN, Grigorkevich OS, Alyayeva AG, Gudasheva TA. Study of the involvement of TrkB receptors in the antihypoxic effect of the neuropeptide cyclo-prolyl-glycine. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(1):39-42. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/25877313-2022-01-06.