

Современные проблемы синаптической пластичности

В.Г. Скребицкий, И.Н. Шаронова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В настоящем обзоре рассмотрены результаты современных исследований, которые с новых позиций подтверждают идеи, высказанные в середине прошлого века о влиянии разряда нейрона на эффективность его синаптических входов. Эта концепция развивается сегодня на рецепторном, канальном и внутриклеточном уровнях, что позволяет раскрыть особую роль ионов кальция в запуске целого ряда каскадов, приводящих к временным или стойким изменениям синаптической передачи. Подчеркивается важная роль различных физиологически активных соединений, влияющих на синаптическую пластичность, а через нее и на когнитивные процессы у человека, что имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Подробно рассматриваются клеточные и рецепторные мишени современных ноотропных препаратов, направленных на коррекцию различных по своему характеру когнитивных нарушений.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, синапсы Хебба, длительная потенция, растормаживание, нейропептиды, ноотропы.

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: skrebitsky@yahoo.com. Скребицкий В.Г.

Для цитирования: Скребицкий В.Г., Шаронова И.Н. Современные проблемы синаптической пластичности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 60–69.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.8

Current problems of synaptic plasticity

Vladimir G. Skrebitsky, Irina N. Sharonova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The present review focuses on the results of modern studies confirming the last century ideas about the effect of neuron discharge on the effectiveness of its synaptic inputs. This concept is being developed now at the receptor, channel and intracellular levels, which allows to reveal the special role of calcium ions in the activation of a number of cascades leading to transient or long-lasting changes in synaptic transmission. An important role of various physiologically active compounds that affect synaptic plasticity and, through it, the cognitive processes in humans is emphasized, which has not only fundamental, but also applied significance. Cellular and receptor targets of nootropic drugs aimed at the correction of various types of cognitive impairment are specifically considered.

Keywords: synaptic plasticity, Hebbian synapses, long-term potentiation, disinhibition, neuropeptides, nootropics.

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: skrebitsky@yahoo.com. Skrebitsky V.G.

For citation: Skrebitsky V.G., Sharonova I.N. [Current problems of synaptic plasticity]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 60–69 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.8

Изучение синаптической пластичности берет свое начало в учении И.П. Павлова об условном рефлексе (УР) как одной из форм обучения. Существенным условием образования УР является совпадение во времени двух стимулов, один из которых является индифферентным для животного, а другой имеет существенное физиологическое значение. На уровне нейронных реакций эта ситуация в упрощенной форме была описана американским физиологом Хеббом [1], который предположил, что одновременный или почти одновременный разряд двух нейронных популяций ведет к установлению между ними функциональной связи. Это идея позднее была формализована английским математиком Бриндли [2], который ввел понятие модифицирующихся синапсов и назвал «синапсом Хебба» такую связь, эффективность которой меняется при совпадении (или близком следовании во времени) разрядов

пре- и постсинаптического нейронов. Проведенные на основании этой теории расчеты позволяют предполагать, что нейронные сети, включающие такого рода синапсы наряду с синапсами, модифицирующимися по другим правилам (например, «синапсы Экклса», способные к кратковременной посттетанической потенциации), могут реализовать столь сложные функции мозга как обучение и память.

Экспериментальный поиск синапсов, модифицирующихся по «правилу Хебба», был начат чешским физиологом Яном Бурешом, который предложил соответствующую экспериментальную модель. В этой нейрональной модели выработки УР сенсорный стимул (звуковой или тактильный), служивший условным стимулом (УС) и вызывавший небольшое изменение частоты нейронных разрядов, подкреплялся пропусканием деполяризующего тока через регистрирующий микроэлектрод (безусловный стимул, БС), что

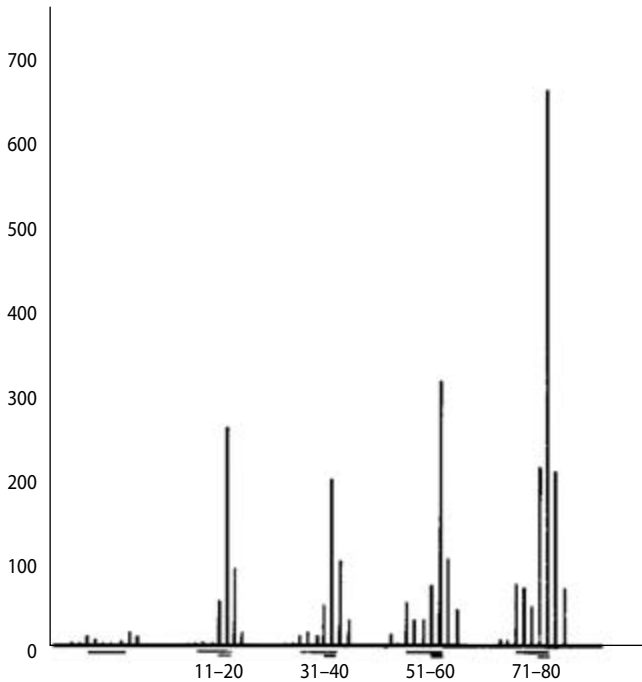


Рис. 1. Пластические изменения ответов нейрона гиппокампа крысы на тактильную стимуляцию при сочетании с экстраклеточной поляризацией.

Каждый столбик — количество спайков за 300 мс в 9 последовательных интервалах времени. Тактильная стимуляция (струей воздуха), обозначенная верхней горизонтальной чертой, наносилась в интервалы 3–7 и сочеталась с пропуском тока (30 нА) через регистрирующий микроэлектрод (нижняя горизонтальная черта) в интервалы времени 6–7. Первый блок столбиков — контроль (10 предъявлений несочетаемого сенсорного стимула). Ордината — число спайков, усредненных в каждом блоке за 10 предъявлений стимула; цифры — порядковые номера сочетаний. (Из: Gerbrandt et al., 1968 [3])

Fig. 1. Plastic changes of rat hippocampal neuron responses to tactile stimulation upon pairing with extracellular polarization.

Each bar represents the number of cell spike discharges within 9 consecutive 300 ms intervals. A tactile stimulus (an air puff) indicated by the upper horizontal bar was applied during intervals 3–7 being followed by application of a DC voltage to the microelectrode (30 nA) during intervals 6–7, which is indicated by the lower horizontal bar. The first block of bars constitutes the control set of 10 trials. Serial numbers of the averaged reinforced trials are given below the corresponding histograms. Y-axis — the number of spikes. (From: Gerbrandt et al. 1968 [3])

приводило к серии импульсных разрядов нейрона. Последовательность предъявления стимулов (УС, УС + БС и т.д.) соответствовала классической условнорефлекторной схеме. Было обнаружено, что около 10% нейронов, зарегистрированных в разных структурах мозга, значительно усиливают ответ на УС после процедуры сочетаний (рис. 1). Интересно, что наиболее существенный эффект был обнаружен в гиппокампе — структуре, имеющей особое отношение к памяти и обучению [3].

В более поздних исследованиях были использованы различные модификации схемы описанного выше эксперимента, дающие возможность исследовать синаптическую пластичность в морфологически определенных путях (таламокортикальных, кортико-кортикальных и др.), точно подбирать интервалы между стимулами, подкрепляя поляризацией или стимуляцией другого, «сильного» входа определенные фазы постсинаптического ответа на УС, а также находить условия, при которых перестройки синаптической эффективности выступали бы более четко [4]. Ра-

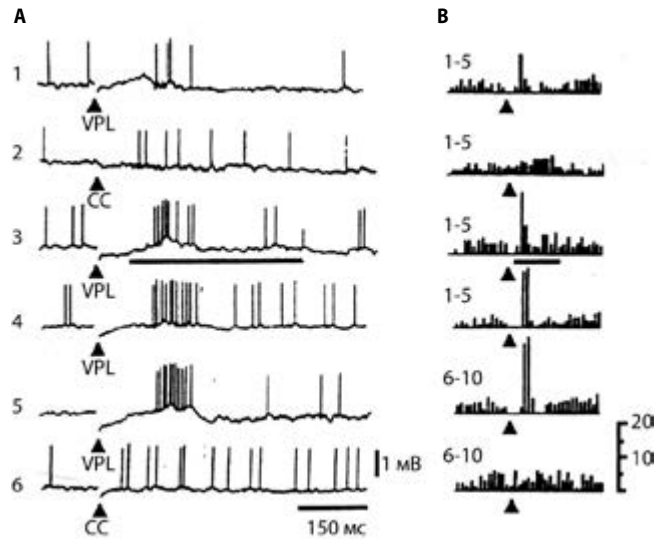


Рис. 2. Усиление ответов нейрона сенсомоторной коры кролика на таламическую стимуляцию после сочетания с поляризацией через регистрирующий микроэлектрод.

А: осциллограммы, иллюстрирующие одиночные ответы на таламическую (VPL, вентропостеролатеральное ядро) и каллозальную (CC) стимуляцию, отмеченную треугольниками, перед (1, 2), во время (3) и после (4–6) сочетания VPL с поляризацией (10 нА, горизонтальная черта на 3). В: соответствующие постстимульные гистограммы, суммирующие 5 последовательных предъявлений стимула. Номера слева указывают последовательность предъявлений. Каждый столбик соответствует количеству спайков внутри последовательного 40 мс интервала до и после стимулов (треугольники). Шкала снизу справа показывает число спайков. (Из: Русинова, Скребицкий, 1975 [5])

Fig. 2. Specific facilitation of responses of a rabbit sensorimotor cortex neuron to a thalamic stimulus resulting from its pairing with polarization through the recording microelectrode.

А: Oscillograms illustrating single responses to callosal (CC, corpus callosum) and thalamic (VPL, ventroposterolateral nucleus) stimuli indicated by filled triangles before (1, 2) during (3) and after (4–7) VPL pairing with depolarizing 10 nA current (horizontal bar on 3). В: Corresponding poststimulus histograms average 5 consecutive trials each. The numbers on the left indicate corresponding trials. Each bar represents the number of spikes within consecutive 40-ms intervals before and after stimuli (filled triangles). The scale at the bottom right shows the number of spikes. (From: Rusunova, Skrebitsky, 1975 [5].)

боты на нейронных моделях УР, где в качестве УС и БС выступали электрические стимулы, показали возможность развития как относительно кратковременного (5–10 мин), так и более длительного (40–60 мин) облегчения синаптической эффективности и позволили подойти к анализу его внутриклеточных механизмов (рис. 2) [5, 6]. Они показали также, что существенным условием для проявления синаптической пластичности в таких упрощенных условиях является подавление тормозной системы.

Длительная потенциация в гиппокампальных путях

Важным этапом в исследовании клеточных и молекулярных механизмов синаптической пластичности явилось открытие феномена длительной потенциации (ДП) в гиппокампе [7]. Было показано, что короткая высокочастотная стимуляция синаптического входа к зернистым клеткам зубчатой фасции приводит к увеличению амплитуды суммарного постсинаптического ответа, которое сохраняется в течение десятков минут и часов, а при специальных условиях — дней, недель и даже месяцев, то есть интервалов времени, сопоставимых с поведенческой памятью [8–10].

Создается впечатление, что экспериментальный протокол индукции ДП (высокочастотное раздражение одного синаптического входа) отличается от условия, при котором реализуется «правило Хебба» (одновременная активация пре- и постсинаптического нейронов). Однако позднее обнаружили, что облегчение, подобное ДП, можно получить и при сочетании стимуляции двух входов, «слабого» и «сильного» [11], и при сочетании одиночного раздражения синаптического входа с прямой деполяризацией постсинаптического нейрона [12]. В пользу общности механизмов этих явлений свидетельствует их взаимная окклюзия и чувствительность к аминокислотам, антагонисту глутаматных рецепторов NMDA-типа (по имени специфического агониста – N-метил-D-аспартата).

Убедительно показано, что рецепторы NMDA-типа играют особую роль в развитии ДП в зубчатой фасции и поле CA1 гиппокампа, а также в некоторых других глутаматергических входах [13, 14]. Сопряженные с этими рецепторами каналы проницаемы для ионов Ca^{2+} , но в состоянии покоя блокированы ионами Mg^{2+} . Деполяризация, вызываемая выделяющимся из пресинаптических окончаний глутаматом, устраняет этот блок. Такой уровень деполяризации может достигаться в условиях высокочастотной стимуляции одного возбуждающего синаптического входа, при активации дополнительных входов или деполяризации клеточной мембраны.

Таким образом, NMDA-рецептор служит своего рода молекулярным детектором, обнаруживающим совпадение слабого возбуждающего сигнала с постсинаптической деполяризацией, и пропускает внутрь клетки ионы Ca^{2+} , обеспечивает активацию тех внутриклеточных процессов, которые в конечном итоге приводят к изменению эффективности синаптической передачи.

В исследованиях с применением внутриклеточной регистрации от дендритов пирамидных нейронов гиппокампа и использованием специфических кальциевых красителей было показано, что существует критический для модификации синаптической эффективности уровень накопления Ca^{2+} в отдельном шипике, который достигается при совпадении пресинаптической активации с генерацией в клетке потенциала действия, распространяющегося по дендриту в виде кальциевого спайка [15]. Важная роль совпадения во времени генерации возбуждающего постсинаптического потенциала и потенциала действия для облегчения синаптической передачи в связи между двумя нейронами была подтверждена и опытами с одновременной регистрацией активности пар корковых нейронов [16].

Известно, что эффективность синапса определяется, с одной стороны, количеством выделяющегося передатчика и с другой – возможностью открывания большего или меньшего числа ионных каналов, что зависит от количества и конформационных свойств рецепторных молекул. Одно из последствий входа Ca^{2+} внутрь клетки состоит в активации Ca^{2+} -зависимых ферментов – киназ, фосфатаз и протеаз, которые фосфорилируют и дефосфорилируют мембранные и цитоскелетные белки, изменяя тем самым их функциональные свойства. С этими событиями связан начальный период развития ДП (до 3 ч), в течение которого наблюдается как увеличение высвобождения медиатора [17], так и усиление его связывания [18]. Более поздняя фаза ДП (более 3 ч) связана с активацией белкового синтеза [19]. Эта фаза развивается при достаточно интенсивной, перио-

дически повторяющейся стимуляции, когда входящий Ca^{2+} способен стимулировать аденилатциклазу с последующей активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПКА) [20]. ПКА фосфорилирует один из факторов транскрипции генов (CREB – cAMP response element-binding protein, т.е. белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент) и тем самым активирует синтез нового белка [21]. Считается, что эти молекулярные события обеспечивают структурные перестройки в синаптической области и закрепляют модифицированное состояние синапса.

Таким образом, в соответствии с временным ходом формирования (консолидации) поведенческой памяти от кратковременной к долговременной при выработке УР, ДП проходит в своем развитии две фазы: раннюю, не зависящую от белкового синтеза и связанную с конформационными изменениями предсуществующих белков, и позднюю, обусловленную синтезом новых белков.

Необходимо подчеркнуть, что NMDA-зависимая ДП остается наиболее приемлемым кандидатом на роль нейронного механизма обучения, хотя экспериментальные данные в пользу этой концепции пока в основном косвенные и допускают неоднозначную интерпретацию. С одной стороны, это данные фармакологических исследований, которые показывают, что факторы, угнетающие развитие ДП, в первую очередь антагонисты NMDA-рецепторов, нарушают обучение [14, 22], с другой – данные о нарушении обучения у животных с «насыщенной» ДП [23]. Существенную поддержку идее о причинной связи между ДП и обучением обеспечивают данные, показывающие параллельные нарушения ДП и способности к обучению у трансгенных мышей с направленной инактивацией генов, кодирующих необходимые для развития ДП продукты – рецепторы, протеинкиназы и факторы транскрипции [24].

Растормаживание

В упомянутых выше работах, проведенных на коре головного мозга, увеличение синаптической эффективности чаще удавалось наблюдать в условиях блокирования тормозной системы пенициллином или стрихнином [4–6]. В экспериментах на срезах гиппокампа при изучении ДП в отдельных нейронах для той же цели применяют биккуллин или пикротоксин, т.е. конкурентный или неконкурентный антагонисты основного тормозного медиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [25]. Есть основания считать, что в естественных условиях возбуждающая передача и, в частности, NMDA-зависимый механизм ее модификации находится под контролем локальных тормозных сетей [26]. Ослабление или снятие торможения является необходимым условием для проявления различных форм пластичности, лежащей в основе памяти и обучения.

При естественной работе мозга, где нет перечисленных выше антагонистов, растормаживание достигается за счет действия различных физиологических факторов. К ним относится, в частности, определенная временная последовательность прихода импульсов к нервной клетке. Так, известно, что если раздражать пучок волокон парными стимулами с интервалом 120–180 мс, то ответ на второй стимул оказывается большим, чем на первый («парное облегчение»). В основе этого явления лежит растормаживание, которое происходит в данный интервал времени в результате действия тормозного медиатора на собственные

тормозные ауторецепторы [27]. Было показано, что подкрепление поляризацией второго, расторможенного ответа значительно легче приводит к усилению ответа, чем сочетание поляризации с первым ответом [28].

Рассматривая это явление, следует отметить, что интервал 120–180 мс соответствует периоду гиппокампального тета-ритма, важную роль в организации которого наряду с холинергическим и ГАМК-ергическим входами от пергородки играют ГАМК-ергические интернейроны гиппокампа. Тета-ритм сопровождает многие поведенческие реакции, в том числе ориентировочную реакцию и процесс консолидации памяти [29]. Многочисленные данные свидетельствуют о существенной связи этого ритма с развитием ДП в гиппокампе [30].

В коре головного мозга гиппокампальному тета-ритму соответствует десинхронизация, то есть переход от медленной высоковольтной к быстрой низковольтной активности ("arousal"), обусловленный активацией ретикулярной формации среднего мозга и соответствующий нарастаживанию животного. Одним из механизмов десинхронизации является подавление суммарных длительных тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП) – как спонтанных, так и вызванных сенсорными стимулами. Этот феномен был детально описан в экспериментах, проведенных на зрительной коре кролика [31, 32]. Структурную основу системы растормаживания могут составлять обнаруженные в коре и гиппокампе тормозные интернейроны, специальная функция которых – ингибировать другие тормозные нейроны [33].

Физиологический смысл растормаживания состоит в расширении рецептивных полей нейронов различной сенсорной модальности, дающем возможность лучшего восприятия и анализа информации о новом стимуле [34]. Одновременно с этим создаются благоприятные условия для проявления синаптической пластичности, о которой речь шла в предыдущем разделе. В этом контексте следует вспомнить важное наблюдение, сделанное в Павловской лаборатории. Для того чтобы на индифферентный стимул можно было бы выработать УР, этот стимул должен первоначально обладать способностью вызывать ориентировочный рефлекс [35]. С точки зрения современных представлений о синаптической пластичности, это наблюдение можно интерпретировать следующим образом: ретикулярная активация, сопровождающая ориентировочный рефлекс, приводит к растормаживанию локальных корковых нейронных сетей, что способствует проявлению NMDA-зависимых механизмов увеличения синаптической эффективности.

Имеются убедительные данные, указывающие на особую роль норадреналина (НА) в процессах растормаживания. Выделением НА сопровождаются все виды нарастаживания животного, и его роль в селективном внимании и в извлечении следов памяти хорошо документирована [36]. Показано, что прямая стимуляция голубого пятна вызывает подавление ТПСП в коре, сравнимое (если не более сильное) с последствиями ретикулярной активации [37]. Подавление ТПСП, связанное с активацией норадренергических входов, было детально изучено в нейронах гиппокампа. Было показано, что в поле СА1 оно ограничивается ранними, возвратными ТПСП, опосредованными интернейронами, расположенными в *stratum oriens/alveus*, в то время как поздние, медленные ТПСП, отражающие

прямое торможение и связанные с активацией нейронов *stratum lacunosum/moleculare*, нечувствительны к НА [38].

Во многих моделях «модифицирующихся» синапсов постулируется активация добавочного подкрепляющего входа как условия, необходимого для возрастания синаптической эффективности наряду с сочетанием «слабого» и «сильного» входов. В качестве возможных источников таких входов рассматриваются моноаминергические и пептидергические структуры мозга [39]. В связи с этим было высказано предположение, что НА является неким «глобальным учителем» (*global teacher*), создающим условия или поддерживающим изменения в группе активированных синапсов [40]. Нужно отметить, что роль столь же глобального активатора мозга, обеспечивающего необходимый для обучения уровень бодрствования и внимания, приписывают и восходящей холинергической системе мозга [41].

Модуляция синаптической пластичности веществами, улучшающими когнитивные процессы

Растормаживание можно рассматривать лишь как один из механизмов, с помощью которых НА и другие нейромодуляторы, воздействующие на множественные мишени, могут влиять на синаптическую пластичность. К соединениям, улучшающим процессы обучения и памяти, наряду с НА, относятся также препараты, потенцирующие холинергическую передачу (агонисты ацетилхолина и ингибиторы холинэстеразы), некоторые нейропептиды и ряд веществ разной химической природы, обладающих способностью нормализовать нарушенные когнитивные функции и объединяемых под общим названием «ноотропы» (от греч. «ноос» – разум и «тропос» – стремление, средство). В настоящем разделе обзора будет кратко рассмотрено действие некоторых из этих веществ на свойства ДП и синаптические процессы в гиппокампе.

Биогенные амины

Нейромодуляторы, такие НА, могут облегчать синаптическую пластичность, модулируя эффективность рецепторов медиаторов, воздействуя на специфические сигнальные каскады, гены и эффекторные белки. НА регулирует множественные функции мозга, такие как внимание, восприятие, сон, обучение и память. Норадреналин облегчает индукцию ДП в поле СА1 гиппокампа [42, 43], а также играет роль в облегчении ДП и длительной депрессии (ДД) в зубчатой извилине [44], что связывают с повышенной плотностью норадренергических волокон в этой области мозга [45]. Предполагается несколько механизмов, обеспечивающих облегчение ДП и ДД при активации норадренергических входов, включая усиление активности NMDA-рецепторов в результате угнетения калиевых каналов Kv1.1, Kv4.2 и SK, а также прямое фосфорилирование NMDA-рецепторов протеинкиназой А [43]. Тот факт, что молекулярный механизм длительного потенцирующего эффекта НА связан с усилением синтеза цАМФ и активацией PKA и таким образом затрагивает механизмы, участвующие в развитии ДП, вызываемой синаптической стимуляцией, позволяет предположить, что такая синергичная активация системы вторичных посредников лежит в основе действия подкрепляющих стимулов при ассоциативной форме обучения на нейронном уровне.

Роль адренергической системы в развитии NMDA-зависимой ДП была выявлена также с помощью разрушения

центральной норадренергической системы избирательными нейротоксинами *in vivo* или с применением агонистов и антагонистов НА рецепторов *in vitro* [43]. Эти исследования показали, что норадренергические входы в большей степени влияют на индукцию ДП в зубчатой фасции, где развитие ДП блокируется при устранении норадренергических влияний.

В процессах сохранения ДП участвует также дофаминергическая система мозга. Дофамин осуществляет свои эффекты через G-протеин-связанные дофаминовые рецепторы 5 типов, разделяемые на два семейства – D1-подобные (D1, D5) и D2-подобные (D2, D3, D4). В то время как D1-подобные рецепторы активируют аденилатциклазу, рецепторы семейства D2 её, напротив, ингибируют. Имеются доказательства широкой представленности этих рецепторов в гиппокампе [46]. Поскольку эффекты, связанные с активацией D1- и D2-подобных рецепторов, противоположны, дофамин может как облегчать, так и угнетать синаптическую пластичность, но в целом D1-подобные рецепторы, по-видимому, в большей степени влияют на процессы пластичности, вызывая растормаживание [47] и модуляцию активности NMDA рецепторов, что приводит к облегчению ДП и ДД [48].

Другой биогенный амин – гистамин – также участвует в процессах синаптической пластичности. Показано улучшение воспроизведения выученной реакции при его введении в желудочки мозга и облегчение развития ДП [49]. Гистамин, взаимодействуя с H1- и H2-рецепторами, может активировать как фосфатидил-инозитольную, так и аденилатциклазную системы вторичных посредников и вызывать длительное увеличение возбудимости гиппокампальных нейронов. Однако его действие на ДП может быть также связано и с другим механизмом – непосредственным взаимодействием гистамина с NMDA-рецептором, приводящим к усилению токов через сопряженный с этим рецептором канал [50].

Нейропептиды

Многие нейропептиды при внешнем введении способны модулировать процессы обучения и памяти. К числу положительных модуляторов относится гипоталамический нейропептид вазопрессин, улучшающий процесс консолидации памяти и замедляющий угашение УР [51].

В опытах на срезах гиппокампа показано облегчение развития ДП в поле СА1 срезов гиппокампа при относительно слабой стимуляции [52] и увеличение ее продолжительности при стандартной тетанизации коллатералей Шаффера [53]. Было обнаружено также, что метаболический фрагмент вазопрессина (вазопрессин 4–8), обладающий в 1000 раз большей активностью в отношении процессов памяти [54], значительно увеличивает амплитуду ДП в поле СА1 [55]. У крыс с генетическим дефектом синтеза вазопрессина выявлена положительная модуляция вазопрессином развития NMDA-зависимой ДП [56]. Таким образом, вазопрессин поддерживает процесс развития ДП, способствуя переходу относительно кратковременной потенциации в долговременную форму.

Важно отметить, что подобно НА и АХ, вазопрессин и его фрагмент способны сами вызывать медленно развивающееся и продолжительное увеличение возбуждающих синаптических ответов как в гиппокампе, так и в септуме [57],

но, в отличие от ДП, это увеличение реактивности не зависит от активации NMDA-рецепторов. В то же время в основе этого облегчения могут лежать те же внутриклеточные механизмы, что обеспечивают развитие ДП. Активация центральных рецепторов вазопрессина стимулирует гидролиз инозитолфосфатов, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция и активации Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы и ранних генов, принимающих участие в развитии ДП.

Другие исследовавшиеся нейропептиды (соматостатин, тиролиберин) не влияли на развитие NMDA-зависимой ДП в поле СА1 гиппокампа, хотя проявили способность увеличивать амплитуду ДП в поле СА3 [58, 59].

Ноотропные соединения

Важным аспектом действия нейропептидов, положительно модулирующих процессы памяти, является их способность устранять или ослаблять амнезии, вызываемые скополамином, электросудорожной стимуляцией, ингибиторами белкового синтеза и другими экспериментальными воздействиями [51]. Это свойство служит одним из критериев классификации ноотропных соединений – препаратов разной химической природы, способных восстанавливать нарушенные функции высшей нервной деятельности.

Классическим представителем ноотропных соединений является пирацетам (2-оксо-1-пирролидон-ацетамид), применяемый в неврологической практике при нарушениях памяти разного генеза. На основе пирацетама создан целый ряд производных и аналогов, обладающих более высокой ноотропной активностью [60]. Первые попытки оценить действие ноотропных соединений на ДП показали, что ни пирацетам, ни другие препараты с ноотропной активностью, не влияют на свойства NMDA-зависимой ДП в поле СА1 гиппокампа [61], хотя, подобно упомянутому выше нейропептиду тиролиберину, способны усиливать NMDA-независимую потенциацию в синаптической системе «мшистые волокна–пирамиды поля СА3» [62]. Известно, однако, что ноотропы проявляют активность в условиях дефицита или нарушения функции памяти и малоэффективны в нормальных условиях. Та же закономерность выявилась и в отношении ДП. Исследование действия пептидных аналогов пирацетама, синтезированных на основе пироглутамата и обладающих высокой ноотропной активностью в поведенческих тестах, показало, что амид L-пироглутамил-D-аланина эффективно восстанавливает способность к развитию ДП в срезах гиппокампа, утрачивающих ее вследствие длительного переживания *in vitro* [63] или в условиях преинкубации срезов с этанолом [64], но не влияет на развитие ДП в стандартных условиях.

Другим структурным аналогом пирацетама, привлекающим в последние годы пристальное внимание клиницистов, фармакологов и физиологов является пролинсодержащий дипептид ноопепт [65]. Подобно пирацетаму, ноопепт демонстрирует широкий спектр активности, стимулируя процессы обучения и памяти, повышая устойчивость нейронов к повреждающим факторам в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Отличие состоит в том, что значимый эффект ноопепта достигается при использовании гораздо более низких доз [65]. Эффективность ноопепта была подтверждена на экспериментальных моделях ишемического инсульта, болезни Альцгеймера и Паркинсона на животных [66, 67], а также в клинических испытаниях с участием

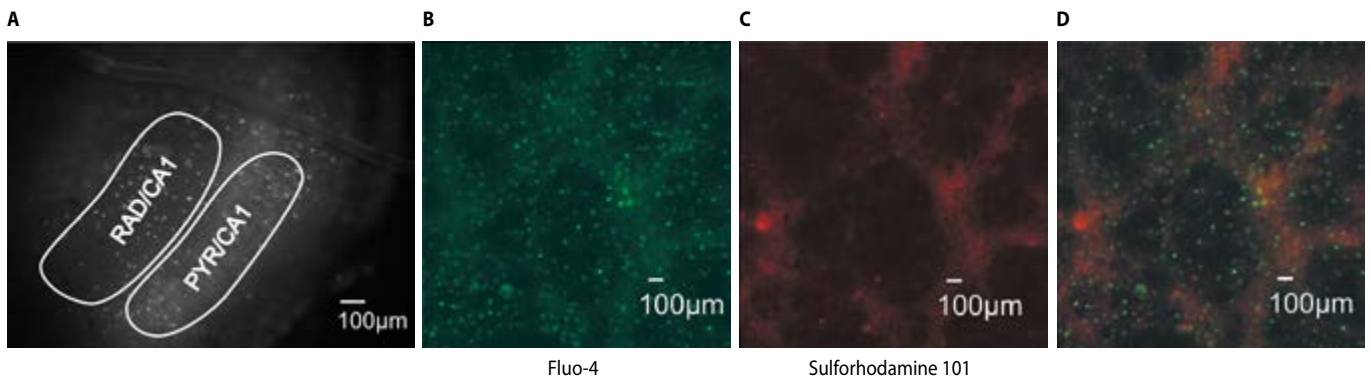


Рис. 3. Источники $[Ca^{2+}]$ сигнала в культивируемых срезах гиппокампа.

A – области пирамидного (PYR) и радиального (RAD) слоев в культивируемом срезе гиппокампа крысы. B – окраска диссоциированных клеток гиппокампа с помощью Fluo-4. C – окраска клеток с помощью сульфородамина 101. D – суперпозиция изображений на B и C. Объектив $\times 10$ (A), $\times 40$ (B–D). Сульфородамин-позитивный сигнал имеет диффузное пространственное распределение, в то время как четко локализованные в пространстве окрашенные тела клеток сульфородамин-негативны, что указывает на избирательное окрашивание нейронов с помощью Fluo 4. (Из: Колбаев и др., 2017 [71])

Fig. 3. Sources of $[Ca^{2+}]$ signal in cultured hippocampal cells.

A – areas of the pyramidal (PYR) and radial (RAD) layers of the rat hippocampus. B – staining of dissociated cultured cells with Fluo-4. C – staining of cells with sulforhodamine 101. D – superposition of images on B and C. Objective $\times 10$ (A), $\times 40$ (B–D). The sulforhodamine-positive signal has a diffuse spatial distribution, while the stained bodies of the sulforhodamine-negative cells are clearly localized, indicating selective staining of neurons with Fluo 4. (From: Kolbaev et al., 2017, [71])

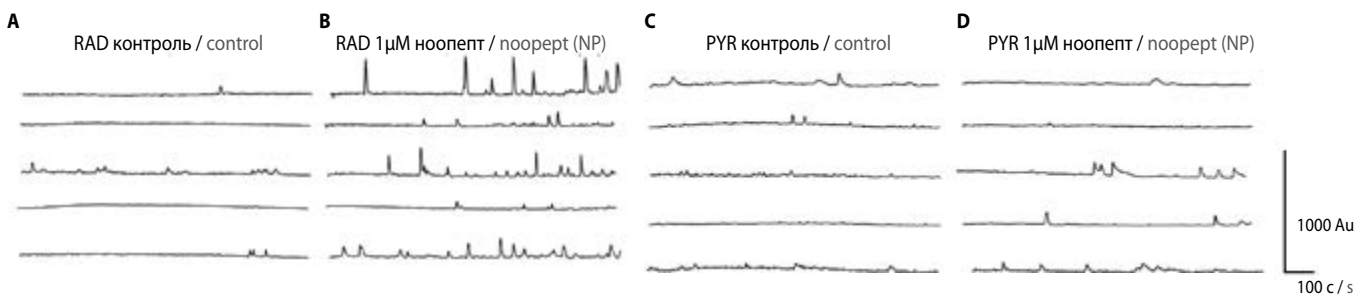


Рис. 4. Ноопепт существенно увеличивает частоту спонтанных кальциевых сигналов в радиальном (SR), но не в пирамидном (SP) слое поля CA1 гиппокампа.

Характерные примеры временного хода интенсивности флуоресцентного излучения, зарегистрированного от SR в контроле (A) и в присутствии 1 мкМ ноопепта (B). Спонтанные кальциевые сигналы в SP в контроле (C) и в присутствии ноопепта (D) не меняются заметным образом под действием препарата. (Из: Колбаев и др., 2017 [71], с изменениями)

Fig. 4. Noopept significantly increased frequency of spontaneous Ca transients in SR but not in SP.

Typical result of measurement of spontaneous Ca transients in SR: in control conditions (A) and in the presence of 1 μM of NP (B). The frequency of transients significantly increased upon NP application. Spontaneous Ca transients recorded in SP: in control conditions (C) and in the presence of 1 μM of NP (D). The frequency of transients did not change significantly during NP application. (From: Kolbaev et al., 2017 [71], with changes)

пациентов с умеренными когнитивными расстройствами на фоне ишемического или травматического повреждения мозга [68]. Механизмы действия ноопепта, его клеточные мишени, а также затрагиваемые сигнальные пути до сих пор являются предметом обсуждения и интенсивных исследований [69]. В экспериментах на срезах гиппокампа было показано, что ноопепт усиливает тормозные постсинаптические токи (ТПСТ), регистрируемые методом patch-clamp, в пирамидных нейронах. Было установлено, что это усиление обусловлено увеличением активности тормозных интернейронов в радиальном слое поля CA1 [70]. Данное наблюдение нашло свое подтверждение в исследовании динамики изменений концентрации $[Ca^{2+}]_i$ в разных слоях этого поля. Срезы гиппокампа, культивированные в течение 14–18 дней, в значительной степени сохраняли анатомические черты, присущие строению гиппокампа. Так, в поле CA1 легко выделялись отдельные слои, соответствующие *stratum radiatum* (SR) и *stratum pyramidale* (SP) [71]

(рис. 3). Регистрация Ca^{2+} сигнала от одних и тех же нейронов в контрольных условиях и при аппликации 1 мкМ ноопепта позволяет сделать вывод о влиянии ноопепта как на базовый уровень, так и на динамику $[Ca^{2+}]_i$ в зависимости от расположения нейрона в том или ином слое (SR или SP) поля CA1. Так, аппликация 1 мкМ ноопепта значительно увеличивала частоту Ca-транзиентов, регистрируемых в SR, и практически не влияла на нее в SP (рис. 4).

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что модуляция синаптической пластичности в гиппокампе может быть тем механизмом, с помощью которого аналоги пиррацетама и другие ноотропные соединения оказывают свое действие. Конкретные рецепторные и пострецепторные механизмы этой модуляции во многом остаются нераскрытыми, и выяснение их, имеющее столь очевидное значение как для фундаментальной нейронауки, так и для клинической практики, является задачей будущих исследований.

Список литературы

1. Hebb O.D. *The Organization of Behavior*. NY: Wiley, 1949. 335 p.
2. Brindley G.S. The classification of modifiable synapses and their use in models for conditioning. *Proc. Royal Soc Lond B Biol Sci* 1967; 168: 361-367. DOI: 10.1098/rspb.1967.0070.
3. Gerbrandt L.K., Skrebitsky V.G., Burešová O., Bureš J. Plastic changes of unit activity induced by tactile stimuli followed by electrical stimulation of single hippocampal and reticular neurons. *Neuropsychologia* 1968; 6: 3-10. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1.
4. Русинова Е.В., Скребитский В.Г. Влияние разряда нейрона на эффективность его синаптических входов. *Журнал высшей нервной деятельности. им. И.П. Павлова* 1975; 25(6): 1312-1315. PMID: 1210783.
5. Baranyi A., Szenté M.B. Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423(1-2): 378-384. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90867-5. PMID: 2823992.
6. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N. Hebbian synapses in cortical and hippocampal pathways. *Rev Neurosci* 1998; 9(4): 243-264. DOI: 10.1515/REVNEURO.1998.9.4.243. PMID: 9886140.
7. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232(2): 331-356. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273. PMID: 4727084.
8. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407): 31-39. DOI: 10.1038/361031a0. PMID: 8421494.
9. Bliss T.V., Collingridge G.L., Morris R.G. Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 369(1633): 20130129. DOI: 10.1098/rstb.2013.0129. PMID: 24298133.
10. Voronin L.L. Long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 10(4): 1051-1069. DOI: 10.1016/0306-4522(83)90099-4. PMID: 6141538.
11. Sastry B.R., Goh J.W., Auyeung A. Associative induction of posttetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* 1986; 232(4753): 988-990. DOI: 10.1126/science.3010459. PMID: 3010459.
12. Kelso S.R., Ganong A.H., Brown T.H. Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(14): 5326-5330. DOI: 10.1073/pnas.83.14.5326. PMID: 3460096.
13. Lodge D., Watkins J.C., Bortolotto Z.A., Jane D.E., Volianskis A. The 1980s: D-AP5, LTP and a decade of NMDA receptor discoveries. *Neurochem Res* 2018. DOI: 10.1007/s11064-018-2640-6. PMID: 30284673.
14. Morris R.G. NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology* 2013; 74: 32-40. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014. PMID: 23628345.
15. Magee J.C., Johnston D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 1997; 275(5297): 209-213. DOI: 10.1126/science.275.5297.209. PMID: 8985013.
16. Markram H., Lübke J., Frotscher M., Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997; 275(5297): 213-215. DOI: 10.1126/science.275.5297.213. PMID: 8985014.
17. Bliss T.V., Douglas R.M., Errington M.L., Lynch M.A. Correlation between long-term potentiation and release of endogenous amino acids from dentate gyrus of anaesthetized rats. *J Physiol* 1986; 377: 391-408. DOI: 10.1113/jphysiol.1986.sp016193. PMID: 2879038.
18. Maren S., Tocco G., Standley S., Baudry M., Thompson R.F. Postsynaptic factors in the expression of long-term potentiation (LTP): increased glutamate receptor binding following LTP induction in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20): 9654-9658. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9654. PMID: 8415757.
19. Frey U., Krug M., Reymann K.G., Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res* 1988; 452(1-2): 57-65. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90008-X. PMID: 3401749.
20. Frey U., Huang Y.Y., Kandel E.R. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260(5114): 1661-1664. DOI: 10.1126/science.8389057. PMID: 8389057.
21. Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(6). DOI: 10.1101/cshperspect.a005751. PMID: 2249638.
22. Danysz W., Zajaczkowski W., Parsons C.G. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1995; 6(5-6): 455-474. PMID: 11224354.
23. Barnes C.A. Involvement of LTP in memory: are we "searching under the street light"? *Neuron* 1995; 15(4): 751-754. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90166-3. PMID: 7576624.
24. Mayford M., Abel T., Kandel E.R. Transgenic approaches to cognition. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5(2): 141-148. DOI: 10.1016/0959-4388(95)80019-0. PMID: 7620300.
25. Wigström H., Gustafsson B. Large long-lasting potentiation in the dentate gyrus in vitro during blockade of inhibition. *Brain Res* 1983; 275(1): 153-158. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90428-6. PMID: 6313124.
26. Ormond J., Woodin M.A. Disinhibition mediates a form of hippocampal long-term potentiation in area CA1. *PLoS One* 2009; 4(9): e7224. DOI: 10.1371/journal.pone.0007224. PMID: 19787049.

References

1. Hebb O.D. *The Organization of Behavior*. NY: Wiley, 1949. 335 p.
2. Brindley G.S. The classification of modifiable synapses and their use in models for conditioning. *Proc. Royal Soc Lond B Biol Sci* 1967; 168: 361-367. DOI: 10.1098/rspb.1967.0070.
3. Gerbrandt L.K., Skrebitsky V.G., Burešová O., Bureš J. Plastic changes of unit activity induced by tactile stimuli followed by electrical stimulation of single hippocampal and reticular neurons. *Neuropsychologia* 1968; 6: 3-10. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1.
4. Rusinova E.V., Skrebitskii V.G. Vliyaniye razryada nejrona na ehffektivnost' ego sinapticheskikh vkhodov. [The influence of neuronal discharge on the effectiveness of its synaptic inputs]. *Zhurnal Vysshey Nervnoy Deiatel'nosti Im I.P. Pavlova* 1975; 25(6): 1312-1315. PMID: 1210783. (In Russ.)
5. Baranyi A., Szenté M.B. Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423(1-2): 378-384. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90867-5. PMID: 2823992.
6. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N. Hebbian synapses in cortical and hippocampal pathways. *Rev Neurosci* 1998; 9(4): 243-264. DOI: 10.1515/REVNEURO.1998.9.4.243. PMID: 9886140.
7. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232(2): 331-356. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273. PMID: 4727084.
8. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407): 31-39. DOI: 10.1038/361031a0. PMID: 8421494.
9. Bliss T.V., Collingridge G.L., Morris R.G. Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 369(1633): 20130129. DOI: 10.1098/rstb.2013.0129. PMID: 24298133.
10. Voronin L.L. Long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 10(4): 1051-1069. DOI: 10.1016/0306-4522(83)90099-4. PMID: 6141538.
11. Sastry B.R., Goh J.W., Auyeung A. Associative induction of posttetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* 1986; 232(4753): 988-990. DOI: 10.1126/science.3010459. PMID: 3010459.
12. Kelso S.R., Ganong A.H., Brown T.H. Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(14): 5326-5330. DOI: 10.1073/pnas.83.14.5326. PMID: 3460096.
13. Lodge D., Watkins J.C., Bortolotto Z.A., Jane D.E., Volianskis A. The 1980s: D-AP5, LTP and a decade of NMDA receptor discoveries. *Neurochem Res* 2018. DOI: 10.1007/s11064-018-2640-6. PMID: 30284673.
14. Morris R.G. NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology* 2013; 74: 32-40. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014. PMID: 23628345.
15. Magee J.C., Johnston D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 1997; 275(5297): 209-213. DOI: 10.1126/science.275.5297.209. PMID: 8985013.
16. Markram H., Lübke J., Frotscher M., Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997; 275(5297): 213-215. DOI: 10.1126/science.275.5297.213. PMID: 8985014.
17. Bliss T.V., Douglas R.M., Errington M.L., Lynch M.A. Correlation between long-term potentiation and release of endogenous amino acids from dentate gyrus of anaesthetized rats. *J Physiol* 1986; 377: 391-408. DOI: 10.1113/jphysiol.1986.sp016193. PMID: 2879038.
18. Maren S., Tocco G., Standley S., Baudry M., Thompson R.F. Postsynaptic factors in the expression of long-term potentiation (LTP): increased glutamate receptor binding following LTP induction in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20): 9654-9658. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9654. PMID: 8415757.
19. Frey U., Krug M., Reymann K.G., Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res* 1988; 452(1-2): 57-65. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90008-X. PMID: 3401749.
20. Frey U., Huang Y.Y., Kandel E.R. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260(5114): 1661-1664. DOI: 10.1126/science.8389057. PMID: 8389057.
21. Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(6). DOI: 10.1101/cshperspect.a005751. PMID: 2249638.
22. Danysz W., Zajaczkowski W., Parsons C.G. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1995; 6(5-6): 455-474. PMID: 11224354.
23. Barnes C.A. Involvement of LTP in memory: are we "searching under the street light"? *Neuron* 1995; 15(4): 751-754. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90166-3. PMID: 7576624.
24. Mayford M., Abel T., Kandel E.R. Transgenic approaches to cognition. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5(2): 141-148. DOI: 10.1016/0959-4388(95)80019-0. PMID: 7620300.
25. Wigström H., Gustafsson B. Large long-lasting potentiation in the dentate gyrus in vitro during blockade of inhibition. *Brain Res* 1983; 275(1): 153-158. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90428-6. PMID: 6313124.
26. Ormond J., Woodin M.A. Disinhibition mediates a form of hippocampal long-term potentiation in area CA1. *PLoS One* 2009; 4(9): e7224. DOI: 10.1371/journal.pone.0007224. PMID: 19787049.

27. Davies C.H., Collingridge G.L. The physiological regulation of synaptic inhibition by GABA_B autoreceptors in rat hippocampus. *J Physiol* 1993; 472: 245-265. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019945. PMID: 8145143.
28. Fedorov N.B., Sergeeva O.A., Skrebitsky V.G. Priming stimulation facilitates Hebb-type plasticity in the Schaffer collateral-commissural pathways of the mouse hippocampus. *Exp Brain Res* 1993; 94(2): 270-272. DOI: 10.1007/BF00230295. PMID: 8359243.
29. Виноградова О.С. *Гиппокамп и память*. М.: Наука, 1975. 333 с.
30. Larson J., Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res* 2015; 1621: 38-50. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034. PMID: 25452022.
31. Skrebitsky V.G. Nonspecific influences on neuronal firing in the central visual pathway. *Exp Brain Res* 1969; 9(4): 269-283. DOI: 10.1007/BF00235239. PMID: 5364413.
32. Skrebitsky V.G., Sharonova I.N. Reticular suppression of flash-evoked IPSPs in visual cortex neurons. *Brain Res* 1976; 111(1): 67-78. DOI: 10.1016/0006-8993(76)91049-0. PMID: 953705.
33. Klausberger T., Magill P.J., Márton L.F., Roberts J.D., Cobden P.M., Buzsáki G., Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 2003; 421(6925): 844-848. DOI: 10.1038/nature01374. PMID: 12594513.
34. Dykes R.W. Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75(5): 535-545. DOI: 10.1139/y97-089. PMID: 9250389.
35. Павлов И.П. *Лекции о работе больших полушарий головного мозга*. Полное собр. соч. Т.4. М.: АН СССР, 1951. 452 с.
36. Sara S.J. Noradrenergic modulation of selective attention: its role in memory retrieval. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 444: 178-193. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb37588.x. PMID: 2990290.
37. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N., Sharonova I.N. Reticular suppression of cortical inhibitory postsynaptic potentials. In: Hobson J.A., Brzler M.A. (Eds) *Reticular Formation Revisited*. NY: Raven Press, 1980: 67-78.
38. Doze V.A., Cohen G.A., Madison D.V. Synaptic localization of adrenergic disinhibition in the rat hippocampus. *Neuron* 1991; 6(6): 889-900. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90229-S. PMID: 1675862.
39. Griffith J.S. A theory of the nature of memory. *Nature* 1966; 211(5054): 1160-1163. DOI: 10.1038/2111160a0. PMID: 5970018.
40. Brown T.H., Chapman P.F., Kairiss E.W., Keenan C.L. Long-term synaptic potentiation. *Science* 1988; 242 (4879): 724-728. DOI: 10.1126/science.2903551. PMID: 2903551.
41. Solari N., Hangya B. Cholinergic modulation of spatial learning, memory and navigation. *Eur J Neurosci* 2018; 48(5): 2199-2230. DOI: 10.1111/ejn.14089. PMID: 30055067.
42. Lin Y.W., Min M.Y., Chiu T.H., Yang H.W. Enhancement of associative long-term potentiation by activation of beta-adrenergic receptors at CA1 synapses in rat hippocampal slices. *J Neurosci*. 2003, 23(10): 4173-4181. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04173.2003. PMID: 12764105.
43. O'Dell T.J., Connor S.A., Guglietta R., Nguyen P.V. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem* 2015; 22(9): 461-471. DOI: 10.1101/lm.031088.113. PMID: 26286656.
44. Hansen N., Manahan-Vaughan D. Hippocampal long-term potentiation that is elicited by perforant path stimulation or that occurs in conjunction with spatial learning is tightly controlled by beta-adrenoreceptors and the locus coeruleus. *Hippocampus* 2015; 25(11): 1285-1298. DOI: 10.1002/hipo.22436. PMID: 25727388.
45. Takeuchi T., Duzskiewicz A.J., Sonneborn A. et al. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 2016; 537: 357-362. DOI: 10.1038/nature19325. PMID: 27602521.
46. Wei X., Ma T., Cheng Y. et al. Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. *Addict Biol* 2018; 23(2): 569-584. DOI: 10.1111/adb.12512. PMID: 28436559.
47. Hammad H., Wagner J.J. Dopamine-mediated disinhibition in the CA1 region of rat hippocampus via D3 receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(1):113-120. DOI: 10.1124/jpet.105.091579. PMID: 16162819.
48. Lemon N., Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26(29): 7723-7729. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1454-06.2006. PMID: 16855100.
49. Lin J.S., Anacleit C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(15): 2499-2512. DOI: 10.1007/s00018-011-0631-8. Review. PMID: 21318261.
50. Vorobjev V.S., Sharonova I.N., Walsh I.B., Haas H.L. Histamine potentiates N-methyl-D-aspartate responses in acutely isolated hippocampal neurons. *Neuron* 1993; 11(5): 837-844. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90113-6. PMID: 8240807.
51. Kovacs G.L., De Wied D. Peptidergic modulation of learning and memory processes. *Pharmacol Rev* 1994; 46(3): 269-291. PMID: 7831381.
52. Чепкова А.Н. Влияние вазопрессина на свойства длительной посттетанической потенциации в срезах гиппокампа. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова* 1981; 32(2): 427-429.
53. Chepkova A.N., Skrebitsky V.G. Effects of some adrenergic drugs and neuropeptides on long-term potentiation in hippocampal slices. In: Ajmone Marsan C., Matthies H.(eds) *Neuronal Plasticity and Memory Formation*. NY: Raven Press, 1982: 255-263.
27. Davies C.H., Collingridge G.L. The physiological regulation of synaptic inhibition by GABA_B autoreceptors in rat hippocampus. *J Physiol* 1993; 472: 245-265. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019945. PMID: 8145143.
28. Fedorov N.B., Sergeeva O.A., Skrebitsky V.G. Priming stimulation facilitates Hebb-type plasticity in the Schaffer collateral-commissural pathways of the mouse hippocampus. *Exp Brain Res* 1993; 94(2): 270-272. DOI: 10.1007/BF00230295. PMID: 8359243.
29. Vinogradova O.S. *Гиппокамп и память* [Hippocampus and memory]. М.: Наука, 1975. 333 p. (In Russ.)
30. Larson J., Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res* 2015; 1621: 38-50. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034. PMID: 25452022.
31. Skrebitsky V.G. Nonspecific influences on neuronal firing in the central visual pathway. *Exp Brain Res* 1969; 9(4): 269-283. DOI: 10.1007/BF00235239. PMID: 5364413.
32. Skrebitsky V.G., Sharonova I.N. Reticular suppression of flash-evoked IPSPs in visual cortex neurons. *Brain Res* 1976; 111(1): 67-78. DOI: 10.1016/0006-8993(76)91049-0. PMID: 953705.
33. Klausberger T., Magill P.J., Márton L.F., Roberts J.D., Cobden P.M., Buzsáki G., Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 2003; 421(6925): 844-848. DOI: 10.1038/nature01374. PMID: 12594513.
34. Dykes R.W. Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75(5): 535-545. DOI: 10.1139/y97-089. PMID: 9250389.
35. Pavlov I.P. *Lektsii o rabote bol'shikh polushariy mozga* [Lectures on functions of cerebral hemispheres]. Complete collected works. V.4. Moscow: AN SSSR, 1951. 452 p.
36. Sara S.J. Noradrenergic modulation of selective attention: its role in memory retrieval. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 444: 178-193. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb37588.x. PMID: 2990290.
37. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N., Sharonova I.N. Reticular suppression of cortical inhibitory postsynaptic potentials. In: Hobson J.A., Brzler M.A. (Eds) *Reticular Formation Revisited*. NY: Raven Press, 1980: 67-78.
38. Doze V.A., Cohen G.A., Madison D.V. Synaptic localization of adrenergic disinhibition in the rat hippocampus. *Neuron* 1991; 6(6): 889-900. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90229-S. PMID: 1675862.
39. Griffith J.S. A theory of the nature of memory. *Nature* 1966; 211(5054): 1160-1163. DOI: 10.1038/2111160a0. PMID: 5970018.
40. Brown T.H., Chapman P.F., Kairiss E.W., Keenan C.L. Long-term synaptic potentiation. *Science* 1988; 242 (4879): 724-728. DOI: 10.1126/science.2903551. PMID: 2903551.
41. Solari N., Hangya B. Cholinergic modulation of spatial learning, memory and navigation. *Eur J Neurosci* 2018; 48(5): 2199-2230. DOI: 10.1111/ejn.14089. PMID: 30055067.
42. Lin Y.W., Min M.Y., Chiu T.H., Yang H.W. Enhancement of associative long-term potentiation by activation of beta-adrenergic receptors at CA1 synapses in rat hippocampal slices. *J Neurosci*. 2003, 23(10): 4173-4181. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04173.2003. PMID: 12764105.
43. O'Dell T.J., Connor S.A., Guglietta R., Nguyen P.V. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem* 2015; 22(9): 461-471. DOI: 10.1101/lm.031088.113. PMID: 26286656.
44. Hansen N., Manahan-Vaughan D. Hippocampal long-term potentiation that is elicited by perforant path stimulation or that occurs in conjunction with spatial learning is tightly controlled by beta-adrenoreceptors and the locus coeruleus. *Hippocampus* 2015; 25(11): 1285-1298. DOI: 10.1002/hipo.22436. PMID: 25727388.
45. Takeuchi T., Duzskiewicz A.J., Sonneborn A. et al. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 2016; 537: 357-362. DOI: 10.1038/nature19325. PMID: 27602521.
46. Wei X., Ma T., Cheng Y. et al. Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. *Addict Biol* 2018; 23(2): 569-584. DOI: 10.1111/adb.12512. PMID: 28436559.
47. Hammad H., Wagner J.J. Dopamine-mediated disinhibition in the CA1 region of rat hippocampus via D3 receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(1):113-120. DOI: 10.1124/jpet.105.091579. PMID: 16162819.
48. Lemon N., Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26(29): 7723-7729. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1454-06.2006. PMID: 16855100.
49. Lin J.S., Anacleit C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(15): 2499-2512. DOI: 10.1007/s00018-011-0631-8. Review. PMID: 21318261.
50. Vorobjev V.S., Sharonova I.N., Walsh I.B., Haas H.L. Histamine potentiates N-methyl-D-aspartate responses in acutely isolated hippocampal neurons. *Neuron* 1993; 11(5): 837-844. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90113-6. PMID: 8240807.
51. Kovacs G.L., De Wied D. Peptidergic modulation of learning and memory processes. *Pharmacol Rev* 1994; 46(3): 269-291. PMID: 7831381.
52. Чепкова А.Н. *Vliyanie vasopressina na svoystva dlitel'noy posttetanicheskoj potentsiatsii v srezakh gippokampa* [Effect of vasopressin on the characteristics of prolonged posttetanic potentiation in hippocampal slices]. *Zhurnal Vyshey Nervnoy Deiatel'nosti Im I.P. Pavlova* 1981; 31(2): 427-430. PMID: 7269796. (In Russ.).

54. Reijmers L.G., van Ree J.M., Spruijt B.M. et al. Vasopressin metabolites: a link between vasopressin and memory? *Prog Brain Res* 1998; 119: 523-535. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)61591-5. PMID: 10074810.
55. Rong X.W., Chen X.F., Du Y.C. Potentiation of synaptic transmission by neuropeptide AVP4-8 (ZNC(C)PR) in rat hippocampal slices. *Neuroreport* 1993; 4(9): 1135-1138. PMID: 8219041.
56. van den Hooff P., Urban I.J., de Wied D. Vasopressin maintains long-term potentiation in rat lateral septum slices. *Brain Res* 1989; 505(2): 181-186. DOI: 10.1016/0006-8993(89)91440-6. PMID: 2532055.
57. Chepkova A.N., French P., De Wied D. et al. Long-lasting enhancement of synaptic excitability of CA1/subiculum neurons of the rat ventral hippocampus by vasopressin and vasopressin(4-8). *Brain Res* 1995; 701(1-2): 255-566. DOI: 10.1016/0006-8993(95)01006-7. PMID: 8925289.
58. Ishihara K., Katsuki H., Kawabata A. et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone and a related analog, CNK-602A, on long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 pathway of guinea pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 554(1-2): 203-208. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90190-7. PMID: 1933301.
59. Matsuoka N., Kaneko S., Satoh M. Somatostatin augments long-term potentiation of the mossy fiber-CA3 system in guinea-pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 553(2): 188-194. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90823-E. PMID: 1681981.
60. Гудашева Т.А. Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств *Известия Академии наук. Серия химическая* 2015; 9: 2012-2021.
61. Olpe H.R., Lynch G.S. The action of piracetam on the electrical activity of the hippocampal slice preparation: a field potential analysis. *Eur J Pharmacol* 1982; 80(4): 415-419. DOI: 10.1016/0014-2999(82)90088-7. PMID: 7106192.
62. Satoh M., Ishihara K., Katsuki H. Different susceptibilities of long-term potentiations in CA3 and CA1 regions of guinea pig hippocampal slices to nootropic drugs. *Neurosci Lett* 1988; 93(2-3): 236-241. DOI: 10.1016/0304-3940(88)90088-2. PMID: 2853846.
63. Чепкова А.Н., Дореули Н.В., Островская Р.У. и др. Сохранение пластических свойств синаптической передачи в долгоживущих срезах гиппокампа под действием пептидного аналога пирacetama, L-pGlu-D-Ala-NH2. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1990; 115: 602-604. PMID: 1964611.
64. Chepkova A.N., Doreulee N.V., Trofimov S.S. et al. Nootropic compound L-pyrroglutamyl-D-alanine-amide restores hippocampal long-term potentiation impaired by exposure to ethanol in rats. *Neurosci Lett* 1995; 188(3): 163-166. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11421-R. PMID: 7609900.
65. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Серединин С. Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид ноопепт (ГВС-111). *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2002; 65(5): 66-72.
66. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожова З.И. Эффективность препарата «Ноопепт» при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением β-амилоида 25-35 в базальные ядра Мейнрета крыс *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 146(1): 84-88. PMID: 19145356.
67. Jia X., Gharibyan A.L., Ohman A. et al. Neuroprotective and nootropic drug noopept rescues α-synuclein amyloid cytotoxicity. *J Mol Biol* 2011; 414(5): 699-712. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.044. PMID: 21986202.
68. Бочкарев В.К., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика действия ноопепта у больных с легкими когнитивными расстройствами посттравматического и сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008; 108(11): 47-55. PMID: 19008801.
69. Vakhitova Y.V., Sadovnikov S.V., Borisevich S.S. et al. Molecular mechanism underlying the action of substituted Pro-Gly Dipeptide Noopept. *Acta Naturae* 2016; 8(1): 82-89. PMID: 27099787.
70. Kondratenko R.V., Derevyagin V.I., Skrebitsky V.G. Novel nootropic dipeptide Noopept increases inhibitory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells. *Neurosci Lett* 2010; 476(2): 70-73. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.005. PMID: 20382202.
71. Колбаев С.Н., Александрова О.П., Шаронова И.Н., Скребицкий В.Г. Влияние ноопепта на динамику [Ca²⁺]_i в нейронах культивируемых срезов гиппокампа крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2017; 164(9): 309-313. DOI 10.1007/s10517-018-3983-3. PMID: 29313229.
53. Chepkova A.N., Skrebitskii V.G. Effects of some adrenergic drugs and neuropeptides on long-term potentiation in hippocampal slices. In: Ajmone Marsan C., Matthies H.(eds). *Neuronal Plasticity and Memory Formation*. NY: Raven Press, 1982: 255-263.
54. Reijmers L.G., van Ree J.M., Spruijt B.M. et al. Vasopressin metabolites: a link between vasopressin and memory? *Prog Brain Res* 1998; 119: 523-535. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)61591-5. PMID: 10074810.
55. Rong X.W., Chen X.F., Du Y.C. Potentiation of synaptic transmission by neuropeptide AVP4-8 (ZNC(C)PR) in rat hippocampal slices. *Neuroreport* 1993; 4(9): 1135-1138. PMID: 8219041.
56. van den Hooff P., Urban I.J., de Wied D. Vasopressin maintains long-term potentiation in rat lateral septum slices. *Brain Res* 1989; 505(2): 181-186. DOI: 10.1016/0006-8993(89)91440-6. PMID: 2532055.
57. Chepkova A.N., French P., De Wied D. et al. Long-lasting enhancement of synaptic excitability of CA1/subiculum neurons of the rat ventral hippocampus by vasopressin and vasopressin(4-8). *Brain Res* 1995; 701(1-2): 255-566. DOI: 10.1016/0006-8993(95)01006-7. PMID: 8925289.
58. Ishihara K., Katsuki H., Kawabata A. et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone and a related analog, CNK-602A, on long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 pathway of guinea pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 554(1-2): 203-208. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90190-7. PMID: 1933301.
59. Matsuoka N., Kaneko S., Satoh M. Somatostatin augments long-term potentiation of the mossy fiber-CA3 system in guinea-pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 553(2): 188-194. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90823-E. PMID: 1681981.
60. Gudasheva T.A. *Teoreticheskiye osnovy i tekhnologii sozdaniya dipeptidnykh lekarstv* [Theoretic basis and technologies of creating dipeptide drugs]. *Izvestiya akademii nauk. Seriya khimicheskaya* 2015; 9: 2012-2021. (In Russ.)
61. Olpe H.R., Lynch G.S. The action of piracetam on the electrical activity of the hippocampal slice preparation: a field potential analysis. *Eur J Pharmacol* 1982; 80(4): 415-419. DOI: 10.1016/0014-2999(82)90088-7. PMID: 7106192.
62. Satoh M., Ishihara K., Katsuki H. Different susceptibilities of long-term potentiations in CA3 and CA1 regions of guinea pig hippocampal slices to nootropic drugs. *Neurosci Lett* 1988; 93(2-3): 236-241. DOI: 10.1016/0304-3940(88)90088-2. PMID: 2853846.
63. Chepkova A.N., Doreuli N.V., Ostrovskaya R.U. et al. *Sokhraneniye plasticheskikh svoystv sinapticheskoy peredachi v dolgozhivyshechikh srezakh gippokampa pod deystviyem peptidnogo analoga piracetama* [Preservation of plastic properties of synaptic transmission in long-lasting hippocampal slices under the effects of a peptide analog of piracetam, L-pGlu-D-Ala-NH2]. *Biull Eksp Biol Med* 1990; 110(12): 602-604. PMID: 1964611. (In Russ.)
64. Chepkova A.N., Doreulee N.V., Trofimov S.S. et al. Nootropic compound L-pyrroglutamyl-D-alanine-amide restores hippocampal long-term potentiation impaired by exposure to ethanol in rats. *Neurosci Lett* 1995; 188(3): 163-166. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11421-R. PMID: 7609900.
65. Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. *Original'nyy nootropnyy i neuroprotektivnyy dipeptide noopept (GVS-111)* [The original novel nootropic and neuroprotective agent noopept]. *Eksp Klin Farmakol* 2002; 65(5): 66-72. PMID: 12596521. (In Russ.)
66. Ostrovskaya R.U., Belnik A.P., Storozheva Z.I. [Noopept efficiency in experimental Alzheimer disease (cognitive deficiency caused by beta-amyloid25-35 injection into Meynert basal nuclei of rats)]. *Bull Exp Biol Med* 2008; 146(1): 77-80. PMID: 19145356. (In Russ.)
67. Jia X., Gharibyan A.L., Ohman A. et al. Neuroprotective and nootropic drug noopept rescues α-synuclein amyloid cytotoxicity. *J Mol Biol* 2011; 414(5): 699-712. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.044. PMID: 21986202.
68. Bochkarev V.K., Teleshova E.S., Sinyukov S.A. et al. *Kliniko-elektroentsefalograficheskaya kharakteristika deystviya noopepta u bol'nykh s legkimi kognitivnymi rassroystvami posttravmaticheskogo i sosudistogo genезa* [Clinical and electroencephalographic characteristic of noopept in patients with mild cognitive impairment of posttraumatic and vascular origin]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2008; 108(11): 47-54. PMID: 19008801. (In Russ.)
69. Vakhitova Y.V., Sadovnikov S.V., Borisevich S.S. et al. Molecular mechanism underlying the action of substituted Pro-Gly Dipeptide Noopept. *Acta Naturae* 2016; 8(1): 82-89. PMID: 27099787.
70. Kondratenko R.V., Derevyagin V.I., Skrebitsky V.G. Novel nootropic dipeptide Noopept increases inhibitory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells. *Neurosci Lett* 2010; 476(2): 70-73. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.005. PMID: 20382202.
71. Колбаев С.Н., Александрова О.П., Шаронова И.Н., Скребицкий В.Г. Влияние ноопепта на динамику [Ca²⁺]_i в нейронах культивируемых срезов гиппокампа крысы [Effect of Noopept on dynamics of intracellular calcium in neurons of cultured rat hippocampal slices]. *Bull Exp Biol Med* 2018; 164(3): 330-333. DOI: 10.1007/s10517-018-3983-3. PMID: 29313229.

Информация об авторах: Скребицкий Владимир Гергиевич – член-корреспондент РАН, д.б.н., проф., зав. лаб. функциональной синаптологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Шаронова Ирина Николаевна – д.б.н., в.н.с., зав. лаб. функциональной синаптологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Skrebitsky V.G., Corresponding Member of RAS, D.Sci. (Biol.), Prof., Head of Laboratory of functional sinaptology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Irina N. Sharonova, D.Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of functional sinaptology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.