

К ВОПРОСУ ОБ УЧАСТИИ ВОЗБУЖДАЮЩИХ МЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ПРОЦЕССОВ ФОРМИРОВАНИЯ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ПАМЯТИ

А.В. Коновалов, С.В. Чепур, М.А. Юдин, А.С. Никифоров, И.М. Иванов,

А.М. Колесников, О.А. Яковлев

¹ *ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4, тел. 8-910-626-46-71, e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Резюме

В обзоре рассмотрены особенности строения и локализации мускариновых и никотиновых холинергических, а также AMPA- и NMDA-рецепторов возбуждающих аминокислот, участвующих в реализации процессов формирования и воспроизведения энграмм. На различных экспериментальных моделях отмечена положительная корреляция между уровнем ацетилхолина и способностью к обучению и памяти. Представлены обобщенные данные по внутриклеточному механизму, лежащему в основе ухудшения памяти при воздействии М-холинолитиков с участием медленных кальций зависимых калиевых каналов пирамидных клеток гиппокампа. Антагонисты глутаматных рецепторов нарушают сохранение информации, что свидетельствует о ключевой роли глутаматных AMPA- и NMDA-рецепторов в процессах долговременной потенциации и синаптической пластичности. Чрезмерная активация этих рецепторов лекарственными препаратами, в том числе за счет возбуждения никотиновых холинорецепторов, содержащих α_4/β_2 -субъединицы, по принципу положительной обратной связи, также не приводит к улучшению памяти в связи с поступлением в пирамидные клетки избытка ионов кальция и развитием эксайтотоксичности. Показана возможность улучшения памяти путём использования рацетамов (пирацетама и его аналогов), представляющих аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов, лишённые эксайтотоксичности.

Ключевые слова: ацетилхолин, глутамат, память, синаптическая пластичность, эксайтотоксичность, рацетама, медиаторные системы.

TO THE ISSUE OF PARTICIPATION OF EXCITATORY MEDIATOR SYSTEMS IN PROVIDING THE PROCESSES OF MEMORY FORMATION AND REPRODUCTION

A.V. Konovalov, S.V. Chepur, M.A. Yudin, A.S. Nikiforov, I.M. Ivanov, A.M. Kolesnikov,
O. A. Yakovlev

¹ *Federal State Budgetary Institution "State Research Testing Institute of Military Medicine" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, St. Petersburg, Lesoparkovaya str., 4, tel. 8-910-626-46-71, e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Summary

The review considers structural and localizing features of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors, as well as AMPA and NMDA receptors of excitatory amino acids involved in the formation and reproduction of engrams. In various experimental models a positive correlation was noted between the level of acetylcholine and the ability to learn and memory. Summarized data on the intracellular mechanism underlying memory impairment under the influence of M-anticholinergics with the involvement of slow calcium-dependent potassium channels of pyramidal cells of the hippocampus are presented. Antagonists of glutamate receptors disrupt the storage of information, which indicates the key role of glutamate AMPA and NMDA receptors in the processes of long-term potentiation and synaptic plasticity. Excessive activation of these receptors by drugs, including through the excitation of nicotinic cholinergic receptors containing α_4/β_2 subunits, according to the principle of positive feedback, also does not lead to the memory improvement due to the entry of excess calcium ions into the pyramidal cells and the development of excitotoxicity. The possibility of memory enhancement by racetams (piracetam and its analogs), which are allosteric modulators of AMPA receptors devoid of excitotoxicity, has been shown.

Key words: acetylcholine, glutamate, memory, synaptic plasticity, excitotoxicity, racetams, mediator systems.

Введение

Память относят к уникальной функции мозга, реализуемой не в одном конкретном локусе нервной ткани, а представляющей собой результат взаимодействия различных структур в виде закрепления, сохранения и последующего воспроизведения информации [1] в виде целостных систем знаний, позволяющих организму приобретать, хранить и использовать обширный запас сведений в целях эффективной адаптации в социо-информационном континууме [2, 3]. Её понятие и особенности нарушений в настоящее время приобрели достаточно четкие критерии, определяющие биохимические, физиологические, неврологические и психологические аспекты этого явления. Память характеризуют по различным показателям (точность воспроизведения, объем сохраненной информации, скорость запоминания, воспроизведения и забывания и др.), которые зависят от типа памяти и от индивидуальных особенностей человека.

В зависимости от сохранения и закрепления информации неврологическую память, согласно модели Р. Аткинсона и Р. Шиффрина [4], делят на кратковременную (от нескольких секунд до часов) и долговременную (от нескольких суток до нескольких лет) [5]. Процесс перехода кратковременной памяти в долговременную сопряжен с консолидацией памяти [6], реализуемой посредством распределения волновых процессов и спайковой активности, протеканием биохимических процессов, в том числе и в ядрах нервных клеток. В свою очередь формирование и воспроизведение энграмм невозможно без координированной работы возбуждающих медиаторных систем, которые также можно рассматривать в качестве мишеней направленного фармакологического воздействия в процессах обучения и сохранения памяти.

Холинергические нейромедаторные системы и память

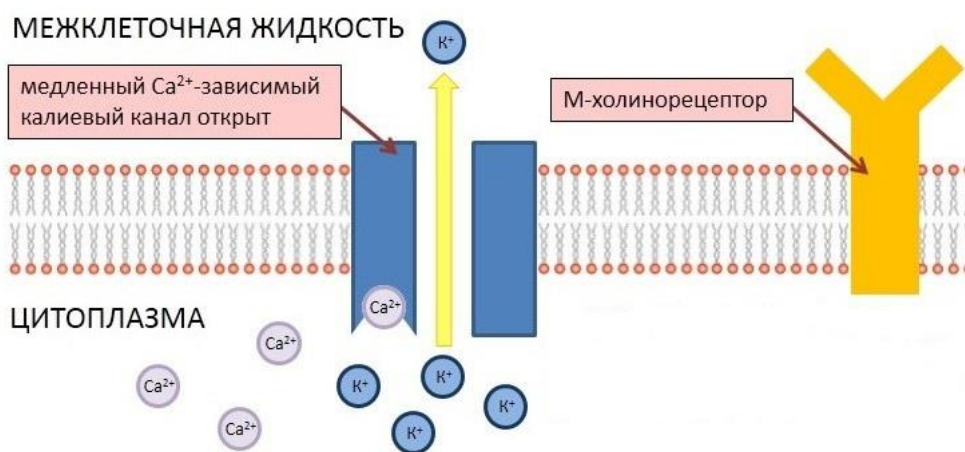
Существует восемь групп холинергических клеток, отростки которых формируют проводящие пути в структурах центральной нервной системы (ЦНС). Проекция нейронов медиального ядра перегородки и вертикального ядра диагонального пучка участвуют в активации гиппокампа [7], вызывая тета-ритм. Холинергические клетки также прослежены в поясной извилине, обонятельной луковице и гипоталамусе. От горизонтального края ядра диагонального пучка нервные волокна формируют проекции в обонятельной луковице. Базальное ядро Мейнерта практически полностью обеспечивает иннервацию коры головного мозга и миндалевидных ядер [8], а его проекции наиболее значимы для модуляции активности медиальных отделов височной доли и орбито-фронтальной коры [9]. Рассмотренные

выше ядра формируют так называемый базальный холинергический комплекс, интегрирующий ключевые структуры, участвующие в формировании памяти.

В центральной нервной системе ацетилхолин проявляет свои эффекты посредством возбуждения холинорецепторов (ХР) двух типов: мускариновых (М-ХР) и никотиновых (Н-ХР). Описано пять подтипов М-ХР [10]. М₁-ХР в основном представлены на постсинаптической мембране клеток и экспрессируются во всех основных областях переднего мозга, включая гиппокамп, кору головного мозга, полосатое тело и таламус. М₂-ХР проецируются в нехолинергических нейронах, расположенных во всех основных отделах мозга, включая гиппокамп и неокортекс. Большая часть М₃-ХР распространены в гипоталамусе, остальные диффузно в других регионах головного мозга. М₄-ХР в основном локализируются в полосатом теле, а М₅ - в pars compacta черной субстанции [11].

Мембрана нервных клеток также содержит большое количество ионных каналов, не являющихся частью ХР. Мембрана пирамидных клеток содержит медленные Ca²⁺-зависимые калиевые каналы, которые активируются ионами Ca²⁺ при связывании их с внутриклеточными доменами каналов [12]. Активация этих каналов вызывает выход из клетки ионов K⁺, создающих необходимый трансмембранный потенциал, и ослабляет память (рисунок 1).

Рисунок 1. Схема функционирования медленных кальций-зависимых калиевых каналов пирамидной клетки

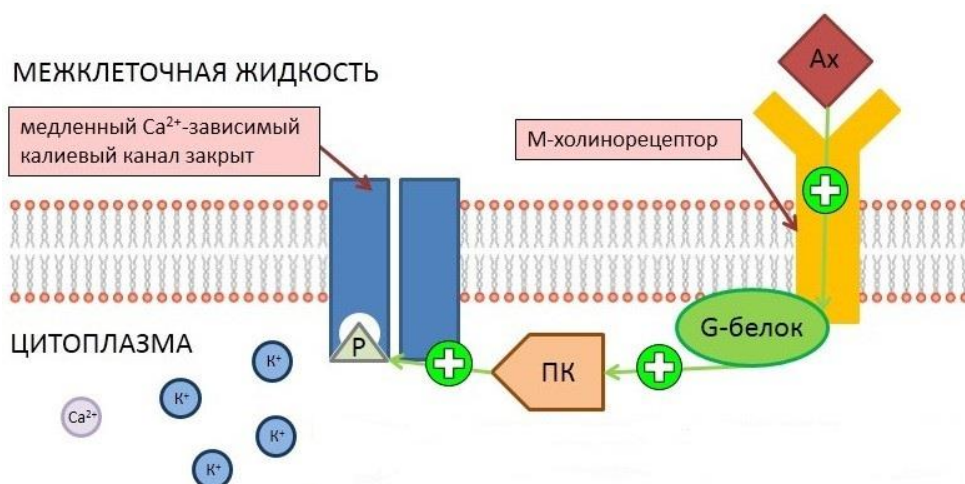


Показано, что медленные Ca²⁺-зависимые калиевые каналы находятся под контролем М-ХР [13]. Посредством G-белков они активируют протеинкиназу, фосфорилирующую внутриклеточный домен каналов, что блокирует связывание Ca²⁺ и замедляет выход ионов K⁺ (рисунок 2).

М-холиноблокаторы (в частности скополамин), блокируя М-ХР, прекращают фосфорилирование внутриклеточного домена и повышают эффективность

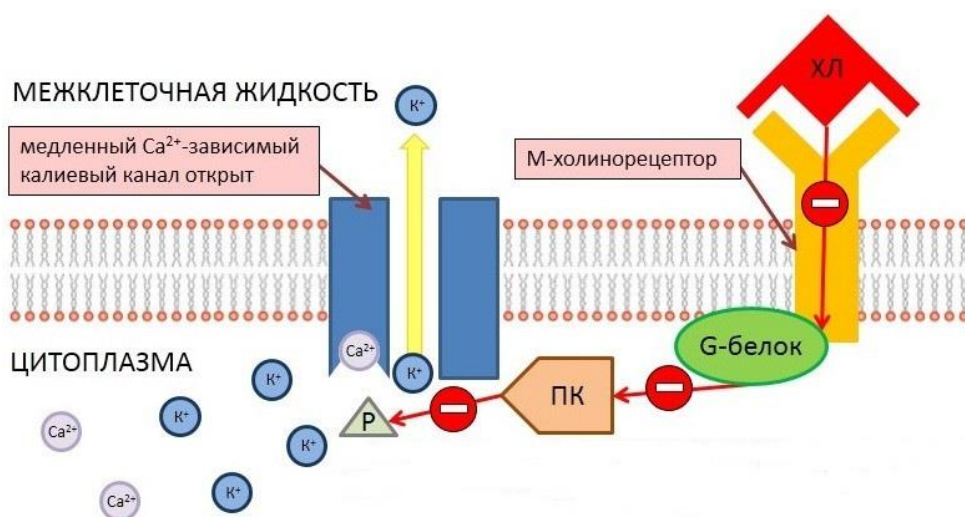
трансмембранного транспорта K^+ из клетки. Это вызывает нарушение памяти на уровне воспроизведения сформированных энграмм (рисунок 3). Агонисты М-ХР (например оксотреморин), обратимые ингибиторы холинэстеразы (аминостигмин и его производные) и орексиновый пептид грелин действуют обратным образом [14, 15].

Рисунок 2. Схема блокирования сайта связывания кальция медленного кальций-зависимого калиевого канала пирамидной клетки путем активации М-ХР и фосфорилирования домена канала



Примечание: Ах – ацетилхолин; ПК – протеинкиназа; Р – остаток фосфорной кислоты.

Рисунок 3. Схема активации медленного кальций-зависимого калиевого канала пирамидной клетки путем блокирования М-ХР



Примечание: ХЛ – холинолитик; ПК – протеинкиназа; Р – остаток фосфорной кислоты.

Н-ХР в отличие от G-белок ассоциированных М-ХР состоят из 5 субъединиц, компактно сгруппированных вокруг трансмембранного Na^+ канала [16]. В настоящее

время идентифицированы девять α - и четыре β -субъединицы, причем в различных структурах ЦНС прослежены α_{2-9} - и β_{2-4} -субъединицы [11, 17]. Среди большого разнообразия структур нейронального типа Н-ХР в головном мозге наиболее важны α_4/β_2 - и α_7 -субъединичные пентамеры. Никотин стимулирует пресинаптические Н-ХР, представленные α_4/β_2 субъединицами, вызывая, тем самым, выброс глутамата, возбуждающего пирамидные клетки и усиливающего вход Ca^{2+} в клетку [18]. Предполагают, что эти рецепторы регулируют выброс дофамина в прилежащем ядре и играют важную роль в регуляции психического статуса. Доказано, что препарат изофлуран, используемый для ингаляционного наркоза, снижает мембранный потенциал путём ингибирования именно Н-ХР, представленных α_4/β_2 -субъединицами, а также, обладая нейротоксичностью, может инициировать запуск апоптоза клеток [19]. Основная функция Н-ХР, содержащих α_7 субъединицу, связана с регуляцией различных когнитивных функций [20]. Их стимуляция на постсинаптической мембране нейронов гиппокампа (центра памяти) и префронтальной коры (центр сложных форм поведения) приводит к возбуждению этих клеток и генерации θ (0,4-14 Гц)- и γ (30-80 Гц)-ритмов. Они сопровождают различную когнитивную деятельность — например, выстраивание временной последовательности событий [21].

В ряде работ [22, 23, 24] показано, что способность к обучению и выработке условных реакций положительно коррелирует с уровнем ацетилхолина в структурах головного мозга. Снижение продукции ацетилхолина при участии холинацетилтрансферазы [25] нарушает обучение, а повышение содержания медиатора ускоряет выработку оборонительных навыков [26]. Зависимость изменения показателей памяти от активности холинэстеразы в мозге неоднозначна. С одной стороны выработка одних навыков сопряжена с её активацией, с другой - со снижением активности этого фермента. На сегодняшний день применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы входит в стандарт противодементной терапии при болезни Альцгеймера, при неэффективности которой ее дополняют неконкурентным низкоаффинным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) мемантином [27].

Угнетение активности холинергической системы нарушает выработку следовых рефлексов, хотя отсроченные ответы от этого не страдают. В экспериментальных исследованиях было показано, что у животных, которые успешно усваивали временную связь между условным и безусловным стимулом, регистрировали значительное увеличение уровня ацетилхолина в медиальной префронтальной коре по сравнению с

гиппокампом [28]. Наиболее выраженной была разница в уровнях ацетилхолина у крыс, у которых выработали стойкий следовый рефлекс. Исходя из этого можно заключить, что непосредственно в обучении большую роль играет префронтальная кора, а гиппокамп сохраняет полученные знания [29].

Глутаматергическая система и память

В основе памяти лежит долговременная потенция, как явление, при котором проведение нервного импульса между нейронами приводит к облегчению проведения последующих импульсов в образованном ими синапсе [30]. В дальнейшем проведение нервного импульса происходит с меньшим количеством задержек и ошибок. Когнитивный процесс, протекающий в гиппокампе и других областях коры мозга, сопряжен с пирамидной клеткой, на мембране которой выделяют две разновидности глутаматных рецепторов: рецепторы, связывающие α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA-рецепторы) и NMDA-рецепторы [31]. Именно этим ионотропным рецепторам принадлежит важная роль в формировании синаптической пластичности.

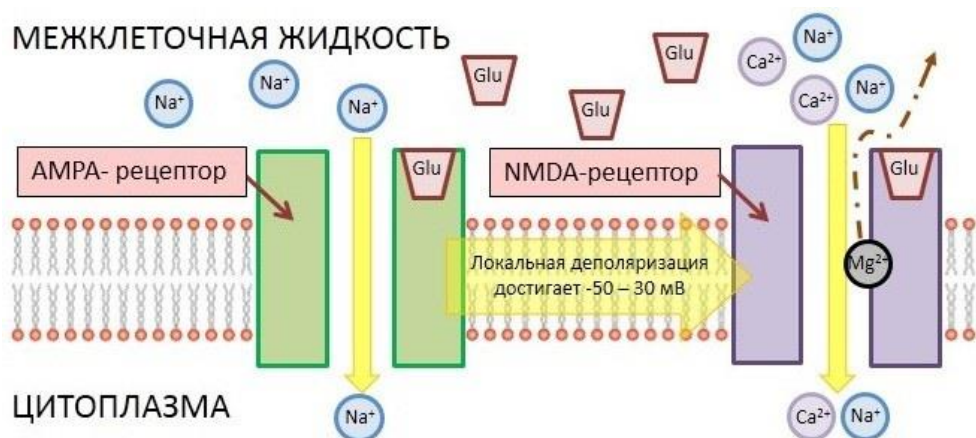
При долговременной потенциации пресинаптический нейрон, контактирующий с пирамидной клеткой, выделяет глутамат, который, связываясь с AMPA-рецепторами, обеспечивает поступление ионов Na^+ внутрь пирамидной клетки. Вызванная таким образом локальная деполяризация затрагивает находящиеся рядом NMDA-рецепторы, локальная деполяризация которых до - 30-50 мВ приводит к вытеснению ионов Mg^{2+} , закрывающих ионные каналы NMDA-рецепторов. Под действием глутамата каналы активированных NMDA-рецепторов начинают пропускать внутрь пирамидной клетки ионы Na^+ и Ca^{2+} , которые увеличивают проводимость синапса за счёт вновь формируемой деполяризации, увеличения плотности расположения AMPA-рецепторов (рисунок 4) [31].

Чрезмерная стимуляция AMPA- и NMDA-рецепторов может привести к неконтролируемой активности нейронов. В частности, острый стресс, вызванный пероральным введением йохимбина 54 мг и гидрокортизона 10 мг, значительно ослаблял глутаматную модуляцию, сопряженную с формированием рабочей памяти, и нарушал точность ответа по сравнению с плацебо [32].

К специфическим позитивным неопептидным модуляторам памяти можно отнести рацетамы [33, 34], представляющие собой пироллидиновые производные. По фармакологическому эффекту их можно классифицировать на три подгруппы. Первая подгруппа представлена ноотропами (пирацетам, оксирацетам, прамирацетам,

анирацетам, фенилпирацетам), основным механизмом действия которых принято считать аллостерическое модулирование активности AMPA-рецепторов, не приводящее к кальциевой эксайтотоксичности [35]. Эффекты рацетамов первой подгруппы по улучшению памяти также связывают со схожестью по химической структуре с гамма-аминомасляной кислотой [35] и фрагментами пептида вазопрессина, участвующими в процессах обучения, памяти и эмоциональной сферы [6]. Вторая подгруппа рацетамов (леветирацетам, бриварацетам, селетрацетам) оказывает противоэпилептическое и противосудорожное действие. Третья подгруппа (нефирацетам, небрацетам, ролипирацетам, фасорацетам, колурацетам, ролзирацетам, димирацетам и некоторые другие рацетамы) в клинической практике для улучшения памяти и когнитивных функций не используется.

Рисунок 4. Схема функционирования AMPA- и NMDA-рецепторов при реализации долговременной потенциации



Антагонист NMDA-рецепторов кетамин может служить примером препарата, вызывающего отрицательное фармакологическое действие на память, проявляющееся развитием амнезии [36]. Используемый для наркоза при хирургических вмешательствах кетамин встраивается в ионный канал NMDA-рецептора, не давая ионам Ca^{2+} пройти внутрь пирамидной клетки, делая долговременную потенциацию невозможной. Блокаторы NMDA-рецепторов уменьшают спайковую активность, связанную с памятью, тогда как блокаторы AMPA-рецепторов нарушают сохранность общей информации [37].

В отличие от быстродействующих ионотропных рецепторов метаботропные рецепторы обеспечивают медленную реакцию на глутаматергические сигналы, что не исключает их потенциального влияния на процессы памяти. Так, аллостерический агонист mGlu₂-рецептора LY487379 (0,5 мг/кг) в субэффективной дозе и аллостерический агонист M₄-XP VU152100 (0,25-0,5 мг/кг) предотвращали

дизоципин-индуцированные нарушения социальных взаимодействий и распознавания объектов у животных [38]. Отмеченные наблюдения прослеживали в других исследованиях, при этом максимальное развитие эффектов выявляли после курсового применения лекарственных средств [38].

Заключение

В настоящем обзоре проанализирована роль внутриклеточных механизмов, сопряженных с холинергической и глутаматергической медиаторными системами в формировании и извлечении энграмм. М-холинолитические препараты ухудшают память посредством блокирования фосфорилирования внутриклеточного домена медленных Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов, что способствует оттоку внутриклеточного K^+ и дестабилизации потенциала покоя нейронов. Возбуждение Н-ХР, содержащих α_4/β_2 - и α_7 -субъединицы, обуславливает улучшение памяти посредством регуляции выброса дофамина и глутамата. Применение антагонистов глутаматных AMPA- и NMDA-рецепторов приводит к развитию амнезии за счет блокирования процесса долговременной потенциации. Ухудшение памяти может быть обусловлено и чрезмерной активацией этих рецепторов из-за развития эксайтотоксичности нейронов, которую можно избежать при использовании ноотропов, представляющих аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов.

Анализ результатов многочисленных исследований зачастую не учитывает особенности видового переноса и не позволяет экстраполировать экспериментальные данные на человека. Фармакологическое влияние препаратов может быть результатом взаимодействия с мишенями как в конкретном локусе, так и следствием системной реакции, что затрудняет анализ конкретных механизмов памяти. Учитывая мировые тенденции в изучении лиганд-рецепторных взаимодействий в формировании и воспроизведении энграмм, можно считать, что в ближайшее время с развитием прецензионных техник будут изучены многочисленные модуляторы пептидной природы, рассматриваемые в качестве перспективных средств профилактики и лечения нарушений памяти.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Соблюдение этических стандартов

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

Список литературы

1. El-Boustani S., Ip J.P.K., Breton-Provencher V.; Locally coordinated synaptic plasticity of visual cortex neurons in vivo. *Science*. 2018; 360 (6395): 1349-1354.
2. Vaz A.P., Wittig J.H. Jr., Inati S.K. et al. Replay of cortical spiking sequences during human memory retrieval. *Science*. 2020. 367 (6482): 1131-1134.
3. Yorgason J.B., Choi H., Neupert S.D. et al. Microlongitudinal analysis of memory failures, negative affect, and marital interactions. *Psychol. Aging*. 2020. 35 (1): 8-19.
4. Atkinson R.C., Shiffrin R.M. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation* (Vol. 2). New York: Academic Press; 1968.
5. Баарс Б., Гейдж Н. Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки: 1 ч. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014.
6. Ашмарин И.П., Вартанян Г.А. Механизмы памяти (руководство по физиологии). Л: «Наука» (Ленинград. отд.); 1987.
7. Haam J., Yakel J.L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *J. Neurochem*. 2017; 142 (2). 111-121.
8. Aitta-Aho T., Hay Y.A., Phillips B.U. et al. Basal Forebrain and Brainstem Cholinergic Neurons Differentially Impact Amygdala Circuits and Learning-Related Behavior. *Curr. Biol*. 2018; 28 (16): 2557-2569.
9. Ranganath C., Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat. Rev. Neurosci*. 2003; 4 (3): 193-202.
10. Bubser M. Muscarinic receptor pharmacology and circuitry for the modulation of cognition. *Hand Exp Pharmacol*. 2012.; 208: 121–166.
11. Clark R.E., Martin S.J. *Behavioral Neuroscience of Learning and Memory*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018.
12. Catterall W.A., Wisedchaisri G., Zheng N. The chemical basis for electrical signaling. *Nat. Chem. Biol*. 2017; 13 (5): 455-463.
13. Cui E.D., Strowbridge B.W. Selective attenuation of Ether-a-go-go related K(+) currents by endogenous acetylcholine reduces spike-frequency adaptation and network correlation. *Elife*. 2019; 8 (44954).
14. Фатеев И.В., Субботина С.Н., Курпякова А.Ф., Тюнин М.А. Изучение возможности применения структурного аналога аминостигмина для лечения когнитивных расстройств токсического генеза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156 (9): 331-334.

15. Parent M.A., Amarante L.M., Swanson K., Laubach M. Cholinergic and ghrelinergic receptors and KCNQ channels in the medial PFC regulate the expression of palatability. *Front Behav Neurosci.* 2015; 9: 284.
16. Sapronov N.S., Nezhinskaya G.I., Vladykin A.L. Effects of cholinergic agonists and antagonists under conditions of spleen denervation in rats with endotoxic shock. *Bull Exp Biol Med.* 2010; 149 (5): 598-600.
17. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. Миастения и врожденные миастенические синдромы. Москва: Медицинское информационное агентство; 2013.
18. Grundey J., Barlay J., Batsikadze G., Kuo M.F., Paulus W., Nitsche M. Nicotine modulates human brain plasticity via calcium-dependent mechanisms. *J. Physiol.* 2018; 596 (22): 5429-5441.
19. Qi Y., Chen L., Shan S., Nie Y., Wang Y. Vitexin improves neuron apoptosis and memory impairment induced by isoflurane via regulation of miR-409 expression. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29 (1): 135-145.
20. Söderman A., Mikkelsen J.D., West M.J., Christensen D.Z., Jensen M.S. Activation of nicotinic $\alpha(7)$ acetylcholine receptor enhances long term potentiation in wild type mice but not in APP(swe)/PS1 Δ E9 mice. *Neurosci Lett.* 2011; 487 (3): 325-329.
21. Alger B.E., Nagode D.A., Tang A.H. Muscarinic cholinergic receptors modulate inhibitory synaptic rhythms in hippocampus and neocortex. *Front Synaptic Neurosci.* 2014; 6 (18).
22. Лобзин С.В., Соколова М.Г., Налькин С.А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы). *Вестн. Сев.-зап. гос. мед. ун-та.* 2017; 9 (4): 53-58.
23. Bartus R.T., Dean R.L. 3rd, Beer B. et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 1982; 217 (4558): 408-414.
24. Grossberg S. Acetylcholine neuromodulation in normal and abnormal learning and memory: vigilance control in waking, sleep, autism, amnesia and Alzheimer's Disease. *Front. Neural. Circuits.* 2017; 11 (82).
25. Hawley W.R., Witty C.F., Daniel J.M., Dohanich G.P. Choline acetyltransferase in the hippocampus is associated with learning strategy preference in adult male rats. *Behav. Brain Res.* 2015; 289: 118-124.
26. Zhu B., Chen C., Moyzis R.K. et al. The choline acetyltransferase (CHAT) gene is associated with parahippocampal and hippocampal structure and short-term memory span. *Neuroscience.* 2018; 369: 261-268.

27. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. Разработка стандарта терапии болезни Альцгеймера. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 1: 5-10.
28. Eichenbaum H. Memory: Organization and Control. *Annu Rev. Psychol.* 2017; 68: 19-45.
29. Eichenbaum H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18 (9): 547-558.
30. Knafo S., Venero C. Cognitive Enhancement. Pharmacologic, environmental and genetic factors. USA: Copyright; 2015.
31. Wang Y., Liu Q., Xie J. et al. Dcf1 Affects Memory and Anxiety by Regulating NMDA and AMPA Receptors. *Neurochem. Res.* 2019; 44 (11): 2499-2505.
32. Woodcock E.A., Greenwald M.K., Khatib D. et al. Pharmacological stress impairs working memory performance and attenuates dorsolateral prefrontal cortex glutamate modulation. *Neuroimage.* 2019; 186: 437-445.
33. Reynolds C.D., Jefferson T.S., Volquardsen M. et al. Oral aniracetam treatment in C57BL/6J mice without pre-existing cognitive dysfunction reveals no changes in learning, memory, anxiety or stereotypy. *F1000Res.* 2017; 6. (1452).
34. Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G. et al. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2011; 109 (5): 407-412.
35. Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs.* 2010; 70 (3): 287-312.
36. Koh M.T., Shao Y., Rosenzweig-Lipson S., Gallagher M. Treatment with levetiracetam improves cognition in a ketamine rat model of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018; 193: 119-125.
37. van Vugt B., van Kerkoerle T., Vartak D., Roelfsema P.R. The Contribution of AMPA and NMDA Receptors to Persistent Firing in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Working Memory. *J. Neurosci.* 2020; 40 (12): 2458-2470.
38. Cieřlik P., Radulska A., Pelikant-Maęcka I. et al. Reversal of MK-801-Induced Disruptions in Social Interactions and Working Memory with Simultaneous Administration of LY487379 and VU152100 in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11).

References

1. El-Boustani S., Ip J.P.K., Breton-Provencher V.; Locally coordinated synaptic plasticity of visual cortex neurons in vivo. *Science*. 2018; 360 (6395): 1349-1354.
2. Vaz A.P., Wittig J.H. Jr., Inati S.K. et al. Replay of cortical spiking sequences during human memory retrieval. *Science*. 2020. 367 (6482): 1131-1134.
3. Yorgason J.B., Choi H., Neupert S.D. et al. Microlongitudinal analysis of memory failures, negative affect, and marital interactions. *Psychol. Aging*. 2020. 35 (1): 8-19.
4. Atkinson R.C., Shiffrin R.M. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation* (Vol. 2). New York: Academic Press; 1968.
5. Baars B., Gage N. Cognition, Brain and consciousness. *Introduction to Cognitive Neuroscience*: 1 h. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014.
6. Ashmarin I.P., Vartanyan G.A. Memory mechanisms (manual of physiology). L: «Nauka» (Leningrad. otd.); 1987.
7. Haam J., Yakel J.L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *J. Neurochem*. 2017; 142 (2). 111-121.
8. Aitta-Aho T., Hay Y.A., Phillips B.U. et al. Basal Forebrain and Brainstem Cholinergic Neurons Differentially Impact Amygdala Circuits and Learning-Related Behavior. *Curr. Biol*. 2018; 28 (16): 2557-2569.
9. Ranganath C., Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat. Rev. Neurosci*. 2003; 4 (3): 193-202.
10. Bubser M. Muscarinic receptor pharmacology and circuitry for the modulation of cognition. *Hand Exp Pharmacol*. 2012.; 208: 121–166.
11. Clark R.E., Martin S.J. *Behavioral Neuroscience of Learning and Memory*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018.
12. Catterall W.A., Wisedchaisri G., Zheng N. The chemical basis for electrical signaling. *Nat. Chem. Biol*. 2017; 13 (5): 455-463.
13. Cui E.D., Strowbridge B.W. Selective attenuation of Ether-a-go-go related K(+) currents by endogenous acetylcholine reduces spike-frequency adaptation and network correlation. *Elife*. 2019; 8 (44954).
14. Fateev I.V., Subbotina S.N., Kurpyakova A.F., Tyunin M.A. Study of the possibility of using a structural analogue of aminostigmine for the treatment of cognitive disorders of toxic origin. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 156 (9): 331-334.

15. Parent M.A., Amarante L.M., Swanson K., Laubach M. Cholinergic and ghrelinergic receptors and KCNQ channels in the medial PFC regulate the expression of palatability. *Front Behav Neurosci.* 2015; 9: 284.
16. Sapronov N.S., Nezhinskaya G.I., Vladykin A.L. Effects of cholinergic agonists and antagonists under conditions of spleen denervation in rats with endotoxic shock. *Bull Exp Biol Med.* 2010; 149 (5): 598-600.
17. Agafonov B.V., Kotov S.V., Sidorova O.P. Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2013.
18. Grundey J., Barlay J., Batsikadze G., Kuo M.F., Paulus W., Nitsche M. Nicotine modulates human brain plasticity via calcium-dependent mechanisms. *J. Physiol.* 2018; 596 (22): 5429-5441.
19. Qi Y., Chen L., Shan S., Nie Y., Wang Y. Vitexin improves neuron apoptosis and memory impairment induced by isoflurane via regulation of miR-409 expression. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29 (1): 135-145.
20. Söderman A., Mikkelsen J.D., West M.J., Christensen D.Z., Jensen M.S. Activation of nicotinic $\alpha(7)$ acetylcholine receptor enhances long term potentiation in wild type mice but not in APP(swe)/PS1 Δ E9 mice. *Neurosci Lett.* 2011; 487 (3): 325-329.
21. Alger B.E., Nagode D.A., Tang A.H. Muscarinic cholinergic receptors modulate inhibitory synaptic rhythms in hippocampus and neocortex. *Front Synaptic Neurosci.* 2014; 6 (18).
22. Lobzin S.V., Sokolova M.G., Nalkin S.A. Influence of dysfunction of the cholinergic system of the brain on the state of cognitive functions (literature review). *Vestn. Sev.-zap. gos. med. un-ta.* 2017; 9 (4): 53-58.
23. Bartus R.T., Dean R.L. 3rd, Beer B. et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 1982; 217 (4558): 408-414.
24. Grossberg S. Acetylcholine neuromodulation in normal and abnormal learning and memory: vigilance control in waking, sleep, autism, amnesia and Alzheimer's Disease. *Front. Neural. Circuits.* 2017; 11 (82).
25. Hawley W.R., Witty C.F., Daniel J.M., Dohanich G.P. Choline acetyltransferase in the hippocampus is associated with learning strategy preference in adult male rats. *Behav. Brain Res.* 2015; 289: 118-124.
26. Zhu B., Chen C., Moyzis R.K. et al. The choline acetyltransferase (CHAT) gene is associated with parahippocampal and hippocampal structure and short-term memory span. *Neuroscience.* 2018; 369: 261-268.

27. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V. Development of a treatment standard for Alzheimer's disease. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2012; 1: 5-10.
28. Eichenbaum H. Memory: Organization and Control. *Annu Rev. Psychol.* 2017; 68: 19-45.
29. Eichenbaum H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18 (9): 547-558.
30. Knafo S., Venero C. Cognitive Enhancement. Pharmacologic, environmental and genetic factors. USA: Copyright; 2015.
31. Wang Y., Liu Q., Xie J. et al. Dcf1 Affects Memory and Anxiety by Regulating NMDA and AMPA Receptors. *Neurochem. Res.* 2019; 44 (11): 2499-2505.
32. Woodcock E.A., Greenwald M.K., Khatib D. et al. Pharmacological stress impairs working memory performance and attenuates dorsolateral prefrontal cortex glutamate modulation. *Neuroimage*. 2019; 186: 437-445.
33. Reynolds C.D., Jefferson T.S., Volquardsen M. et al. Oral aniracetam treatment in C57BL/6J mice without pre-existing cognitive dysfunction reveals no changes in learning, memory, anxiety or stereotypy. *F1000Res.* 2017; 6. (1452).
34. Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G. et al. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2011; 109 (5): 407-412.
35. Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs.* 2010; 70 (3): 287-312.
36. Koh M.T., Shao Y., Rosenzweig-Lipson S., Gallagher M. Treatment with levetiracetam improves cognition in a ketamine rat model of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018; 193: 119-125.
37. van Vugt B., van Kerkoerle T., Vartak D., Roelfsema P.R. The Contribution of AMPA and NMDA Receptors to Persistent Firing in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Working Memory. *J. Neurosci.* 2020; 40 (12): 2458-2470.
38. Cieřlik P., Radulska A., Pelikant-Maęicka I. et al. Reversal of MK-801-Induced Disruptions in Social Interactions and Working Memory with Simultaneous Administration of LY487379 and VU152100 in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11).