

# 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 пирacetama 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; скополамин-индуцированная 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. Опубликовано: 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 пирacetama (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 пирacetama 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-d<sub>6</sub>+ CF<sub>3</sub>COOD),  $\delta$ , м.д.: 1,8–2,2 (4H, м, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>2</sub>(Pro), C <sup>$\beta$</sup> H<sub>2</sub>(Pro)), 3,37 (2H, м, C <sup>$\delta$</sup> H<sub>2</sub>(Pro)), 3,54 и 4,0 (2H, 2 д, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>2</sub>(Gly)), 4,11 (1H, д.д., C <sup>$\alpha$</sup> H(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-

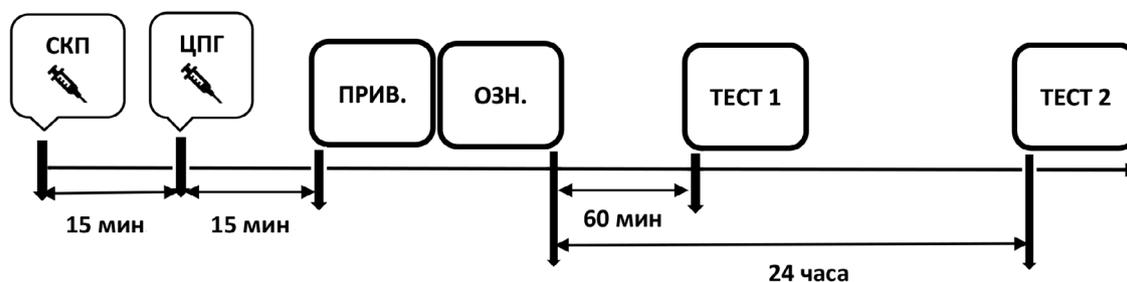


Рис. 1. Схема эксперимента

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.

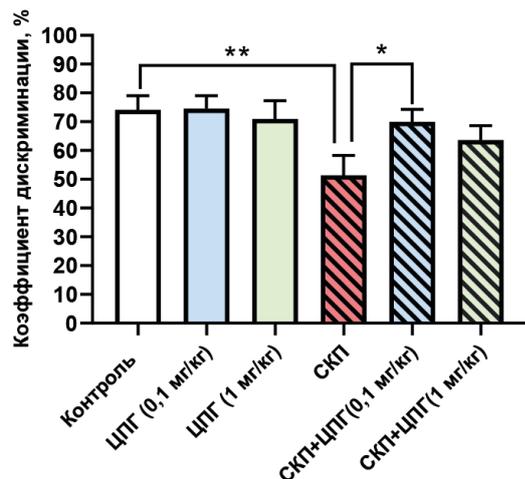
Изучение временной динамики исследования объектов и КД в рамках Теста 2 показало, что контрольные животные сильно интересуются объектами и хорошо их различают в первые 2 минуты тестирования, а затем снижают исследовательскую активность или прекращают её для знакомого или нового объектов. В литературе [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 Николаевна**ORCID 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. Vorontsova**ORCID 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 Григорьевна**ORCID 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. Alyaeva**ORCID 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 Николаевна**ORCID 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. Koliashnikova**ORCID 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 Артуровна**ORCID 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. Valdman**ORCID 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.com](mailto:povarnina@gmail.com)ORCID 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.com](mailto:povarnina@gmail.com)ORCID 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, Mirsoev 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 ( $\alpha$ ) 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 mnemotropic 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.