

УДК 577.112.6:615.214.31

Низкомолекулярный миметик BDNF, дипептид ГСБ-214, предотвращает ухудшение памяти у крыс на моделях болезни Альцгеймера

П. Ю. Поварнина^{1*}, А. А. Волкова^{1,2}, О. Н. Воронцова¹, А. А. Каменский², Т. А. Гудашева¹, С. Б. Середенин¹

¹Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, 125315 Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, 119991 Россия

*E-mail: povarnina@gmail.com

Поступила в редакцию 16.06.2022

Принята к печати 30.09.2022

DOI: 10.32607/actanaturae.11755

РЕФЕРАТ Известно, что мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) вовлечен в патогенез болезни Альцгеймера (БА). Однако фармакологическое использование полно-размерного нейротрофина затрудняет его макромолекулярная белковая природа. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова создан дипептидный миметик BDNF – ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-метионил-L-серина), активирующий *in vitro* TrkB, PI3K/Akt и PLC- γ 1. ГСБ-214 проявил нейропротекторную активность при транзиторной окклюзии средней мозговой артерии у крыс (в дозе 0.1 мг/кг, внутривенно (в/в)) и улучшил память в тесте распознавания нового объекта (0.1 и 1.0 мг/кг, в/в). Изучено влияние ГСБ-214 на память в условиях скополаминовой и стрептозотоциновой моделей БА в связи с активацией рецепторов TrkB. БА моделировали хроническим в/в введением скополамина или однократным введением стрептозотоцина в желудочки мозга крыс. ГСБ-214 вводили в течение 10 дней после окончания введения скополамина в дозах 0.05, 0.1 и 1 мг/кг (в/в) или в течение 14 дней после введения стрептозотоцина в дозе 0.1 мг/кг (в/в). Эффект дипептида оценивали в тесте распознавания нового объекта, зависимость мнемотропного действия от Trk-рецепторов выявляли, используя соединение K252A – специфический блокатор нейротрофиновых Trk-рецепторов. ГСБ-214 в дозах 0.05 и 0.1 мг/кг статистически значимо предотвращал вызванное скополамином ухудшение долговременной памяти и не влиял на кратковременную. На стрептозотоциновой модели ГСБ-214 полностью устранял ухудшение кратковременной памяти. Мнемотропный эффект ГСБ-214 не регистрировался при блокаде Trk-рецепторов K252A.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА мозговой нейротрофический фактор, димерный дипептидный миметик, болезнь Альцгеймера, скополамин, стрептозотоцин, память.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ BDNF – мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor); SC – скополамин; STZ – стрептозотоцин; БА – болезнь Альцгеймера.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции, на нее приходится 60–80% всех случаев, при этом эффективная патогенетическая терапия заболевания отсутствует [1].

В последние два десятилетия в качестве новых стратегий терапии нейродегенеративных заболеваний рассматривается регуляция активности рецепторов нейротрофинов, в частности мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF).

BDNF поддерживает жизнеспособность нейронов, синаптическую пластичность, играет важную роль в процессах обучения и памяти. Опубликованы данные, свидетельствующие об участии BDNF в патогенезе БА [2–4]. Снижение экспрессии BDNF наблюдается уже на ранней стадии заболевания и коррелирует с накоплением β -амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка

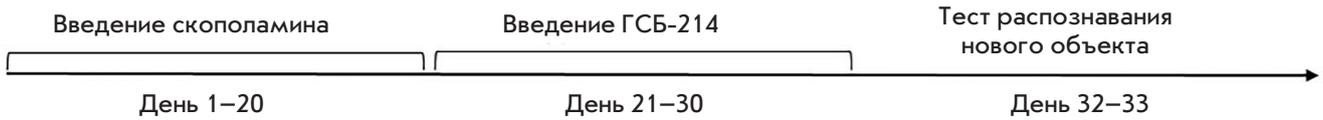


Рис. 2. Схема исследования мнотропной активности ГСБ-214 на скополаминовой модели БА

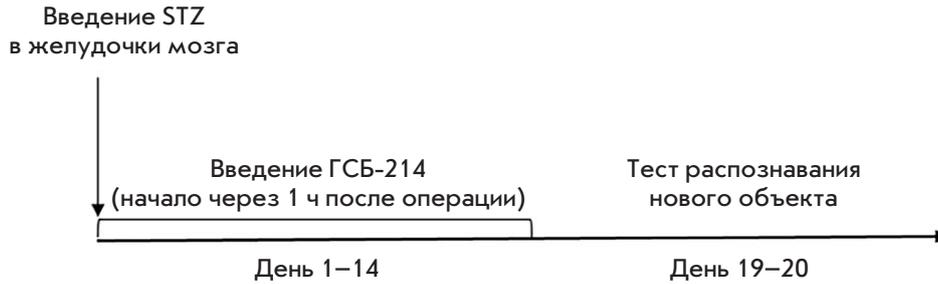


Рис. 3. Схема исследования мнотропной активности ГСБ-214 на стрептозотоциновой модели БА. STZ – стрептозотозин

ли крысам в/б в дозе 2 мг/кг в течение 20 дней. ГСБ-214 в дистиллированной воде вводили в дозах 0.05, 0.1 и 1.0 мг/кг, в/б в течение 10 дней после скополамина. Группе «Контроль» вместо скополамина вводили физиологический раствор, а вместо ГСБ-214 – дистиллированную воду по той же схеме в эквивалентных объемах. Группе «SC» вводили скополамин и дистиллированную воду.

На 32–33-й дни проводили тест распознавания нового объекта.

Схема эксперимента представлена на рис. 2.

Стрептозотоциновая модель БА

Крыс разделяли случайным образом на группы: «Контроль» ($n = 10$), «Стрептозотозин» (STZ) ($n = 7$), STZ + ГСБ-214 (0.1 мг/кг) ($n = 8$). STZ в цитратном буфере вводили с помощью стереотаксиса в желудочки мозга AP = -1.0; L = 1.5; глубина 3.5 в дозе 3 мг/кг. Объем инъекции составлял 3 мкл в каждый желудочек, скорость введения 1 мкл/мин. Через 1 ч после операции в/б вводили ГСБ-214 в дозе 0.1 мг/кг и далее однократно каждый день в течение 13 дней. Группе «Контроль» вместо STZ вводили цитратный буфер, а вместо ГСБ-214 – дистиллированную воду по той же схеме в эквивалентных объемах. Группе «STZ» вводили STZ и дистиллированную воду.

На 19–20-й дни проводили тест распознавания нового объекта. Схема эксперимента представлена на рис. 3.

Тест распознавания нового объекта

Тест основан на естественном стремлении грызунов исследовать новые объекты [19]. Он широко исполь-

зуется для оценки как кратковременной, так и долговременной памяти [20].

Тест проводили в клетках Т4, идентичных домашним клеткам, в которых содержали животных на протяжении исследования. Крысу сначала сажали в пустую клетку с опилками на 4 мин для адаптации.

Фаза ознакомления. В два ближайших угла клетки помещали два одинаковых незнакомых для крысы

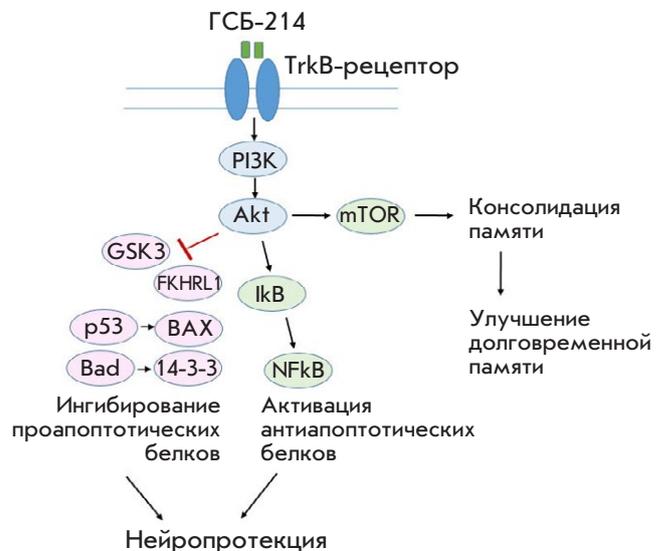


Рис. 4. Возможные механизмы действия дипептидного миметика BDNF ГСБ-214 на моделях БА

объекта. В течение 4 мин регистрировали время исследования объектов. Затем крысу возвращали в домашнюю клетку.

Тест. В те же углы клетки помещали новую пару объектов, в которой один объект был идентичен объектам, предъявляемым в фазе ознакомления, а второй был незнакомым. В течение 4 мин регистрировали время исследования знакомого и нового объектов. Тест проводили через 1 ч (тест 1) и 24 ч (тест 2) после фазы ознакомления для регистрации кратковременной и долговременной памяти соответственно. В тесте 1 и тесте 2 использовали разные незнакомые объекты. Исследованием считали обнюхивание, когда нос животного находился на расстоянии не более 2 см от объекта.

В качестве критерия памяти использовали коэффициент дискриминации [21], который рассчитывали по формуле: $K_d = (T_{нов} - T_{зн}) / (T_{нов} + T_{зн})$, где $T_{нов}$ – время исследования нового объекта, $T_{зн}$ – время исследования знакомого объекта. Значения $K_d > 0$ означают, что животное помнит объект, предъявлявшийся в фазу ознакомления.

Фармакологический ингибиторный анализ

Крысы были разделены случайным образом на группы: «Контроль» (дист. вода и 1% DMSO в физ. растворе, $n = 12$), ГСБ-214 0.1 мг/кг (ГСБ-214 и 1% DMSO, $n = 13$), ГСБ-214 0.1 мг/кг + К252А 100 мкг/кг ($n = 12$), К252А 100 мкг/кг (дист. вода и К252А, $n = 13$). ГСБ-214 в дозе 0.1 мг/кг или эквивалентное количество дистиллированной воды вводили в/б через 20 мин после в/б инъекции К252А в дозе 100 мкг/кг в 1% DMSO или 1% DMSO. Через 24 ч начинали тест распознавания нового объекта. Доза ГСБ-214 выбрана на основании предыдущих экспериментов [22].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных в ходе экспериментов данных проводили с помощью компьютерной программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Статистическую значимость различий коэффициентов дискриминации оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующими попарными межгрупповыми сравнениями с помощью теста Даннета или двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA) с последующими попарными межгрупповыми сравнениями с помощью теста Тьюки.

Данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дипептид ГСБ-214 препятствует ухудшению долговременной памяти в условиях скополаминовой модели БА

По сравнению с контрольной группой хроническое введение скополамина вызывало статистически значимое снижение коэффициента дискриминации как в тесте 1 (через 1 ч после ознакомления с объектами, $p = 0.0212$), так и в тесте 2 (через 24 ч после ознакомления, $p = 0.0077$), что свидетельствует об ухудшении соответственно кратковременной и долговременной памяти (табл. 1). Хроническое введение ГСБ-214 в дозах 0.05 и 0.1 мг/кг противодействовало ухудшению долговременной памяти ($p = 0.0177$ и 0.0304 по сравнению с группой «SC» соответственно), но не влияло на кратковременную память. Дипептид ГСБ-214 в дозе 1.0 мг/кг активно не обладал (табл. 1).

Таким образом, ГСБ-214 в дозах 0.05 и 0.1 мг/кг (в/б, 10 дней) препятствовал ухудшению долговременной памяти в скополаминовой модели БА.

Дипептид ГСБ-214 препятствует ухудшению кратковременной памяти в условиях стрептозотоциновой модели БА

На стрептозотоциновой модели БА нами выявлены статистически значимые нарушения памяти у крыс группы «STZ» через 1 ч после ознакомления с объектами ($p = 0.0045$), но не через 24 ч (табл. 2). Таким образом, в условиях данной экспериментальной БА у крыс наблюдались нарушения кратковременной, но не долговременной памяти, что характерно для ранней стадии развития заболевания [23]. ГСБ-214 в дозе 0.1 мг/кг статистически значимо корректировал эти нарушения ($p = 0.0032$), коэффициент дискриминации в группе животных, получавших лечение, был выше в 4.8 раза по сравнению с группой «STZ» (табл. 2).

Таким образом, дипептид ГСБ-214 полностью подавлял развитие нарушений кратковременной памяти на стрептозотоциновой модели БА.

Мнемотропная активность ГСБ-214 зависит от активации Trk-рецепторов

Для выявления вовлеченности активации Trk-рецепторов в мнемотропные эффекты ГСБ-214 мы изучили влияние К252А, блокатора этих рецепторов, на эффекты ГСБ-214 в тесте распознавания нового объекта. Как видно из табл. 3, дипептид ГСБ-214 статистически значимо улучшал долговременную память, увеличивая коэффициент дискриминации при тестировании через 24 ч примерно в 1.5 раза по сравнению с контролем. Введение бло-

Таблица 1. Эффекты ГСБ-214 на модели скополаминовой амнезии в тесте распознавания нового объекта

Группа	Количество животных в группе	Коэффициент дискриминации	
		Тест 1 (1 ч)	Тест 2 (24 ч)
Контроль	9	0.57 ± 0.05	0.53 ± 0.06
SC	10	0.3 ± 0.06*	0.23 ± 0.06**
SC+ГСБ-214 (0.05 мг/кг)	10	0.48 ± 0.07	0.48 ± 0.04[#]
SC+ГСБ-214 (0.1 мг/кг)	9	0.45 ± 0.07	0.47 ± 0.05[#]
SC+ГСБ-214 (1.0 мг/кг)	10	0.33 ± 0.06	0.44 ± 0.08

Данные представлены в виде значений среднего и стандартных ошибок среднего. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ по сравнению с группой «Контроль»; # $p < 0.05$ по сравнению с группой «SC» (one-way ANOVA, тест Даннета).

Таблица 2. Эффекты ГСБ-214 на память на стрептозотоциновой модели БА в тесте распознавания нового объекта

Группа	Количество животных в группе	Коэффициент дискриминации	
		Тест 1 (1 ч)	Тест 2 (24 ч)
Контроль	10	0.46 ± 0.07	0.49 ± 0.05
STZ	7	0.1 ± 0.08**	0.43 ± 0.07
STZ+ГСБ-214 (0.1 мг/кг)	8	0.48 ± 0.07^{##}	0.48 ± 0.03

Данные представлены в виде средних значений и стандартных ошибок среднего. ** $p < 0.01$ по сравнению с группой «Контроль», ## $p < 0.01$ по сравнению с группой «STZ» (one-way ANOVA, тест Даннета).

Таблица 3. Блокатор Trk-рецепторов полностью снимает мнотропный эффект ГСБ-214 на долговременную память

Группа	Количество животных в группе	Коэффициент дискриминации	
		Тест 1 (1 ч)	Тест 2 (24 ч)
Контроль	12	0.53 ± 0.07	0.47 ± 0.06
ГСБ-214 (0.1 мг/кг)	13	0.5 ± 0.05	0.73 ± 0.03***
ГСБ-214 (0.1 мг/кг) + K252A	12	0.53 ± 0.06	0.36 ± 0.03####
K252A	13	0.54 ± 0.06	0.43 ± 0.05

Данные представлены в виде средних значений и стандартных ошибок среднего. *** $p < 0.001$ по сравнению с контролем; #### $p < 0.0001$ по сравнению с группой «ГСБ-214» (two-way ANOVA, тест Тьюки).

катора K252A за 20 мин до ГСБ-214 полностью снимало этот эффект. Сам K252A не оказывал влияния на память крыс. Не выявлено влияния исследуемых соединений на кратковременную память крыс (тест 1) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы обнаружили положительное влияние дипептидного миметика BDNF ГСБ-214 при его однократном в/б введении в дозах 0.1 и 1.0 мг/кг на долговременную память крыс в тесте распознавания нового объекта [22].

В настоящем исследовании мы изучили мнотропную активность ГСБ-214 в том же тесте в скополаминовой и стрептозотоциновой моделях БА.

Скополаминовая амнезия широко используется для оценки потенциальных терапевтических средств для лечения БА [24–26]. Хроническое введение скополамина приводит к развитию холинергического дефицита, вызванного главным образом блокадой холинорецепторов и, как следствие, когнитивных нарушений [25]. В использованной нами модификации модели [24] нарушения, индуцированные хроническим введением скополамина с его последующей отменой (см. схему эксперимента на рис. 2), объясняются включением механизмов обратной связи, которые сначала ведут к повышению плотности и аффинности холинорецепторов, а затем к холинергическому дефициту, обусловленному ускоренным связыванием «наличного» ацетилхолина.

Модель БА, индуцированной введением стрептозотина в желудочки мозга, также широко применяется, валидирована и хорошо изучена [27, 28]. Диабетогенный токсин стрептозотин проникает в клетки, связываясь с транспортером глюкозы 2 за счет структурного сходства с молекулой сахарозы [28]. Внутримозговое введение стрептозотина вызывает инсулинорезистентность и нарушение метаболизма глюкозы в головном мозге [29]. Это приводит к развитию нейропатологических признаков, характерных для БА, таких, как аккумуляция β-амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка, окислительный стресс, гибель нейронов и синапсов [30–33]. Стрептозотоциновая модель БА, как и скополаминовая, ассоциирована с нарушениями памяти [31, 33].

В условиях скополаминовой модели мы выявили нарушения кратковременной и долговременной памяти, что соответствует опубликованным данным [26, 34]. Дипептид ГСБ-214 корректировал только нарушения долговременной памяти и не влиял на кратковременную. Это согласуется с результатами, полученными нами ранее в физиологических условиях в тесте распознавания нового объекта

[22]. Мы предполагаем, что выявленный эффект ГСБ-214 обусловлен активацией пострецепторного сигнального каскада PI3K/Akt, показанной ранее в экспериментах *in vitro* [10]. Компонентом каскада PI3K/Akt является серин/треониновая протеинкиназа mTOR – один из основных регуляторов белкового синтеза [35], который рассматривается как ключевой фактор консолидации памяти и, как следствие, формирования долговременной памяти [36]. С использованием теста распознавания нового объекта установлено, что ингибирование mTOR приводит к нарушениям долговременной, но не кратковременной памяти у крыс [37]. Можно предположить, что эффекты ГСБ-214 в условиях скополаминовой модели БА обусловлены улучшением консолидации памяти посредством активации сигнального каскада TrkB/PI3K/Akt/mTOR. С помощью фармакологического ингибиторного анализа мы показали, что мнемоторная активность ГСБ-214 обусловлена активацией нейротрофиновых Trk-рецепторов, с которыми сопряжен сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR.

В условиях стрептозотоциновой модели мы наблюдали нарушение только кратковременной памяти, что может свидетельствовать об относительно слабо выраженных нейродегенеративных изменениях, характерных для ранней БА [38]. ГСБ-214 корректировал данное нарушение. Поскольку ранее мы не наблюдали влияния ГСБ-214 на кратковременную память в физиологических условиях [22], можно предположить, что восстановление памяти происходило за счет увеличения жизнеспособности нейронов в условиях индуцированной стрептозотоцином токсичности. Нейропротекторные эффекты ГСБ-214 были выявлены ранее в экспериментах *in vitro* [15], а также на модели ишемического инсульта, вызванного транзиторной окклюзией средней мозговой артерии у крыс [16]. Эти эффекты, как и мнемоторные, предположительно связаны с активацией сигнального каскада PI3K/Akt.

Хорошо известно, что этот каскад опосредует нейропротекцию за счет ингибирования проапоптотических белков и увеличения экспрессии антиапоптотических белков [39]. Показано, что PI3K/Akt опосредует снижение активности киназы гликогенсинтазы 3β (GSK-3β), вовлеченной в увеличение продукции β-амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка [40].

Интересно отметить, что выявленная ранее антидиабетическая активность ГСБ-214 зависела от активации каскада PI3K/Akt, как установлено с помощью фармакологического ингибиторного анализа [17]. Поскольку хорошо известно о сходстве патогенеза БА и сахарного диабета [18], это свидетельствует в пользу вклада PI3K/Akt и в эффекты ГСБ-214 в стрептозотоциновой модели, которая воспроизводит все основные патофизиологические механизмы заболевания.

Предполагаемые механизмы действия ГСБ-214 на моделях БА приведены на рис. 4. Для установления точных механизмов действия ГСБ-214 в условиях экспериментальной БА необходимы дополнительные исследования.

Активация сигнального каскада PI3K/Akt дипептидом ГСБ-214, выявленная ранее в экспериментах *in vitro* [10], может способствовать нейропротекции за счет ингибирования проапоптотических белков и активации антиапоптотических белков, а также улучшению консолидации памяти и, как следствие, долговременной памяти посредством активации регулятора белкового синтеза mTOR.

ВЫВОДЫ

Таким образом, низкомолекулярный миметик BDNF – дипептид ГСБ-214, корректирует индуцированные нарушения памяти у крыс в условиях скополаминовой и стрептозотоциновой моделей болезни Альцгеймера. Эффект ГСБ-214 зависит от активации Trk-рецепторов. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Alzheimer's disease facts and figures // Alzheimer's Dementia. 2019. V. 15. № 3. P. 321–387.
2. Giuffrida M.L., Copani A., Rizzarelli E. // Aging (Albany, NY). 2018. V. 10. № 8. P. 1791–1792.
3. Iulita M.F., Bistué Millón M.B., Pentz R., Aguilar L.F., Do Carmo S., Allard S., Michalski B., Wilson E.N., Ducatenzeiler A., Bruno M.A., et al. // Neurobiol. Dis. 2017. V. 108. P. 307–323.
4. Amidfar M., de Oliveira J., Kucharska E., Budni J., Kim Y.K. // Life Sci. 2020. V. 257. P. 118020.
5. Wang Z.H., Xiang J., Liu X., Yu S.P., Manfredsson F.P., Sandoval I.M., Wu S., Wang J.Z., Ye K. // Cell Rep. 2019. V. 28. № 3. P. 655.
6. Arancibia S., Silhol M., Moulière F., Meffre J., Höllinger I., Maurice T., Tapia-Arancibia L. // Neurobiol. Dis. 2008. V. 31. № 3. P. 316–326.
7. Nagahara A.H., Mateling M., Kovacs I., Wang L., Eggert S., Rockenstein E., Koo E.H., Masliah E., Tuszynski M.H. // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 39. P. 15596–15602.
8. Jiao S.S., Shen L.L., Zhu C., Bu X.L., Liu Y.H., Liu C.H., Yao X.Q., Zhang L.L., Zhou H.D., Walker D.G., et al. // Transl. Psychiatry. 2016. V. 6. № 10. P. e907.
9. Kopec B., Zhao L., Rosa-Molinar E., Siahhan T. // Med. Res. Arch. 2020. V. 8. № 2. P. 2043.
10. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B. // Med. Res. Rev. 2021. № 41. P. 2746–2774.
11. Longo F.M., Massa S.M. // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. V. 12. № 7. P. 507–525.
12. Zhang Z., Liu X., Schroeder J.P., Chan C.-B., Song M., Yu

- S.P., Weinschenker D., Ye K. // *Neuropsychopharmacology*. 2014. V. 39. № 3. P. 638–650.
13. Aytan N., Choi J.K., Carreras I., Crabtree L., Nguyen B., Lehar M., Blusztajn J.K., Jenkins B.G., Dedeoglu A. // *Eur. J. Pharmacol.* 2018. V. 828. P. 9.
14. Bollen E., Vanmierlo T., Akkerman S., Wouters C., Steinbusch H.M.W., Prickaerts J. // *Behav. Brain Res.* 2013. V. 257. P. 8–12.
15. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., Логвинов И.О., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Середенин С.Б. // *Биоорган. химия*. 2012. Т. 38. № 3. С. 280–290.
16. Gudasheva T.A., Povarnina P., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. // *Drug Des. Devel. Ther.* 2016. V. 10. P. 3545–3553.
17. Ягубова С.С., Островская Р.У., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // *Бюл. эксп. биол. мед.* 2020. Т. 169. № 6. С. 712–715.
18. de la Monte S.M., Wands J.R. // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008. V. 2. № 6. P. 1101.
19. Ennaceur A., Delacour J. // *Behav. Brain Res.* 1988. V. 31. № 1. P. 47–59.
20. Antunes M., Biala G. // *Cogn. Process.* 2012. V. 13. № 2. P. 93–110.
21. Beldjoud H., Barsegyan A., Roozendaal B. // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 108.
22. Волкова А.А., Поварнина П.Ю., Никифоров Д.М., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // *Химико-фармацевтический журн.* 2022. Т. 56. № 4. С. 3–6.
23. Richter N., Beckers N., Onur O.A., Dietlein M., Tittgemeyer M., Kracht L., Neumaier B., Fink G.R., Kukulja J. // *Brain.* 2018. V. 141. № 3. P. 903–915.
24. Островская Р.У., Мирзоев Т.Х., Фирова Ф.А. // *Эксп. клин. фармакол.* 2001. Т. 64. № 2. С. 11–14.
25. van Dam D., De Deyn P.P. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006. V. 5. № 11. P. 956–970.
26. Bhuvanendran S., Kumari Y., Othman I., Shaikh M.F. // *Front. Pharmacol.* 2018. V. 9. P. 665.
27. Rai S., Kamat P.K., Nath C., Shukla R. // *J. Neuroimmunol.* 2013. V. 254. № 1–2. P. 1–9.
28. Kamat P.K., Kalani A., Rai S., Tota S.K., Kumar A., Ahmad A.S. // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 7. P. 4548–4562. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-015-9384-y>.
29. Kamat P.K. // *Neural Regen. Res.* 2015. V. 10. № 7. P. 1050.
30. Salkovic-Petrisic M., Hoyer S. // *J. Neural Transm. Suppl.* 2007. № 72. P. 217–233.
31. Ravelli K.G., Rosário B. dos A., Camarini R., Hernandez M.S., Britto L.R. // *Neurotox. Res.* 2017. V. 31. № 3. P. 327–333.
32. Bassani T.B., Turnes J.M., Moura E.L.R., Bonato J.M., Cópola-Segovia V., Zanata S.M., Oliveira R.M.M.W., Vital M.A.B.F. // *Behav. Brain Res.* 2017. V. 335. P. 41–54.
33. Afshar S., Shahidi S., Rohani A.H., Komaki A., Asl S.S. // *Psychopharmacol.* 2018. V. 235. № 10. P. 2809–2822.
34. Mugwagwa A.T., Gadaga L.L., Pote W., Tagwireyi D. // *J. Neurodegener. Dis.* 2015. V. 2015. P. 1–9.
35. Switon K., Kotulska K., Janusz-Kaminska A., Zmorzynska J., Jaworski J. // *Neuroscience.* 2017. V. 341. P. 112–153.
36. Hernandez P.J., Abel T. // *Neurobiol. Learn Mem.* 2008. V. 89. № 3. P. 293–311.
37. Jobim P.F.C., Pedroso T.R., Werenicz A., Christoff R.R., Maurmann N., Reolon G.K., Schröder N., Roesler R. // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 228. № 1. P. 151–158.
38. Porsteinsson A.P., Isaacson R.S., Knox S., Sabbagh M.N., Rubino I. // *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2021. V. 8. № 3. P. 371–386.
39. Reichardt L.F. // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2006. V. 361. № 1473. P. 1545–1564.
40. Long H.Z., Cheng Y., Zhou Z.W., Luo H.Y., Wen D.D., Gao L.C. // *Front. Pharmacol.* 2021. V. 12. P. 648636.