



Вовлечённость TRK-рецепторов в ноотропный эффект цикло-пролилглицина

Воронцова О. Н., Аляева А. Г., Колясникова К. Н., Поварнина П. Ю.,
Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Нейропептид цикло-пролилглицин (ЦПГ) — эндогенный дипептидный аналог ноотропа пирacetамa. Экспериментально показано, что ЦПГ (сконструирован и синтезирован в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий») обладает спектром фармакологических эффектов, характерным для пирacetамa. В исследованиях, направленных на изучение механизмов действия ЦПГ, было установлено, что глутаматные AMPA-рецепторы и нейротрофиновые Trk-рецепторы вовлечены в анксиолитический, нейропротекторный и антигипоксический эффекты ЦПГ. Однако механизм ноотропного действия ЦПГ не изучен.

Цель работы. Проверить гипотезу о вовлечённости Trk-рецепторов в ноотропный эффект ЦПГ на модели амнезии у мышей, вызванной введением скополамина.

Материалы и методы. Ноотропную активность ЦПГ (1 мг/кг, в/б) изучали на модели амнезии у мышей, вызванной скополамином (0,75 мг/кг, подкожно). Использовали метод фармакологического ингибиторного анализа с применением блокатора Trk-рецепторов K252a (5 мкг/кг, в/б). Выраженность амнезии оценивали в тесте «Распознавание нового объекта (РНО)».

Результаты. Было установлено, что скополамин нарушает распознавание нового объекта у мышей в тесте РНО. ЦПГ препятствует развитию амнезии, вызванной скополамином, а блокатор Trk-рецепторов K252a блокирует этот эффект.

Выводы. Trk-рецепторы вовлечены в ноотропный эффект нейропептида ЦПГ.

Ключевые слова: цикло-пролилглицин; ноотропная активность; скополаминовая амнезия; распознавание нового объекта; K252a; Trk

Для цитирования:

Воронцова О. Н., Аляева А. Г., Колясникова К. Н., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л. Вовлечённость TRK-рецепторов в ноотропный эффект цикло-пролилглицина. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(4):55–62. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-55-62>. EDN: ZPSOJM

Поступила: 12.11.2024. В доработанном виде: 11.12.2024. Принята к печати: 23.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

Involvement of TRK receptors in the nootropic effect of cycloprolylglycine

Olga N. Vorontsova, Anna G. Alyaeva, Ksenia N. Koliashnikova, Polina Yu. Povarnina, Tatiana A. Gudashева, Vladimir L. Dorofeev
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. The neuropeptide cycloprolylglycine (CPG) is an endogenous dipeptide analogue of the nootropic piracetam. It has been experimentally shown that CPG (designed and synthesized at the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies") has a spectrum of pharmacological effects characteristic of piracetam. In studies aimed at studying the mechanisms of action of CPG, it was found that glutamate AMPA receptors and neurotrophin Trk receptors are involved in the anxiolytic, neuroprotective and antihypoxic effects of CPG. However, the mechanism of nootropic action of CPG has not been studied.

Objective. To test the hypothesis about the involvement of Trk receptors in the nootropic effect of CPG in a model of amnesia in mice induced by the administration of scopolamine.

Material and methods. The nootropic activity of CPG (1 mg/kg, i.p.) was studied in a model of amnesia in mice induced by scopolamine (0.75 mg/kg, subcutaneously). A pharmacological inhibitory assay was used with the Trk receptor blocker K252a (5 µg/kg, i.p.). The severity of amnesia was assessed using the Novel Object Recognition (NOR) test.

Results. Scopolamine was found to impair novel object recognition in mice in the NOR test. CPG prevents the development of amnesia induced by scopolamine, and Trk receptor blocker K252a blocks this effect.

Conclusion. Trk receptors are involved in the nootropic effect of the neuropeptide CPG.

Keywords: cyclo-prolylglycine; nootropic activity; scopolamine amnesia; novel object recognition; K252a; Trk

For citations:

Vorontsova ON, Alyaeva AG, Koliashnikova KN, Povarnina PYu, Gudashева TA, Dorofeev VL. Involvement of TRK receptors in the nootropic effect of cycloprolylglycine. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(4):55–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-55-62>. EDN: ZPSOJM

Received: 12.11.2024. Revision received: 11.12.2024. Accepted: 23.12.2024. Published: 30.12.2024.

Введение / Introduction

Цикло-пролилглицин (ЦПГ) — эндогенный дипептидный аналог классического ноотропа пиретама [1]. Экспериментально было показано, что ЦПГ, подобно пиретаму, обладает ноотропным [1], анксиолитическим [2], антидепрессантоподобным [3], нейротропным и антигипоксическим [4] эффектами.

На основе электрофизиологических данных, полученных на изолированных нейронах, была высказана гипотеза, что ЦПГ является положительным модулятором AMPA-рецепторов [5]. Впоследствии в экспериментах *in vitro* было установлено, что ЦПГ, аналогично другим ампаминам (синтетические положительные модуляторы AMPA-рецепторов), увеличивает уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в норме и на различных моделях повреждения нейронов [6]. Методами вычислительной биологии показано, что ЦПГ способен непосредственно взаимодействовать с сайтами связывания пиретама AMPA-рецепторов, но с более высокой аффинностью [7]. С помощью фармакологического ингибиторного анализа была выявлена вовлечённость AMPA- и нейротрофиновых Trk-рецепторов в анксиолитический, нейротропный и антигипоксический эффекты ЦПГ: введение как конкурентных антагонистов AMPA-рецепторов (DNQX или GYKI 52466), так и блокатора Trk-рецепторов K252a, препятствовало проявлению этих эффектов [8–10]. Однако механизм ноотропного действия ЦПГ не был изучен.

Холинергический дефицит, индуцируемый скополамином, широко используется для моделирования когнитивных дисфункций, характерных для болезни Альцгеймера [11]. Недавно нами показано [12], что ЦПГ предотвращает у крыс амнезию, вызванную введением скополамина, в тесте распознавания нового объекта (РНО).

Целью данной работы было изучение вовлечённости Trk-рецепторов в ноотропное действие ЦПГ в тесте РНО на мышах в условиях скополаминовой амнезии с помощью фармакологического ингибиторного анализа с использованием блокатора Trk соединения K252a.

Материалы и методы / Materials and methods

Вещества. Циклический дипептид цикло-L-пролилглицин (ЦПГ; т.пл. 204–207 °C, $[\alpha]^{20}_D -202^\circ$ (с 1, вода), ПМР спектр (ДМСО- d_6 + CF₃COOD), δ , м.д.: 1,8–2,2 (4H, м, C ^{α} H₂(Pro), C ^{β} H₂(Pro)), 3,37 (2H, м, C ^{δ} H₂(Pro)), 3,54 и 4,0 (2H, 2 д, C ^{α} H₂(Gly)), 4,11 (1H, д.д., C ^{α} H(Pro)), 8,09 (1H, уш с, NH)) был синтезирован в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» как описано ранее [13].

Скополамин (scopolamine hydrobromide trihydrate) получен из Acros organics BVBA (Бельгия), K252a из

Sigma-Aldrich» (США), ДМСО «х.ч.» из ТД «Химмед» (Россия).

Животные. Исследование выполнено на мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 20–22 г, полученных в филиале «Андреевка» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Эксперименты с животными проводили в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 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 «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 2 от 30 января 2023 г.).

Схема эксперимента. В серии предварительных экспериментов были определены доза и режим введения скополамина для индукции амнезии у мышей в тесте РНО; доза ЦПГ, противодействующая скополаминовой амнезии в тесте РНО; доза K252a, в которой соединение само по себе не влияет на поведение мышей в данном тесте.

Скополамин вводили мышам за 30 мин до этапа ознакомления с объектами в дозе 0,75 мг/кг, подкожно (п/к) в физиологическом растворе. Нейропептид ЦПГ вводили мышам через 15 минут после введения скополамина в дозе 1 мг/кг, в/б в дистиллированной воде. K252a вводили мышам одновременно с введением ЦПГ (в другое место брюшины) в дозе 5 мкг/кг, в/б в 0,1 % растворе ДМСО. Контрольные животные получали растворители: физиологический раствор (п/к), воду и ДМСО (в/б) вместо активных веществ согласно схеме эксперимента (рис. 1). Каждая экспериментальная группа состояла из 10–12 особей.

Тест распознавания нового объекта. Узнавание объектов и поддерживающая его эпизодическая память является жизненно важной когнитивной функцией, позволяющей животным и человеку отличать новые раздражители от тех, с которыми они сталкивались ранее. Распознавание объекта с одной пробы включает в себя процессы запоминания характеристик одного типа объектов и обнаружения принципиально нового объекта. Узнавание (отнесение к категории «знакомый») происходит в момент повторного восприятия объекта. Известно, что грызуны обследуют новый объект дольше, чем знакомый. «Безусловное» предпочтение нового объекта указывает на то, что представление знакомого объекта уже существует в памяти. Психические процессы у грызунов, связанные

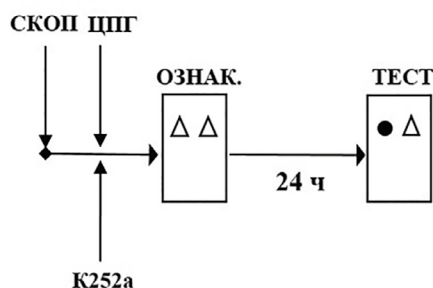


Рис. 1. Схема эксперимента

Fig. 1. Study design

Примечания: Животным вводили Скополамин (0,75 мг/кг, п/к), а через 15 минут ЦПГ (1 мг/кг, в/б) и K252a (5 мкг/кг, в/б). Ещё через 15 мин животных помещали в арены для ознакомления с двумя идентичными объектами на 5 мин (этап ознакомления). Через 24 часа животных снова помещали в арены с одним знакомым и одним новым объектом на 7 мин (этап тестирования).

Notes: Animals were injected with scopolamine (0.75 mg/kg, s.c.), followed by an injection of CPG (1 mg/kg, i.p.) and K252a (5 µg/kg, i.p.) 15 minutes later. Another 15 minutes after that, the animals were placed in arenas with identical objects for 5 minutes (familiarization phase). Twenty-four hours after that, the animals were again placed in arenas with two objects: one new and one familiar for 7 minutes (testing phase).

с распознаванием нового объекта с одной пробы, изучают в тесте РНО [14].

Для проведения теста РНО использовали установку «Мультиарена», состоящую из 4 непрозрачных арен (ванночек от клеток содержания) и прозрачных крышек с отверстиями для циркуляции воздуха (рис. 2). При подготовке к каждому этапу теста чистые арены наполняли свежим знакомым подстилом (толщина подстила 0,5 см) для облегчения исследовательского поведения мышей. После тестирования каждого животного из арен вынимали подстил, арены протирали водным раствором перекиси водорода (3 %), далее промывали водой и насухо протирали салфетками.

В эксперименте использовали 3 вида объектов, различающихся по форме, размеру и внешнему виду (рис. 3). После каждого применения объекты опускали в водный раствор перекиси водорода (3 %), далее промывали водой и насухо протирали салфетками.

Этап ознакомления. Животное вынимали из домашней клетки и помещали в арену с подстилом и двумя одинаковыми предустановленными объектами (например, O1/O1). Сверху арену накрывали прозрачной крышкой. Через 5 мин с момента посадки крышку снимали и животное аккуратно перемещали обратно в домашнюю клетку.

Этап тестирования. Через 24 ч после ознакомления с объектами в чистой арене размещали один ранее предъявляемый объект и один новый объект (например, O1/O2). Животное вынимали из домашней клетки, помещали в арену с чистым подстилом и двумя разными предустановленными объектами на 7 мин. Увеличение времени тестирования на 2 мин по сравнению со временем этапа ознакомления связано

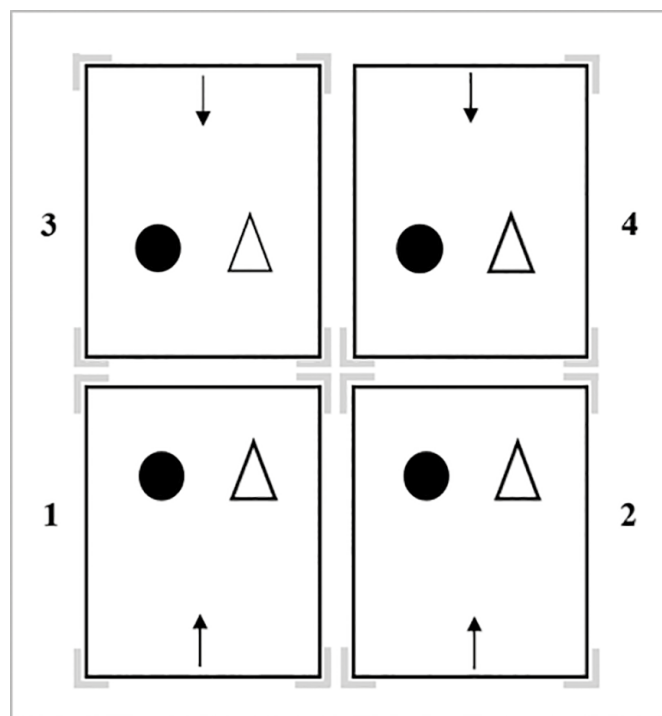


Рис. 2. Установка «мультиарена»

Fig. 2. "Multi-arena"

Примечания: на общую платформу установлены 4 ванночки-арены (1—4). Во время эксперимента арены находятся в стабильном положении относительно комнаты. Объекты прочно закреплены на полу внутри арен. Тёмным кружком обозначен новый объект (этап тестирования). Стрелками показаны места и направления посадки животного в каждую арену: для животных в аренах 1 и 2 новый объект находится слева, а для животных в аренах 3 и 4 — справа от места посадки. Каждое животное попадает в арену под одним номером и на этапе ознакомления, и на этапе тестирования.

Notes: Four basin-arenas (1—4) are installed on a common platform. During the experiment, the arenas remain in a stable position relative to the room. Objects are securely fixed to the floor inside the arenas. The new object (testing phase) is marked with a dark circle. Arrows indicate the locations and directions of the animals' placement in each arena: for animals in Arenas 1 and 2, the new object is to the left of the placement point, while for animals in Arenas 3 and 4, it is to the right. Each animal is placed in the arena with the same number during both the familiarization phase and the testing phase.

с тем, что при повторном помещении в арену животные начинают обследовать объекты не сразу, а спустя примерно 2 мин.

Поведение животных на обоих этапах эксперимента фиксировали на видеокамеру. Обработку видеозаписей осуществляли с помощью компьютерной программы RealTimer (OpenScience, Россия). За акт обследования принимали касание носа животного самого объекта и/или его основания. Регистрировали длительность обследования (Т) и число подходов к каждому объекту на обоих этапах эксперимента. Иные способы взаимодействия с объектами (стойки с опорой на объекты без приближения носа к объекту, попытки залезания на объекты, кусание или закапывание объектов) не регистрировали. Если животное обследовало два объекта на этапе «Ознакомление»

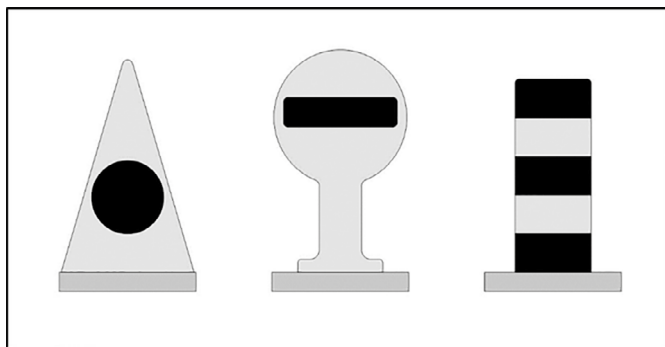


Рис. 3. Объекты для теста «Спонтанное распознавание нового объекта»

Fig. 3. Objects for the “Spontaneous novel object recognition” test

Примечания: Объекты (O1, O2, O3; производитель Openscience, Россия) выполнены из медицинского двухцветного пластика HPL (верхний слой серый, внутренний — чёрный). У каждого объекта чёрные элементы рисунка повторены с двух сторон. Высота объектов варьирует от 6 до 7 см, максимальная ширина 3,6 см, толщина всех объектов 1 см.

Notes: Objects (O1, O2, O3; manufactured by Openscience, Russia) are made of medical-grade two-colored HPL plastic (gray outer layer and black inner layer). Each object has black design elements mirrored on both sides. The height of the objects ranges from 6 to 7 cm, the maximum width is 3.6 cm, and the thickness of all objects is 1 cm.

менее 3 с, при обработке результатов его показатели удаляли из всех выборок.

Степень предпочтения нового объекта знакомому на этапе «Тест» отражает расчётный показатель — коэффициент дискриминации:

$$КД = (Тнов) / (Тнов + Тзнак) \times 100 \%,$$

где Тнов — длительность обследования нового объекта, Тзнак — длительность обследования знакомого объекта. Значение КД больше 50 % означает, что животное дольше обследует новый объект [15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Для проверки нормальности распределения использовали W-критерий Шапиро—Уилка (Shapiro—Wilk test). Значимость различий между выборками оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и теста Даннетта (Dunnett's multiple comparison test) в качестве *post hoc* анализа. Данные представлены в виде средних значений выборок $\pm$ стандартное отклонение (SD).

Результаты и их обсуждение / Results and Discussion

Тест РНО основан на врождённом стремлении грызунов исследовать незнакомые объекты и изменения в окружающей среде. При одновременном предъявлении двух объектов грызуны изучают новый объект дольше, чем знакомый [16]. В настоящее время данный тест широко применяется для изучения различных аспектов обучения и памяти у грызунов [17].

На этапе ознакомления животным предъявляли два идентичных объекта и регистрировали длительность обследования этих объектов. В соответствии с данными литературы [18], из дальнейшего эксперимента исключались животные, которые обследовали объекты менее 3 с: нами были исключены 2 мыши из группы «скополамин» и одна мышь из группы «скополамин + ЦПГ». Поскольку на показатель длительности обследования двух объектов могут влиять соединения, вводимые животным перед этапом ознакомления, мы провели межгрупповые сравнения по этому показателю. Установлено, что длительность обследования объектов статистически значимо снижена у всех групп мышей, получивших скополамин, по сравнению с контрольной группой: «контроль» vs «скополамин» ($p = 0,01$), «контроль» vs «скополамин + ЦПГ» ($p = 0,03$), «контроль» vs «скополамин + ЦПГ + K252a» ($p = 0,04$) (рис. 4). Снижение длительности обследования объектов у мышей в тесте РНО после введения скополамина соответствует данным литературы и предположительно объясняется неофобией [19].

На этапе тестирования (рис. 5) все мыши обследовали объекты более 3 с. Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по суммарной длительности обследования двух объектов (нового и знакомого). Таким образом, через 24 ч эффекты острого введения скополамина на этот параметр пропали, неофобии по отношению к объектам не наблюдалось.

Коэффициенты дискриминации (КД) нового объекта на этапе тестирования для каждой группы животных приведены на рис. 6. Дисперсионный анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя. Согласно *post hoc* анализу, КД у животных, получивших скополамин, достоверно ниже по сравнению с показателем контрольной группы ($p = 0,0006$). Введение ЦПГ привело к достоверному повышению КД у животных, получивших скополамин ($p = 0,04$), что свидетельствует о ноотропном действии пептида. Однако в присутствии K252a анти-скополаминового эффекта ЦПГ не наблюдалось: «Скополамин + ЦПГ» vs «Скополамин + ЦПГ + K252a» ($p = 0,003$).

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что ЦПГ предотвращает развитие амнезии у мышей, вызванной введением скополамина: животные, получившие ЦПГ после скополамина, распознают старый объект и предпочитают исследовать новый. Ранее аналогичные результаты были получены на крысах [12]. Антиамнестическое действие ЦПГ пропадало при введении блокатора Trk рецепторов K252a. Хорошо известно [15], что в основе скополаминовой амнезии лежит холинергический дефицит, а белки семейства нейротрофинов, включая BDNF, стимулируют холинергическую нейротрансмиссию, и это их действие опосредовано Trk-рецепторами [20–22]. Ранее в нашем Центре было показано, что ЦПГ способствует увеличению уровня BDNF [6, 8]. Можно предположить, что выявленный

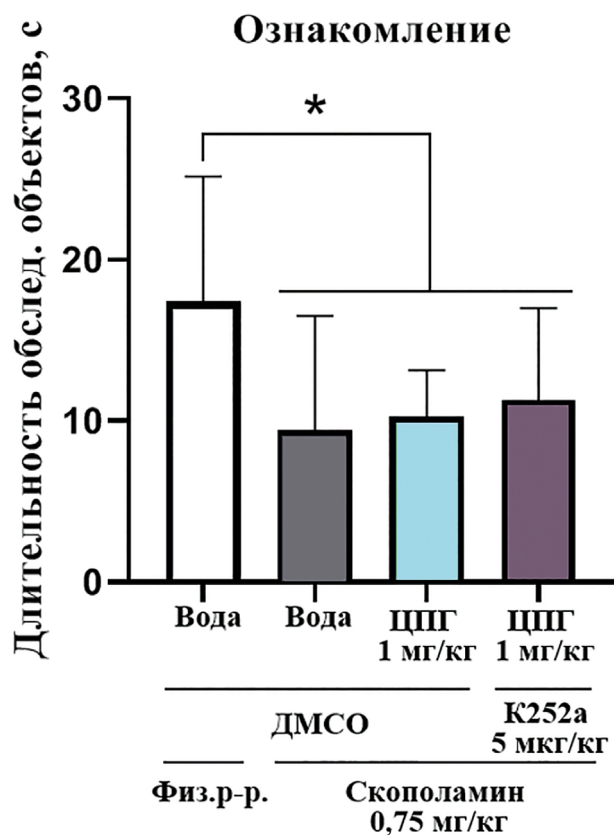


Рис. 4. Этап ознакомления: влияние скополамина на длительность обследования двух идентичных объектов у мышей

Fig. 4. Familiarization phase: the effect of scopolamine on the duration of exploration of two identical objects in mice

Примечания: животные получали инъекцию скополамина (0,75 мг/кг, п/к), а через 15 мин — инъекцию ЦПГ (1 мг/кг, в/б) и K252a (5 мкг/кг, в/б). Ещё через 15 мин животных помещали в arenas с идентичными объектами на 5 мин. Регистрировали длительность обследования каждого объекта, с. На рисунке представлена суммарная длительность обследования двух объектов в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (SD); One-way ANOVA: средние значения групп достоверно различаются [$F(3, 42) = 3,92; p = 0,02$]. Тест Даннетта: * $p < 0,05$ «контроль» vs «скополамин» ($p = 0,01$), «контроль» vs «скополамин + ЦПГ» ($p = 0,03$), «контроль» vs «скополамин + ЦПГ + K252a» ($p = 0,04$).

Notes: Animals were injected with scopolamine (0.75 mg/kg, s.c.), followed by an injection of CPG (1 mg/kg, i.p.) and K252a (5 μ g/kg, i.p.) 15 minutes later. Another 15 minutes after that, the animals were placed in arenas with identical objects for 5 minutes. The duration of exploration of each object (in seconds) was recorded. The figure presents the total exploration time for both objects as mean values $\pm$ standard deviation (SD); One-way ANOVA: the group means significantly differed [$F(3, 42) = 3.92; p = 0.02$]; Dunnett's test: * — $p < 0.05$, "control" vs "scopolamine" ($p = 0.01$), "control" vs "scopolamine + CPG" ($p = 0.03$), "control" vs "scopolamine + CPG + K252a" ($p = 0.04$).

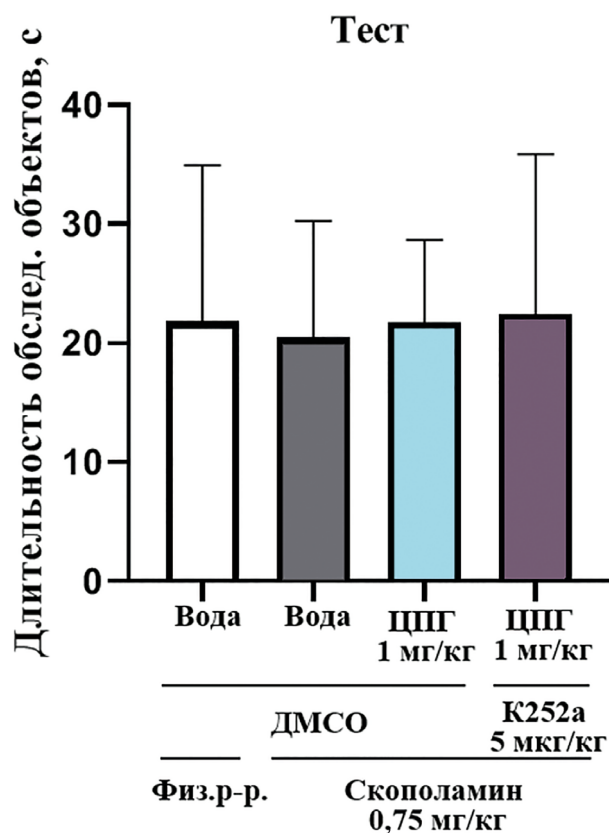


Рис. 5. Этап тестирования: суммарная длительность обследования знакомого и нового объектов у мышей

Fig. 5. Test phase: total duration of exploration of the new and the familiar objects in mice 24 h after scopolamine administration

Примечания: животные получали инъекцию скополамина (0,75 мг/кг, п/к), а через 15 мин — инъекцию ЦПГ (1 мг/кг, в/б) и K252a (5 мкг/кг, в/б). Через 24 ч после этапа ознакомления животных снова помещали в arenas с двумя объектами: новым и знакомым. Регистрировали длительность обследования каждого объекта, с. На рисунке представлена суммарная длительность обследования двух объектов в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (SD). One-way ANOVA: различий между группами не обнаружено [$F(3, 42) = 0,06; p = 0,98$].

Notes: Animals were injected with scopolamine (0.75 mg/kg, s.c.), followed by an injection of CPG (1 mg/kg, i.p.) and K252a (5 μ g/kg, i.p.) 15 minutes later. Twenty-four hours after the familiarization phase, the animals were again placed in arenas with two objects: one new and one familiar. The duration of exploration of each object (in seconds) was recorded. The figure presents the total exploration time for both objects as mean values $\pm$ standard deviation (SD);

One-way ANOVA: no significant differences were found between groups [$F(3, 42) = 0.06; p = 0.98$].

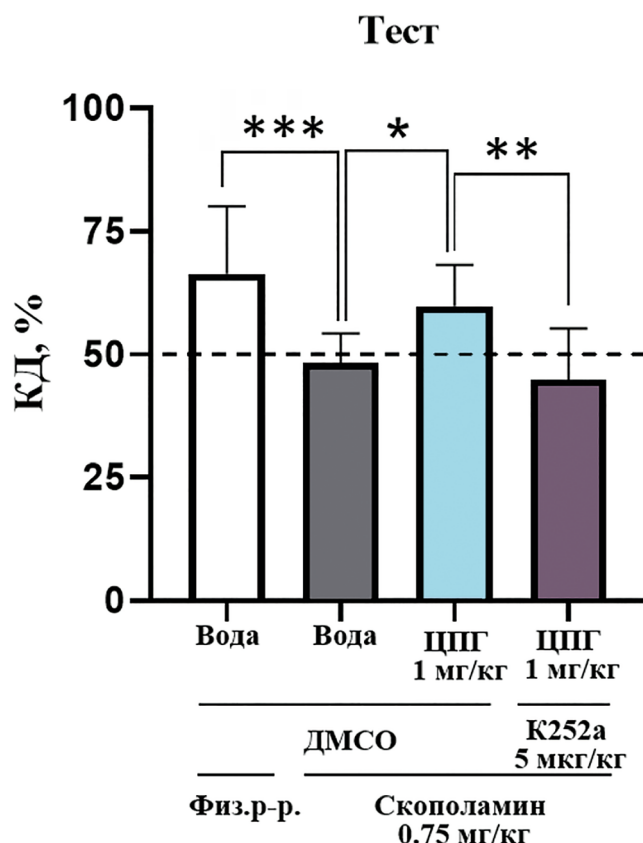


Рис. 6. Этап тестирования: КД нового объекта у мышей через 24 ч после введения скополамина

Fig. 6. Testing phase: discrimination index of a new object in mice 24 h after scopolamine administration

Примечания: Животные получали инъекцию скополамина (0,75 мг/кг, п/к), а через 15 мин — инъекцию ЦПГ (1 мг/кг, в/б) и К252а (5 мкг/кг, в/б). Через 24 ч после этапа ознакомления животных снова помещали в арены с двумя объектами: новым и знакомым. Регистрировали длительность обследования каждого объекта, с. На рисунке представлен коэффициент дискриминации нового объекта (KD, %) в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (SD). КД рассчитывали по формуле: $(T_{нов} / (T_{нов} + T_{знак})) \times 100\%$, где $T_{нов}$ — длительность обследования нового объекта, $T_{знак}$ — длительность обследования знакомого объекта. One-way ANOVA: выборки достоверно различаются [$F(3, 42) = 2,79$; $p < 0,0001$]; Тест Даннетта: * — $p < 0,05$ «скополамин» vs «скополамин + ЦПГ»; ** — $p < 0,01$ «скополамин + ЦПГ» vs «скополамин + ЦПГ + К252а»; *** — $p < 0,001$ «контроль» vs «скополамин».

Notes: Animals were injected with scopolamine (0.75 mg/kg, s.c.), followed by an injection of CPG (1 mg/kg, i.p.) and K252a (5 μ g/kg, i.p.) 15 minutes later. Twenty-four hours after the familiarization phase, the animals were again placed in arenas with two objects: one new and one familiar. The duration of exploration of each object (in seconds) was recorded. The figure presents the discrimination index (DI, %) for the new object as mean values $\pm$ standard deviation (SD). DI was calculated using the formula: $(T_{new} / (T_{new} + T_{fam})) \times 100\%$, where T_{new} is the exploration time of the new object, and T_{fam} is the exploration time of the familiar object. One-way ANOVA: significant differences were found between the groups [$F(3, 42) = 2.79$; $p < 0.0001$]; Dunnett's test: * — $p < 0.05$ "scopolamine" vs "scopolamine + CPG"; ** — $p < 0.01$ "scopolamine + CPG" vs "scopolamine + CPG + K252a"; *** — $p < 0.001$ "control" vs "scopolamine".

в настоящем исследовании ноотропный эффект ЦПГ связан со стимуляцией активации Trk рецепторов за счёт увеличения экспрессии BDNF.

Закключение / Conclusion

Таким образом, полученные результаты подтверждают вовлечённость Trk-рецепторов в механизм ноотропного действия ЦПГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема FGFG-2022-0005)

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Funding

This study was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2022-0005)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Воронцова Ольга Николаевна — к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-2088>

Аляева Анна Григорьевна — м. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0371-4370>

Колясникова Ксения Николаевна — к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kolyasnikova_kn@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>
РИНЦ SPIN-код: 5682-2035

Поварнина Полина Юрьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Olga N. Vorontsova — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist of Laboratory of Peptide Bioregulators of Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-2088>

Anna G. Alyaeva — Junior Research Scientist of Laboratory of Peptide Bioregulators of Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0371-4370>

Ksenia N. Kolyasnikova — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Department of Drug Chemistry Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: kolyasnikova_kn@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>
RSCI SPIN code: 5682-2035

Polina Yu. Povarnina — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
RSCI SPIN code: 5498-6724

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
RSCI SPIN code: 4970-0006

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и/о генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584>

Список литературы / References

- Gudasheva TA, Boyko SS, Akparov VKh, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Lett.* 1996 Aug 5;391(1-2):149-52. doi: 10.1016/0014-5793(96)00722-3.
- Seredenin SB, Gudasheva TA, Boiko SS, et al. Endogenous dipeptide cycloprolylglycine shows selective anxiolytic activity in animals with manifest fear reaction. *Bull Exp Biol Med.* 2002 Apr;133(4):360-2. doi: 10.1023/a:1016293904149.
- Garibova TL, Gudasheva TA, Seredenin SB. A New Component in the Mechanism of Regulation of Endogenous Depressive-Like States. *Dokl Biochem Biophys.* 2019 Sep;488(1):324-326. doi: 10.1134/S1607672919050107.
- 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. [Koliasnikova 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.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-3-6.
- Gudasheva TA, Grigoriev VV, Koliasnikova KN, et al. Neuropeptide cycloprolylglycine is an endogenous positive modulator of AMPA receptors. *Dokl Biochem Biophys.* 2016 Nov;471(1):387-389. doi: 10.1134/S160767291606003X.
- Gudasheva TA, Koliasnikova KN, Antipova TA, Seredenin SB. Neuropeptide cycloprolylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells. *Dokl Biochem Biophys.* 2016;469(1):273-6. doi: 10.1134/S1607672916040104.
- Akparov VKh, Timofeev VB, Koliasnikova KN. The neuropeptide cycloprolylglycine can form a complex with AMPA receptors. *Mendeleev Communications.* 2022;32(4):436-438. doi: 10.1016/j.mencom.2022.07.003.
- 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(1):483-487. [Gudasheva TA, Koliasnikova KN, Alyaeva AG, et al. Neuroprotective effect of cycloprolylglycine neuropeptide depends on AMPA- and TRKB-receptor activation. *Dokl Biochem Biophys.* 2022;507(1):483-487. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738922060099.
- 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. [Gudasheva TA, Povarnina PYu, Koliasnikova 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. doi: 10.1134/S1607672920040067. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738920040113.
- Колясникова К.Н., Григорьевич 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. [Koliasnikova KN, Grigorovich OS, Alyaeva 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.
- Tang KS. The cellular and molecular processes associated with scopolamine-induced memory deficit: A model of Alzheimer's biomarkers. *Life Sci.* 2019 Sep 15;233:116695. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116695.
- Воронцова О.Н., Аляева А.Г., Колясникова К.Ю., и др. Нейропептид цикло-Л-пролилглицин противодействует скополамин-индуцированному нарушению долговременной памяти у крыс в тесте «Распознавание нового объекта». *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2023;(3):50-55. [Vorontsova ON, Alyaeva AG, Koliasnikova KN, et al. Neuropeptide cyclo-L-prolylglycine counteracts scopolamine-induced long-term memory impairment in rats in the novel object recognition test. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2023;(3):50-55. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-50-55.
- Колясникова К.Н., Голубятникова А.К., Ребеко А.Г., и др. Синтез цикло-Л-пролилглицина и изучение его антипаркинсонической активности. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2019;(3):19-26. [Koliasnikova KN, Golubyatnikova AK, Rebeko AG, et al. Synthesis of cyclo-L-prolylglycine and study of its anti-parkinsonian activity. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2019;(3):19-26. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10051.
- Auld DS, Mennicken F, Day JC, Quirion R. Neurotrophins differentially enhance acetylcholine release, acetylcholine content and choline acetyltransferase activity in basal forebrain neurons. *J Neurochem.* 2001 Apr;77(1):253-62. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.t01-1-00234.x.
- Kim SK, Kwon DA, Kim YS, et al. Standardized Extract (HemoHIM) Protects against Scopolamine-Induced Amnesia in a Murine Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021 Mar 17;2021:8884243. doi: 10.1155/2021/8884243.
- Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 1988 Nov 1;31(1):47-59. doi: 10.1016/0166-4328(88)90157-x.
- Ennaceur A. Chapter 1 - Object Novelty Recognition Memor. *Handbook of Behavioral Neuroscience.* 2018;27:1-22. doi: 10.1016/b978-0-12-812012-5.00001-x.
- Vogel-Ciernia A, Wood MA. Examining object location and object recognition memory in mice. *Curr Protoc Neurosci.* 2014 Oct 8;69:8.31.1-17. doi: 10.1002/0471142301.ns0831s69.
- 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.
- Knüsel B, Hefti F. K-252b is a selective and nontoxic inhibitor of nerve growth factor action on cultured brain neurons. *J Neurochem.* 1991 Sep;57(3):955-62. doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08243.x.
- Knüsel B, Hefti F. K-252 compounds: modulators of neurotrophin signal transduction. *J Neurochem.* 1992 Dec;59(6):1987-96. doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10085.x.
- Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process.* 2012 May;13(2):93-110. doi: 10.1007/s10339-011-0430-z.